(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392255 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.23

(22) Дата подачи заявки
2022.02.10

(51) Int. Cl. ***C07D 417/10*** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ТЕТРАГИДРОАЗЕПИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

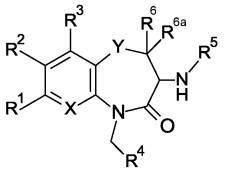
(31) **21156877.9; 21186928.4**
(32) **2021.02.12; 2021.07.21**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2022/053257**
(87) **WO 2022/171745 2022.08.18**

(71) Заявитель:
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Бричги Адриан, Хуттер Роман, Кюне Хольгер, Кун Бернд, Любберс Томас, Мартен Латисья Жанин, Мюллер Барбара Йоханна, Вихман Йюрген, Брандштеттер Марко (CH)

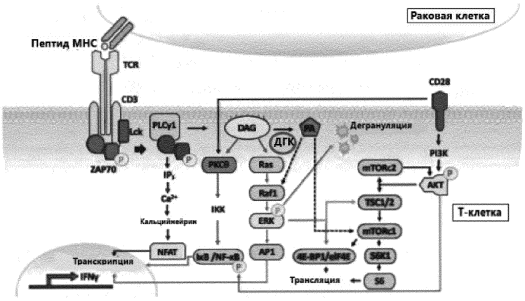
(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении представлены новые бициклические тетрагидроазепиновые производные, имеющие общую формулу (I)



(I),

где X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a} являются такими, как определено в данном документе, композиции, содержащие такие соединения, способы получения таких соединений и способы их применения в лечении рака.



202392255 A1

202392255 A1

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ТЕТРАГИДРОАЗЕПИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Область техники

Настоящее изобретение относится к бициклическим тетрагидроазепиновым соединениям, которые ингибируют диацилглицеролкиназы (ДГК) α и ζ и являются полезными в качестве усилителей сигнала Т-клеток 2, их получению и фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения.

Настоящие соединения могут быть полезны в качестве иммунотерапевтических средств для лечения заболеваний человека. Более конкретно, настоящие соединения можно применять отдельно или в комбинации с другими иммунотерапевтическими средствами для усиления противоракового иммунитета.

Уровень техники

Противораковый иммунитет представляет собой многоступенчатый процесс, регулируемый рядом отрицательных рецепторов иммунных контрольных точек и положительных костимулирующих рецепторов и связанными с ними внутриклеточными сигнальными каскадами, которые при эффективной инициации позволяют достичь противоопухолевого ответа (Mellman, I., et al. (2011) Cancer Immunotherapy Comes of Age, Nature 480(7378), 480-489). Действительно, нацеливание на PD1/PDL1 и другие ингибиторы иммунных контрольных точек произвели революцию в иммунотерапии рака, однако до сих пор более 70% пациентов не получают эффекта от ингибирования иммунных контрольных точек. Аналогичным образом, для биспецифических антител к Т-клеткам, даже в наиболее перспективном показании (неходжкинская лимфома), такие связывающие Т-клетки агенты (TCB) обеспечивают полную ремиссию менее чем у 50% пациентов. По-видимому, истощение Т-клеток играет важную роль во многих из этих примеров первичной или вторичной резистентности к иммунотерапии рака. Возможная причина недостаточной эффективности заключается в том, что активация Т-клеток происходит через нацеливание и перекрестное сшивание CD3 (сигнал 1), а костимуляция,

например, через CD28 или 4-1BB (сигнал 2), отсутствует. Эта гипотеза была подтверждена клинически для CAR Т-клеточной терапии, где было показано, что только после включения костимулирующих доменов наблюдается клинически значимая эффективность.

Диацилглицеролкиназы (ДГК) представляют собой липидные киназы, катализирующие превращение диацилглицерола (ДАГ) в фосфатидную кислоту (ФК), тем самым ограничивая ДГ-регулируемые и стимулируя ФК-зависимые функции (Merida, I., Avila-Flores, A., and Merino, E. 2008: *Diacylglycerol kinases: at the hub of cell signalling.* Biochem. J. 409 (1), 1–18). Семейство ДГК состоит из десяти изоформ, которые можно разделить на пять подтипов, исходя из наличия в их структуре различных регуляторных доменов. Кроме того, отсутствие структурных данных на сегодняшний день все еще препятствует более глубокому пониманию принципа действия ДГК. Также информация о некоторых прокариотических ДГК и других липидных киназах, таких как сфингозин-киназа и фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), дала лишь ограниченное представление о каталитических механизмах ДГК, которые, по-видимому, отличаются от классических киназ (Arranz-Nicolás, J. and Mérida, I., 2020. *Biological regulation of diacylglycerol kinases in normal and neoplastic tissues: New opportunities for cancer immunotherapy,* Advances in Biological Regulation, Volume 75; Ma, Q., Gabelli, S.B., Raben, D.M., 2019: *Diacylglycerol kinases: relationship to other lipid kinases.* Adv Biol Regul 71, 104–110).

Несмотря на то, что в семействе ДГК описано несколько изоформ, играющих роль в развитии рака, наиболее глубоко изученными в этом отношении являются изоформы α и ζ. Как продуценты РА, оба фермента были связаны с различными процессами, способствующими росту и метастазированию опухолей. С другой стороны, как потребители ДАГ, ДГКα и ζ были подробно охарактеризованы как негативные регуляторы Т-клеточного ответа (Riese, M.J., Moon, E.K., Johnson, B.D., Albelda, S.M., 2016. *Diacylglycerol kinases (DGKs): novel targets for improving T cell activity in cancer.* Front Cell Dev Biol 4,108; Noessner, E., 2017. *DGK-alpha: a checkpoint in cancer-mediated immuno-inhibition and target for immunotherapy.* Front Cell Dev Biol 5, 16; Sakane, F., Mizuno, S., Komenoi, S., 2016. *Diacylglycerol kinases as emerging potential drug targets for a variety of diseases: an update.* Front Cell Dev Biol 4, 82; Arranz-Nicolás, J. and Mérida, I., 2020. *Biological regulation of diacylglycerol kinases in normal and*

neoplastic tissues: New opportunities for cancer immunotherapy, Advances in Biological Regulation, Volume 75).

Эти два изофермента ДГКα и ДГКζ активны в направлении ниже от CD28 и других костимулирующих рецепторов, а также Т-клеточного рецептора (TCR), и их функция заключается в ограничении количества образующегося ДАГ и, в конечном счете, активации Т-клеток (Merida, I., Andrada, E., Gharbi, S.I., Avila-Flores, A., 2015. *Redundant and specialized roles for diacylglycerol kinases alpha and zeta in the control of T cell functions.* Sci. Signal. 8 (374); Shulga, Y.V., Topham, M.K., Epand, R.M., 2011. *Regulation and functions of diacylglycerol kinases.* Chem. Rev. 111 (10), 6186–6208.) Краткое описание репрезентативных сигнальных путей, регулируемых ДГК, представлено на фигуре 1 (Sim, J.A.; Kim, J.; Yang, D. *Beyond Lipid Signaling: Pleiotropic Effects of Diacylglycerol Kinases in Cellular Signaling.* Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 6861): Активированный PLC1 расщепляет PIP2 в плазматической мембране с образованием двух вторичных мессенджеров - DAG и IP3. ДАГ активирует PKC, Ras/MEK/ERK/AP-1 и NF-kB, а IP3 участвует в активации внутриклеточного потока Ca2+. Повышенная передача сигнала Ca2+, в свою очередь, активирует транскрипционный фактор NFAT. Другими словами, продукция и уровень ДАГ определяют продолжительность и интенсивность Ras/MEK/ERK и PKC-зависимых сигнальных путей, а они играют центральную роль в активации Т-клеток. Таким образом, ДГК служат внутриклеточными контрольными точками, и ожидается, что ингибирование ДГК приведет к усилению Т-клеточных сигнальных путей и активации Т-клеток.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что усиление функции и/или экспрессии ДГК в опухоль-инфильтрирующих Т-клетках (TIL) ограничивает разрушение опухоли. Эксперименты с CAR Т-клетками, направленными против мезотелиомы человека, трансплантированными бестимусным мышам, показали, что инфильтрирующие опухоль CAR Т-клетки экспрессируют повышенную концентрацию поверхностных ингибирующих рецепторов, а также ингибирующих ферментов SHIP-1, ДГКα и ДГКζ (Moon et al., 2014). Кроме того, высокий уровень экспрессии ДГКα наблюдался и в TIL, выделенных из опухолей почек человека (Prinz et al., 2012). В Т-клетках mesoCAR мыши двойная делеция ДГКα и ДГКζ приводит к усилению экспрессии цитокинов и цитотоксичности против опухолевых клеток (Riese et al., 2013).

Аналогичные результаты были получены для CAR Т-клеток человека, в которых экспрессия как ДГКα, так и ДГКζ была подвергнута сайленсингу с помощью CRISPR/Cas9 (Jung et al., 2018). Все эти исследования обосновывают необходимость нацеливания на ДГКα/ζ при разработке терапевтических средств против рака (Arranz-Nicolás, J. and Mérida, I., 2020. *Biological regulation of diacylglycerol kinases in normal and neoplastic tissues: New opportunities for cancer immunotherapy,* Advances in Biological Regulation, Volume 75; Riese, M.J., Moon, E.K., Johnson, B.D., Albelda, S.M., 2016. *Diacylglycerol kinases (DGKs): novel targets for improving T cell activity in cancer.* Front Cell Dev Biol 4, 108.). Дополнительное подтверждение этому дают мышиные модели с нокаутом: Мыши, лишенные ДГКα или ДГКζ, демонстрируют гиперреактивный Т-клеточный фенотип и улучшенную противоопухолевую иммунную активность (Riese, M.J., Grewal, J., Das, J., Zou, T., Patil, V., Chakraborty, A.K., Koretzky, G.A., 2011. *Decreased diacylglycerol metabolism enhances ERK activation and augments CD8+ T cell functional responses*. J. Biol. Chem. 286 (7), 5254–5265; Zha, Y., Marks, R., Ho, A.W., Peterson, A.C., Janardhan, S., Brown, I., Praveen, K., Stang, S., Stone, J.C., Gajewski, T.F., 2006. *T cell anergy is reversed by active Ras and is regulated by diacylglycerol kinase-alpha.* Nat. Immunol. 7 (11), 1166–1173; Olenchock, B.A., Guo, R., Carpenter, J.H., Jordan, M., Topham, M.K., Koretzky, G.A., Zhong, X.P., 2006a. *Disruption of diacylglycerol metabolism impairs the induction of T cell anergy.* Nat. Immunol. 7 (11), 1174–1181.)

Таким образом, получены убедительные доказательства того, что ДГКα и ДГКζ являются ценными мишенями для иммунотерапии рака. В то же время наблюдается нехватка соединений, способных мощно ингибировать как ДГКα, так и ДГКζ с достаточной селективностью по отношению к другим диацилглицеролкиназам, протеинкиназам и/или другим липидным киназам.

Данное изобретение описывает двойные ингибиторы ДГКa/z с превосходной селективностью относительно других протеинкиназ, включая панели безопасности/нецелевые панели, и по сравнению с другими липидными киназами. Эти соединения мощно активируют субоптимально стимулированные Т-клетки и тем самым выступают в роли внутриклеточных усилителей костимулирующих сигнальных каскадов. Эти ингибиторы ДГКa/z обладают потенциалом увеличения пролиферации, цитотоксичности и продолжительности жизни целевых Т-клеток, что может привести к улучшению противораковой

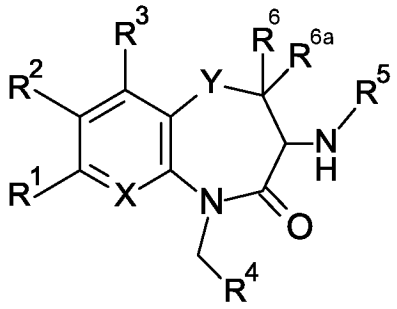
активности CPI, биспецифических Т-клеток с участием CD3 и CAR Т-клеток. Кроме того, задействуя сигнальный узел, центральный как для TCR, так и для костимулирующих рецепторов, можно предположить, что эти молекулы усиливают оба сигнала 1 и 2 и таким образом достигается активность одного средства, например, в воспалительных опухолях.

Существует постоянная потребность в новых соединениях, способных активировать и обеспечивать пролиферацию Т-клеток, что дает возможность проводить лечение, предупреждать и/или замедлять прогрессирование рака.

Поэтому целью настоящего изобретения является создание соединений, полезных в качестве усилителей Т-клеточного сигнала 2 для обеспечения лечения, предупреждения или смягчения последствий таких заболеваний и характеризующихся улучшенными терапевтическими свойствами, в частности улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Сущность изобретения

Первый объект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

X представляет собой $C(R^7)$ или N;

Y представляет собой S, S(O), $S(O)_2$, $S(O)N(R^y)$,

R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

каждый из R^2, R^3 и R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, гидрокси, циано, галоген-C_{1-6}-алкила, $N(R^8R^{8a})$, C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила;

R^4 выбран из C_{5-14}-арила и 5-14-членного гетероарила, где R^4 необязательно замещен одним или более R^{11}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^5 выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -C(O)(R^9), амино, амино-C_{1-6}-алкила и C_{3-7}-циклоалкила,

где указанный C_{3-7}-циклоалкил необязательно замещен одним или более из C_{1-6}-алкила, амино, амино-C_{1-6}-алкила-;

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^9 выбран из C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила- и -(C_{1-6}-алкил)-N($R^{9a}R^{9b}$), где указанный амино-C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более из гидрокси, гидрокси-C_{1-6}-алкила-;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, где указанный C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более гидрокси;

или R^{9a} и R^{9b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{10} выбран из:

i) C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{2-6}-алкинила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино, гидрокси, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкокси, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-3}-алкила, -N($R^{10a}R^{10b}$), -$S(O)_2$(C_{1-6}-алкил), -S(O)2(C_{1-6}-циклоалкил), 3-10-членного гетероциклила, фенила, циано, -C(O)N($R^{10c}R^{10d}$), где 3-10-членный гетероциклил, 3-10-членный циклоалкил и фенил необязательно замещены одним или более из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкокси, -$S(O)_2$(C_{1-6}-алкил), оксо, галогена, C_{2-6}-алкинила, 3-10-членного циклоалкила;

ii) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, -$S(O)_2$(C_{1-6}-алкил), циано, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкокси, гидрокси, оксо, амино, -C(O)N($R^{10c}R^{10d}$), =N(OH), гидрокси-C_{1-6}-алкила;

iii) 3-10 -членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, -$S(O)_2$(C_{1-6}-алкил), -C_{1-10}-алкил-C_{1-4}-алкокси, амино, -C(O)N($R^{10h}R^{10i}$), C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкокси, циано, гидрокси-C_{1-10}-алкила, оксо, -C(O)(C_{1-6}-алкила), -C(O)O-(R^{10q}), C_{3-10}-циклоалкила;

iv) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, -$S(O)_2$(C_{1-6}-алкил);

v) $-N(R^{10e}R^{10f})$;

vi) $-OR^{10g}$;

vii) $-C(O)NR^{10h}R^{10i}$;

viii) гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила, галогена, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил); и

ix) оксо;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси,-$C(O)(R^{10j})$, амино-C_{1-6}-алкила-, 3-10-членного гетероциклила, $-SO_2(R^{10k})$, -C_{1-6}-алкил-$SO_2(R^{10k})$ и -$N(R^{10l}R^{10m})$, где 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом;

или R^{10a} и R^{10b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10c} и R^{10d} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10e} и R^{10f} независимо выбран из:

i) водорода;

ii) C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или более из циано, в частности одним циано, галогена, гидрокси;

iii) $-C(O)R^{10n}$;

iv) -C_{1-10}-алкил((O-C_{1-10}-алкил)$_m$), где m представляет собой целое число от 1 до 5 (более конкретно m равно 2 или 3), необязательно замещенного одним или более C_{2-6}-алкинилами;

v) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, $-C(O)O(R^{10o})$, $-C(O)(R^{10o})$, $-C(O)N(R^{10p})(R^{10p'})$, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил), C_{2-6}-алкинила; и

vi) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, $-C(O)O(R^{10o})$, $-C(O)(R^{10o})$, $-C(O)N(R^{10p})(R^{10p'})$, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил), 3-10-членного циклоалкила;

R^{10g} выбран из галоген-C_{1-6}-алкила, циано, -C_{1-10}-алкилфенила, -C_{1-6}-алкил-C_{3-7}-циклоалкила и -C_{1-6}-алкоксигалоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10h} и R^{10i} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, где C_{1-6}-алкил и C_{1-6}-галогеналкил необязательно замещены одним или более гидрокси,

или R^{10h} и R^{10i}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, гидрокси, C_{1-6}-алкила;

R^{10j} выбран из C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила-, гидрокси-C_{1-6}-алкила- и амино-C_{1-6}-алкила-;

R^{10k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10l} и R^{10m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{10n} выбран из C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила-, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, где указанный C_{3-7}-циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

R^{10o} выбран из C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10p} и $R^{10p'}$ независимо выбраны из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10q} представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{1-6}-галогеналкил, арил, гетероарил, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

R^{11} выбран из:

i) галогена;

ii) гидрокси;

iii) циано;

iv) C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из циано, галогена, гидроксила, C_{3-7}-циклоалкила, амино, арила, -О-арила, 5-6-членного гетероарила, 3-7-членного гетероциклила, где 3-7-членный гетероциклил и арил необязательно замещены одним или более из C_{1-6}-алкила, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил), гидрокси, галогена, циано;

v) C_{1-6}-алкокси, необязательно замещенного одним или более, в частности одним, из 3-10-членного гетероциклила, галогена;

vi) C_{3-7}-циклоалкила;

vii) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси, C_{1-6}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{1-6}-алкокси, оксо;

viii) 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-6}-алкила, 3-10-членного циклоалкила, галогена, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, C_{1-6}-галогеналкокси;

ix) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, циано, C_{1-6}-алкокси, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкокси;

x) $-O(R^{11a})$;

xi) $-C(O)N(R^{11b}R^{11c})$;

xii) $-SO_2(R^{11d})$;

xiii) $-C(O)OR^{11e}$;

xiv) $-C(O)R^{11f}$;

xv) оксо;

xvi) $-N(R^{11g}R^{11h})$; и

xvii) $–S(R^{11k})$;

R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-12}-алкила-, гидрокси-C_{1-6}-алкила-, циано, C_{2-6}-алкинила, C_{3-7}-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного -(C_{1-6}-алкил)гетероциклила, 5-6-членного гетероарила, фенила, -C_{1-6}-алкилфенила, -C_{1-12}-алкил-$C(O)N(R^{11i}R^{11j})$, -C_{1-12}-алкил-NH-$C(O)(C_{1-6}$-алкил), -C_{1-12}-алкокси-NH-$C(O)(C_{1-6}$-алкил), -C_{1-6}-алкил-NH-$C(O)(C_{1-6}$-алкил), $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2NH_2$ и $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2$-NH-$C(O)(C_{1-6}$-алкил);

где указанные C_{1-12}-алкил, C_{3-7}-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 5-6-членный гетероарил, фенил и -C_{1-6}-алкилфенил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкоксила, C_{1-6}-галогеналкоксила, циано;

n представляет собой целое число от 1 до 6, в частности, где n равно двум или трем;

каждый из R^{11b} и R^{11c} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11b} и R^{11c}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{11d} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -$N(R^{11l}R^{11m})$, галоген-C_{1-6}-алкила и фенила;

R^{11e} выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{11f} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и фенила;

каждый из R^{11g} и R^{11h} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -(C_{1-6}-алкил)фенила, галоген-C_{1-6}-алкила, -SO_2(C_{1-6}-алкил), -SO_2(галоген-C_{1-6}-алкил) и -$SO(C_{1-6}$-алкил$)_2$,

каждый из R^{11i} и R^{11j} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11i} и R^{11j}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

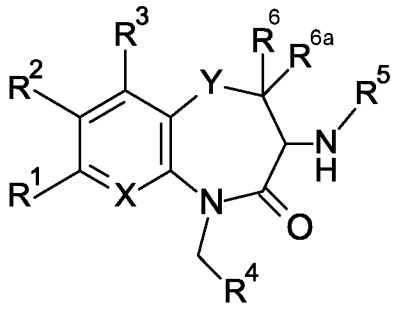
R^{11k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{11l} и R^{11m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила,

или R^{11l} и R^{11m}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{y} выбран из водорода и C_{1-6}-алкила.

Второй объект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

X представляет собой C(R^7) или N;

Y представляет собой S, S(O), $S(O)_2$, S(O)N(R^y),

R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

каждый из R^2, R^3 и R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, гидрокси, циано, галоген-C_{1-6}-алкила, $N(R^8R^{8a})$, C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила;

R^4 выбран из C_{5-14}-арила и 5-14-членного гетероарила, где R^4 необязательно замещен одним или более R^{11}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^5 выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -C(O)(R^9), амино, амино-C_{1-6}-алкила и C_{3-7}-циклоалкила,

где указанный C_{3-7}-циклоалкил необязательно замещен одним или более из C_{1-6}-алкила, амино, амино-C_{1-6}-алкила-;

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^9 выбран из C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила- и -(C_{1-6}-алкил)-N($R^{9a}R^{9b}$), где указанный амино-C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более из гидрокси, гидрокси-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, где указанный C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более гидрокси;

или R^{9a} и R^{9b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{10} выбран из:

i) C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{2-6}-алкинила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино, гидрокси, C_{1-6}-алкокси, -N($R^{10a}R^{10b}$), -S(O)$_2$(C_{1-6}-алкил), -S(O)$_2$(C_{1-6}-циклоалкил), 3-10-членного гетероциклила, циано, -C(O)N($R^{10c}R^{10d}$), где 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкокси, оксо, галогена;

ii) C_{1-10}-галогеналкила, необязательно замещенного одним или более из гидрокси, C_{1-6}-алкокси, амино, фенила, где фенил необязательно замещен одним или более из C_{1-10}-алкила, галогена;

iii) амино-C_{1-10}-алкила-, необязательно замещенного одним или более из амино, галогена, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-3}-алкила, циано, 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкокси, где 3-10-членный гетероциклил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещены

одним или более из галогена, C_{2-6}-алкинила, 3-10-членного циклоалкила;

iv) гидрокси-C_{1-10}-алкила-;

v) C_{1-6}-алкокси, необязательно замещенного одним или более циано;

vi) C_{1-6}-алкокси-C_{1-10}-алкила-;

vii) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, -$S(O)_2$(C_{1-6}-алкил), циано, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкокси, гидрокси, оксо, амино, -$C(O)N(R^{10c}R^{10d})$, =N(OH), гидрокси-C_{1-6}-алкила;

viii) 3-10 -членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, -$S(O)_2$(C_{1-6}-алкил), -C_{1-10}-алкила-C_{1-4}-алкокси, амино, -$C(O)N(R^{10h}R^{10i})$, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкокси, циано, гидрокси-C_{1-10}-алкила, оксо, -$C(O)$(C_{1-6}-алкила), -$C(O)O$-(R^{10q}), C_{3-10}-циклоалкила;

ix) -(C_{1-6}-алкил)-C_{3-7}-циклоалкила;

x) 3-10-членного -(C_{1-6}-алкил)-гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

xi) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, -$S(O)_2$(C_{1-6}-алкил);

xii) -(C_{1-10}-алкил)-фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, где C_{1-10}-алкил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, циано;

xiii) 5-6-членного -(C_{1-10}-алкил)-гетероарила;

xiv) -(алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила;

xv) -(амино-C_{1-10}-алкил)-фенила;

xvi) -C_{1-6}-алкил-SO_2(C_{1-6}-алкил);

xvii) -$N(R^{10e}R^{10f})$;

xviii) -OR^{10g}; и

xix) -$C(O)NR^{10h}R^{10i}$;

xx) гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила, галогена, -SO_2(C_{1-6}-алкил); и

xxi) оксо,

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси,-C(O)(R^{10j}), амино-C_{1-6}-алкила-, 3-10-членного гетероциклила, -SO_2(R^{10k}), -C_{1-6}-алкил-SO_2(R^{10k}) и -N($R^{10l}R^{10m}$), где 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом;

или R^{10a} и R^{10b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10c} и R^{10d} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10e} и R^{10f} независимо выбран из:

i) водорода;

ii) C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или более циано, в частности одним циано;

iii) галоген-C_{1-6}-алкила, где галоген-C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более гидрокси;

iv) гидрокси-C_{1-6}-алкила;

v) -C(O)R^{10n};

vi) -C_{1-10}-алкил((O-C_{1-10}-алкил)$_m$), где m представляет собой целое число от 1 до 5 (более конкретно m равно 2 или 3), необязательно замещенного одним или более C_{2-6}-алкинилами;

vii) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, -C(O)O(R^{10o}), -C(O)(R^{10o}), -C(O)N(R^{10p})($R^{10p'}$), -SO_2(C_{1-6}-алкил), C_{2-6}-алкинила;

viii) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, -C(O)O(R^{10o}), -C(O)(R^{10o}), -C(O)N(R^{10p})($R^{10p'}$), -SO_2(C_{1-6}-алкил), 3-10-членного циклоалкила;

или R^{10e} и R^{10f}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, амино, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила, -C(O)O(C_{1-6}-алкил);

R^{10g} выбран из галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкил-C_{3-7}-циклоалкила и C_{1-6}-алкоксигалоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10h} и R^{10i} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, где C_{1-6}-алкил и C_{1-6}-галогеналкил необязательно замещены одним или более гидрокси,

или R^{10h} и R^{10i}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, гидрокси, C_{1-6}-алкила;

R^{10j} выбран из C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила и амино-C_{1-6}-алкила-;

R^{10k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10l} и R^{10m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{10n} выбран из C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила-, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, где указанный C_{3-7}-циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

R^{10o} выбран из C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10p} и $R^{10p'}$ независимо выбраны из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10q} представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{1-6}-галогеналкил, арил, гетероарил, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

R^{11} выбран из:

i) галогена;

ii) гидрокси;

iii) циано;

iv) C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или более из циано, арила, галогенарила;

v) C_{1-6}-алкокси, необязательно замещенного одним или более, в частности одним 3-10-членным гетероциклилом;

vi) галоген-C_{1-6}-алкила;

vii) амино-C_{1-10}-алкила-;

viii) гидрокси-C_{1-6}-алкила;

ix) C_{3-7}-циклоалкила;

x) -C_{1-6}-алкил-C_{3-7}-циклоалкила;

xi) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси, C_{1-6}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{1-6}-алкокси, оксо;

xii) 3-7-членного -(C_{1-6}-алкил)-гетероциклила, необязательно замещенного одним или более C_{1-6}-алкилами;

xiii) 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-6}-алкила, 3-10-членного циклоалкила, галогена, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси; C_{1-6}-галогеналкокси;

xiv) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, циано, C_{1-6}-алкокси, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкила;

xv) -(C_{1-6}-алкил)-фенила, необязательно замещенного одним или более из -SO_2(C_{1-6}-алкил), гидрокси, галогена, циано;

xvi) -(C_{1-6}-алкил)-O-фенила;

xvii) 5-6-членного -(C_{1-6}-алкил)-гетероарила;

xviii) -O(R^{11a});

xix) -C(O)N($R^{11b}R^{11c}$);

xx) -SO_2(R^{11d});

xxi) -C(O)OR^{11e};

xxii) -C(O)R^{11f};

xxiii) оксо;

xxiv) -N($R^{11g}R^{11h}$);

xxv) –S(R^{11k}); и

xxvi) C_{1-6}-галогеналкоксила;

R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-12}-алкила-, гидрокси-C_{1-6}-алкила, циано, -C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, C_{3-7}-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного -(C_{1-6}-алкил)гетероциклила, 5-6-членного гетероарила, фенила, -C_{1-6}-алкилфенила, -C_{1-12}-алкил-C(O)N($R^{11i}R^{11j}$), -C_{1-12}-алкил-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -C_{1-12}-алкокси-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -C_{1-6}-алкил-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -$(CH_2CH_2O)_n$-$CH_2CH_2NH_2$ и -$(CH_2CH_2O)_n$-CH_2CH_2-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил);

где указанные C_{1-12}-алкил, C_{3-7}-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 5-6-членный гетероарил, фенил и -C_{1-6}-алкилфенил необязательно замещены

одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкоксила, C_{1-6}-галогеналкоксила, циано;

n представляет собой целое число от 1 до 6;

каждый из R^{11b} и R^{11c} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11b} и R^{11c}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{11d} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -N($R^{11l}R^{11m}$), галоген-C_{1-6}-алкила и фенила;

R^{11e} выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{11f} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и фенила;

каждый из R^{11g} и R^{11h} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -(C_{1-6}-алкил)фенила, галоген-C_{1-6}-алкила, -SO_2(C_{1-6}-алкил), -SO_2(галоген-C_{1-6}-алкил) и -SO(C_{1-6}-алкил)$_2$,

или R^{11g} и R^{11h}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, C_{1-6}-алкокси;

каждый из R^{11i} и R^{11j} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11i} и R^{11j}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

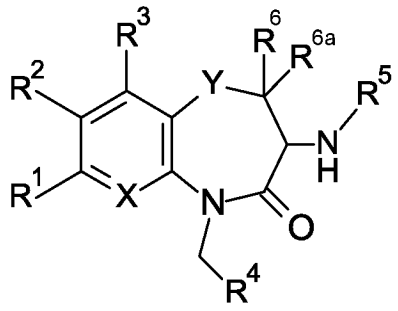
R^{11k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{11l} и R^{11m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила,

или R^{11l} и R^{11m}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{y} выбран из водорода и C_{1-6}-алкила.

Третий объект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой $C(R^7)$ или N;

Y представляет собой S, S(O), $S(O)_2$, $S(O)N(R^y)$,

R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

каждый из R^2, R^3 и R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, гидрокси, циано, галоген-C_{1-6}-алкила, $N(R^8R^{8a})$, C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила;

R^4 выбран из C_{5-14}-арила и 5-14-членного гетероарила, где R^4 необязательно замещен одним или более R^{11}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^5 выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, $-C(O)(R^9)$, амино, амино-C_{1-6}-алкила и C_{3-7}-циклоалкила,

где указанный C_{3-7}-циклоалкил необязательно замещен одним или более из C_{1-6}-алкила, амино, амино-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^9 выбран из C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила и -(C_{1-6}-алкил)-$N(R^{9a}R^{9b})$, где указанный амино-C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более из гидрокси, гидрокси-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, где указанный C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более гидрокси;

или R^{9a} и R^{9b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{10} выбран из

i) C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{2-6}-алкинила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино, -

$N(R^{10a}R^{10b})$, $-S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), 3-10-членного гетероциклила, циано, $-C(O)N(R^{10c}R^{10d})$;

ii) C_{1-10}-галогеналкила;

iii) амино-C_{1-10}-алкила;

iv) гидрокси-C_{1-10}-алкила;

v) C_{1-6}-алкокси;

vi) C_{1-6}-алкокси-C_{1-10}-алкила;

vii) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, $-S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), гидрокси, оксо, амино, $-C(O)N(R^{10c}R^{10d})$, =N(OH), гидрокси-C_{1-6}-алкила;

viii) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, $-S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), циано, гидрокси-C_{1-10}-алкила, оксо, $-C(O)(C_{1-6}$-алкил), $-C(O)O-(C_{1-6}$-алкил), C_{3-10}-циклоалкила;

ix) (C_{1-6}-алкил)-C_{3-7}-циклоалкила;

x) 3-10-членного (C_{1-6}-алкил)-гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

xi) фенила, необязательно замещенного одним или более галогенами;

xii) (C_{1-10}-алкил)-фенила, необязательно замещенного одним или более галогенами, где C_{1-10}-алкил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, циано;

xiii) 5-6-членного (C_{1-10}-алкил)-гетероарила;

xiv) (алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила;

xv) (амино-C_{1-10}-алкил)-фенила;

xvi) $-C_{1-6}$-алкил-$SO_2(C_{1-6}$-алкил);

xvii) $-N(R^{10e}R^{10f})$;

xviii) $-OR^{10g}$; и

xix) $-C(O)NR^{10h}R^{10i}$;

каждый из R^{10a}и R^{10b} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси,$-C(O)(R^{10j})$, амино-C_{1-6}-алкила-, 3-10-членного гетероциклила, $-SO_2(R^{10k})$, $-C_{1-6}$-алкил-$SO_2(R^{10k})$ и -

$N(R^{10l}R^{10m})$, где 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом;

или R^{10a} и R^{10b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10c} и R^{10d} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10e} и R^{10f} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, $-C(O)R^{10n}$, C_{3-10}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, где указанный C_{3-10}-циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, $-C(O)O(R^{10o})$, $-C(O)(R^{10o})$, $-C(O)N(R^{10p})(R^{10p'})$, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил);

или R^{10e} и R^{10f}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, амино, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила, $-C(O)O(C_{1-6}$-алкил);

R^{10g} выбран из галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкил-C_{3-7}-циклоалкила и C_{1-6}-алкоксигалоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10h} и R^{10i} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила,

или R^{10h} и R^{10i}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, гидрокси, C_{1-6}-алкила;

R^{10j} выбран из C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила и амино-C_{1-6}-алкила;

R^{10k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10l} и R^{10m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{10n} выбран из C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, где указанный C_{3-7}-циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

R^{10o} выбран из C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10p} и $R^{10p'}$ независимо выбраны из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{11} выбран из

i) галогена;

ii) гидрокси;

iii) циано;

iv) C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или более циано;

v) C_{1-6}-алкокси;

vi) галоген-C_{1-6}-алкила;

vii) амино-C_{1-10}-алкила;

viii) гидрокси-C_{1-6}-алкила;

ix) C_{3-7}-циклоалкила;

x) C_{1-6}-алкил-C_{3-7}-циклоалкила;

xi) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, оксо;

xii) 3-7-членного (C_{1-6}-алкил)-гетероциклила, необязательно замещенного одним или более C_{1-6}-алкилами;

xiii) 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-6}-алкила, галогена, галоген-C_{1-6}-алкила;

xiv) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, циано;

xv)(C_{1-6}-алкил)-фенила, необязательно замещенного одним или более из -SO_2(C_{1-6}-алкил), гидрокси, галогена, циано;

xvi) (C_{1-6}-алкил)-O-фенила;

xvii) 5-6-членного (C_{1-6}-алкил)-гетероарила;

xviii) -O(R^{11a});

xix) -C(O)N($R^{11b}R^{11c}$);

xx)-SO_2(R^{11d});

xxi) -C(O)OR^{11e};

xxii) -C(O)R^{11f};

xxiii) оксо;

xxiv) -N($R^{11g}R^{11h}$); и

xxv) –S(R^{11k});

R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-12}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, циано, -C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, C_{3-7}-циклоалкила, 3-10-

членного гетероциклила, 5-6-членного гетероарила, фенила, -C_{1-6}-алкилфенила, C_{1-12}-алкил-C(O)N($R^{11i}R^{11j}$), -C_{1-12}-алкил-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -C_{1-12}-алкокси-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -C_{1-6}-алкил-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -$(CH_2CH_2O)_n$-$CH_2CH_2NH_2$ и -$(CH_2CH_2O)_n$-CH_2CH_2.NH-C(O)(C_{1-6}-алкил);

где указанные C_{1-12}-алкил, C_{3-7}-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 5-6-членный гетероарил, фенил и C_{1-6}-алкилфенил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, циано;

n представляет собой целое число от 1 до 6, в частности n равно двум или трем;

каждый из R^{11b} и R^{11c} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11b} и R^{11c}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{11d} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -N($R^{11l}R^{11m}$), галоген-C_{1-6}-алкила и фенила;

R^{11e} выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{11f} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и фенила;

каждый из R^{11g} и R^{11h} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, SO_2(C_{1-6}-алкил), SO_2(галоген-C_{1-6}-алкил) и SO(C_{1-6}-алкил)$_2$,

или R^{11g} и R^{11h}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, C_{1-6}-алкокси;

каждый из R^{11i} и R^{11j} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11i} и R^{11j}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{11k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

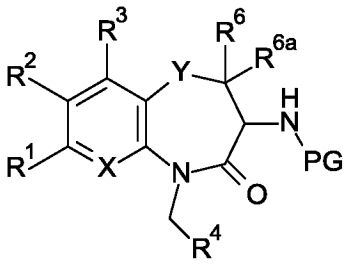
каждый из R^{11l} и R^{11m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила,

или R^{11l} и R^{11m}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^y выбран из водорода и C_{1-6}-алкила.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ получения соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий

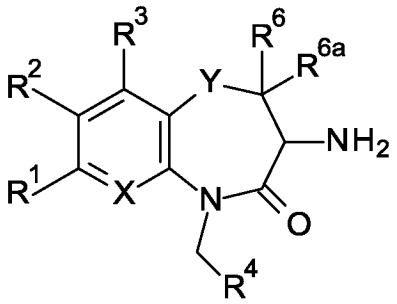
а) приведение в реакцию соединения формулы (IX),



(IX)

где X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{6a} являются такими, как описано в данном документе, а PG представляет собой аминозащитную группу, с подходящим средством для снятия защиты с образованием указанного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{6a} являются такими, как описано в данном документе, а R^5 представляет собой водород; или

б) приведение в реакцию соединения формулы (Ia),



(Ia)

где X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{6a} являются такими, как определено в данном документе, и R^5 представляет собой водород,

с производным карбоновой кислоты формулы R^9CO_2H, где R^9 является таким, как определено в данном документе, в присутствии основания с образованием соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^5 представляет собой -C(O)(R^9).

Дополнительный объект данного изобретения представляет собой соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и полученное по способу, описанному выше.

Дополнительный объект данного изобретения представляет собой соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его

фармацевтически приемлемую соль, для применения в качестве терапевтически активного вещества.

Дополнительный объект данного изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую описанное в данном документе соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Дополнительный объект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении, предупреждении и/или замедлении прогрессирования рака.

Дополнительный объект настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в лечении, предупреждении и/или замедлении прогрессирования рака.

Дополнительный объект настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы (I), описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения, предупреждения и/или замедления прогрессирования рака.

Дополнительный объект настоящего изобретения представляет собой способ лечения, предупреждения и/или замедления прогрессирования рака, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимает обычный специалист в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть использованы на практике или при тестировании настоящего изобретения, ниже описаны подходящие способы и материалы.

Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упоминаемые в данном документе, в полном объеме включены посредством ссылки.

Номенклатура, используемая в настоящей заявке, основана на системной номенклатуре IUPAC, если не указано иное.

Краткое описание графических материалов

На фигуре 1 представлено краткое описание репрезентативных сигнальных путей, регулируемых ДГК (Sim, J.A.; Kim, J.; Yang, D. *Beyond Lipid Signaling: Pleiotropic Effects of Diacylglycerol Kinases in Cellular Signaling.* Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 6861).

Подробное описание сущности изобретения

Определения

Следующие определения общих терминов, используемых в данном описании, применяются не зависимо от того, появляются термины, о которых идет речь, отдельно, или в комбинации с другими группами.

Термин «алкил» означает насыщенную линейную (т. е. неразветвленную) или разветвленную одновалентную углеводородную цепь или ее комбинацию, имеющую указанное число атомов углерода (например, C_{1-10} означает от одного до десяти атомов углерода). В частности, алкильные группы имеют от 1 до 20 атомов углерода («C_{1-20} алкил»), от 1 до 12 атомов углерода («C_{1-12} алкил»), от 1 до 10 атомов углерода («C_{1-10} алкил»), от 1 до 8 атомов углерода («C_{1-8} алкил»), от 1 до 6 атомов углерода («C_{1-6} алкил»), от 2 до 6 атомов углерода («C_{2-6} алкил») или от 1 до 4 атомов углерода («C_{1-4} алкил»). Примеры алкильной группы включают без ограничения такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, т-бутил, изобутил, втор-бутил, гомологи и изомеры, например, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т. п.

Термин «алкинил» означает ненасыщенную линейную (т. е. неразветвленную) или разветвленную одновалентную углеводородную цепь или ее комбинацию, имеющую по меньшей мере один участок ацетиленовой ненасыщенности (т. е. имеющую по меньшей мере один фрагмент формулы C≡C) с указанным числом атомов углерода (например, C_{2-10} означает от двух до десяти атомов углерода). В частности, к алкинильным группам относятся группы, имеющие от 2 до 20 атомов углерода («C_{2-20} алкинил»), от 2 до 8 атомов углерода («C_{2-8} алкинил»), от 2 до 6 атомов углерода («C_{2-6} алкинил»), от 2 до 4 атомов углерода («C_{2-4} алкинил»). Примеры алкинильной группы включают без ограничения такие группы, как этинил (или ацетиленил), проп-1-инил, проп-2-

инил (или пропаргил), бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, их гомологи и изомеры и т. п.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, как определено выше, присоединенной к исходному фрагменту молекулы посредством атома кислорода. Если не указано иное, алкоксигруппа содержит от 1 до 12 атомов углерода («C_{1-12}-алкокси»), предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода («C_{1-10}-алкокси»), более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода («C_{1-6}-алкокси»). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления алкокси-группа содержит 1-4 атомов углерода. В других вариантах осуществления алкоксигруппа содержит 1–3 атома углерода. Некоторые неограничивающие примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси и трет-бутокси.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы был замещен алкокси-группой. Предпочтительно «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, в которой 1, 2 или 3 атома водорода, наиболее предпочтительно один атом водорода алкильной группы были замещены алкокси-группой. Особенно предпочтительными, но не ограничивающими примерами алкоксиалкилов являются метоксиметил и 2-метоксиэтил.

Термин «амино», отдельно или в комбинации с другими группами, относится к NH_2.

Термин «аминоалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода алкильной группы замещены амино-фрагментом.

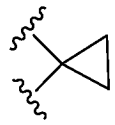
Термин «ароматический» обозначает общепринятое представление об ароматичности, как оно определено в литературе, в частности, в IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2-е издание, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

Термин «циано», отдельно или в комбинации с другими группами, относится к CN (т. е. нитрилу).

Термин «циклоалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода алкильной группы замещены циано-фрагментом.

Термин «циклоалкил» означает насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое соединение, имеющее моно-, би- (включая мостиковые бициклические и циклоалкильные спиромолекулы) или трициклические кольца и

от 3 до 10 атомов углерода, т. е. (C_3-C_{10})циклоалкил) в кольце. Циклоалкильный фрагмент может необязательно быть замещен одним или более заместителями. В конкретных аспектах циклоалкил содержит от 3 до 8 атомов углерода (т. е. (C_3-C_8)циклоалкил). В других конкретных аспектах циклоалкил содержит от 3 до 6 атомов углерода (т. е. (C_3-C_6)циклоалкил). Примеры циклоалкильных фрагментов включают, помимо прочего, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и их частично ненасыщенные (циклоалкенил) производные (например циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил), бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[3.1.0]гексенил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептенил и бицикло[1.1.1]пентан. Циклоалкильный фрагмент может быть присоединен по принципу «спироциклоалкил» или «циклоалкил-спиро», например, «спироциклопропил»:



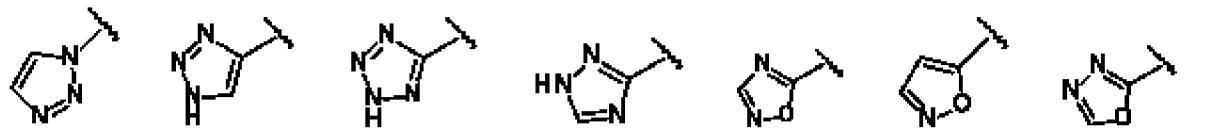
.

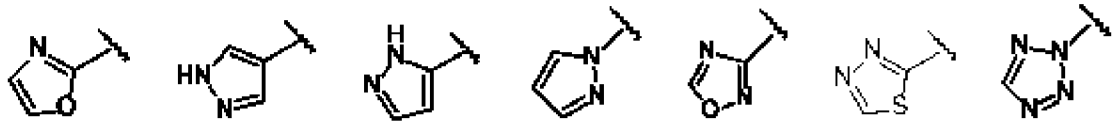
Термин «гало» или «галоген» означает фтор, хлор, бром и/или йод. Если остаток замещен более чем одним галогеном, он может обозначаться с помощью префикса, соответствующего количеству присоединенных галогенов, например, дигалогенарил, дигалогеналкил, тригалогенарил и т. д. относятся к арилам и алкилам, замещенным двумя («ди») или тремя («три») галоген-группами, которые могут быть, но не обязательно являются одним и тем же галогеном; таким образом, 4-хлор-3-фторфенил входит в объем дигалогенарила. Алкильная группа, в которой один или более атомов водорода замещены на группу галогена, называется «галогеналкилом», например, «$C_{1\text{-}6}$ галогеналкил». Предпочтительной галогеналкильной группой является трифторалкил (-CF_3).

Аналогично, «галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, в которой по меньшей мере один галоген занимает место каждого H в углеводороде, составляющем алкильный фрагмент алкоксигруппы. Примером галогеналкоксигруппы является дифторметокси (-$OCHF_2$), трифторметокси (-OCF_3).

Термин «гетероарил» относится к ароматической гетероциклической моно-, би- или трициклической кольцевой системе из 5-14 кольцевых атомов, предпочтительно из 5-10 кольцевых атомов, более предпочтительно из 5-6 кольцевых атомов, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и

S, остальные атомы кольца представляют собой углерод. В некоторых аспектах моноциклические гетероарильные кольца могут быть 5-6-членными. Бициклические гетероарильные кольцевые системы включают слитые бициклические системы, имеющие два слитых пятичленных гетероарильных кольца (обозначаются как 5-5), имеющие пятичленное гетероарильное кольцо и слитое шестичленное гетероарильное кольцо (обозначаются как 5-6 и 6-5), а также имеющие два слитых шестичленных гетероарильных кольца (обозначаются как 6-6). Гетероарильная группа может быть необязательно замещенной, как определено в данном документе. Примеры гетероарильных соединений включают пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиримидинил, триазинил, изоксазолил, бензофуранил, изотиазолил, бензотиенил, бензотиофенил, индолил, аза-индолил, изоиндолил, изобензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензооксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пирролопиридинил, фуропиридинил, тиенопиридинил, пирролопиридазинил, пирролопиримидинил, пирролопиразинил, тиенопиридазинил, тиенопиримидинил, тиенопиразинил, фуропиридазинил, фуропиримидинил и фуропиразинил. Наиболее предпочтительно, «5-членный гетероарил» относится к следующим группам:





Термины «гетероцикл» или «гетероциклил» относятся к 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-членному моноциклическому, 7, 8, 9 и 10-членному бициклическому (включая мостиковые бициклические и циклоалкильные спиросоединения) или 10, 11, 12, 13, 14 и 15-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является насыщенным или частично ненасыщенным и имеет один или более (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод. В

некоторых случаях гетероцикл представляет собой гетероциклоалкил. В частности, гетероцикл или гетероциклил относится к 4, 5, 6 или 7-членному гетероциклу. При использовании в отношении атома кольца гетероцикла азот или сера также могут находиться в окисленной форме, а азот может быть замещен одной или более (C_1-C_6)алкильными или группами. Гетероцикл может быть присоединен к боковой группе у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к получению стабильной структуры. Любой из кольцевых атомов гетероцикла может быть необязательно замещен одним или более заместителями, описанными в данном документе. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, пирролидонил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил, пирролидин 1-оксид, N-гидроксипиперидин, 1-метилпирролидин N-оксид, диазиринил и хинуклидинил. Термин «гетероцикл» также включает группы, в которых гетероцикл слит с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалкильными кольцами, например, индолинил, 3H-индолил, хроманил, азабицикло[2.2.1]гептанил, азабицикло[3.1.0]гексанил, азабицикло[3.1.1]гептанил, октагидроиндолил или тетрагидрохинолинил.

Термин «арил» относится к циклическому ароматическому углеводородному фрагменту, имеющему моно-, би- или трициклическое ароматическое кольцо, содержащее от 5 до 14 атомов углерода в кольце («C_{5-14}-арил»). Бициклические арильные кольцевые системы включают бициклические системы с двумя слитыми пятичленными арильными кольцами (обозначаются как 5-5), с пятичленным арильным кольцом и слитым шестичленным арильным кольцом (обозначаются как 5-6 и как 6-5), а также с двумя слитыми шестичленными арильными кольцами (обозначаются как 6-6). Арильная группа может быть необязательно замещенной, как определено в данном документе. Примерами арильных фрагментов являются, в частности, фенил, нафтил, фенантрил, флуоренил, инденил, пенталенил, азуленил и т. п. Термин «арил» также включает частично гидрированные производные циклического ароматического углеводородного фрагмента при условии, что по меньшей мере

одно кольцо циклического ароматического углеводородного фрагмента является ароматическим, каждое из которых необязательно замещено.

Термин «галогенарил» относится к арилу, в котором по меньшей мере один водород замещен галогеном.

Термин «гидрокси», отдельно или в комбинации с другими группами, относится к OH.

Термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода алкильной группы замещены гидрокси-фрагментом. Примерами могут служить спирты и диолы.

Термин «оксо», отдельно или в комбинации с другими группами, относится к =O.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований или свободных кислот и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Эти соли образуются с такими неорганическими кислотами, как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, в частности хлористоводородная кислота, и такими органическими кислотами, как уксусная 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, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, N-ацетилцистеин.

Особенно предпочтительные фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) представляют собой соли хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты и метансульфоновой кислоты.

Термин «защитная группа» (PG) обозначает группу, которая избирательно блокирует реакционноспособный сайт в многофункциональном соединении, так чтобы можно было избирательно проводить химическую реакцию по другому незащищенному реакционноспособному сайту в понимании, традиционно связанном с ним в области синтетической химии. Защитные группы можно удалять в подходящий момент времени. Типовыми защитными группами

являются амино-защитные группы, карбокси-защитные группы или гидрокси-защитные группы. Конкретными защитными группами являются трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), фторенилметоксикарбонил (Fmoc) и бензил (Bn). Дополнительными конкретными защитными группами являются трет-бутоксикарбонил (Boc) и фторенилметоксикарбонил (Fmoc). Более конкретной защитной группой является трет-бутоксикарбонил (Boc). Типовые защитные группы и их применение в органическом синтезе описаны, например, в “Protective Groups in Organic Chemistry” by T. W. Greene and P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.

Термины «фрагмент» и «заместитель» относятся к атому или группе химически связанных атомов, которые присоединены к другому атому или молекуле одной или более химическими связями, образуя таким образом часть молекулы.

При указании числа заместителей термин «один или более» относится к диапазону от одного заместителя до максимально возможного числа замещений, т. е. замены от одного атома водорода до замены всех атомов водорода заместителями, в частности, где «один или более» относится к одному, двум или трем, в частности, «один или более» относится к одному или двум.

Термин "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный. Как правило, эти заместители могут быть одинаковыми или разными.

«Необязательный» или «необязательно» означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может, но не обязательно, происходить, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых оно не происходит. Например, «арильная группа, необязательно замещенная алкильной группой» означает, что алкил может необязательно присутствовать, и описание включает ситуации, где арильная группа замещена алкильной группой, и ситуации, где арильная группа не замещена алкильной группой.

Термин «замещенный» относится к замене по меньшей мере одного атома водорода соединения или фрагмента на другой заместитель или фрагмент. Примеры таких заместителей включают, помимо прочего, галоген, -OH, -CN, оксо, алкокси, алкил, алкилен, арил, гетероарил, галогеналкил, галогеналкокси, циклоалкил и гетероцикл. Например, термин «галогеналкил» означает, что один

или более атомов водорода алкила (как определено ниже) замещен одним или более атомами галогена (например, трифторметил, дифторметил, фторметил, хлорметил и т. д.). В одном аспекте замещенный при использовании в настоящем документе может относиться к замене по меньшей мере одного атома водорода соединения или фрагмента, описанного в настоящем документе, на галоген или алкил.

Термин «терапевтически инертный носитель» означает любой ингредиент, не обладающий терапевтической активностью и нетоксичный, например, дезинтеграторы, связующие, наполнители, растворители, буферы, тонизирующие средства, стабилизаторы, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества или смазки, используемые при составлении фармацевтических продуктов.

Термин «терапевтически эффективное количество» обозначает количество соединения или молекулы в соответствии с данным изобретением, которое при введении субъекту (i) лечит или предупреждает конкретное заболевание, состояние или нарушение, (ii) ослабляет, облегчает или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, или (iii) предотвращает или задерживает появление одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанного в данном документе. Терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости от соединения, состояния заболевания, подлежащего лечению, тяжести заболевания, подлежащего лечению, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, пути и формы введения, заключения лечащего врача или ветеринарного врача и других факторов.

Если в химической структуре присутствует хиральный углерод, предполагается, что все стереоизомеры, связанные с указанным хиральным углеродом, охвачены структурой, как чистые стереоизомеры, так и их смесь.

Все отдельные варианты осуществления могут быть объединены.

Термин «EC_x» представляет собой половину максимальной эффективной концентрации и обозначает концентрацию конкретного соединения в плазме крови, необходимую для получения x% от максимума конкретного эффекта in vivo. Примерами «EC_x» являются EC_{20}, EC_{50} и EC_{100}, обозначающие концентрацию конкретного соединения в плазме крови, необходимую для получения 20%, 50% и 100%, соответственно, от максимума конкретного эффекта in vivo.

Термин «профилактика», используемый в данном документе, включает: предупреждение или задержку появления клинических симптомов состояния, нарушения или заболевания, развивающегося у млекопитающего и в частности у человека, который может страдать или быть предрасположенным к данному состоянию, нарушению или заболеванию, но еще не испытывает или не проявляет клинические или субклинические симптомы состояния, нарушения или заболевания.

Термин «рак» относится к заболеванию, характеризуемому наличием новообразования или опухоли в результате аномального неконтролируемого роста клеток (такие клетки называются «раковыми клетками»). В данном документе термин «рак» включает, в частности, гепатоцеллюлярный рак, злокачественные новообразования и гиперпролиферативные нарушения толстой кишки (рак толстой кишки), рак легкого, рак молочной железы, рак предстательной железы, меланому и рак яичников.

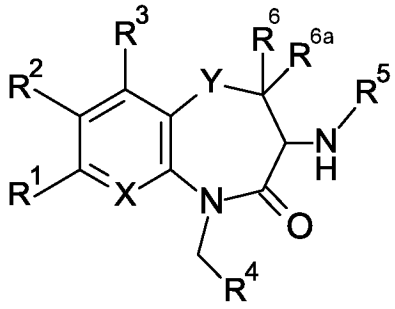
В данном тексте используются следующие сокращения:

БОФ = бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат, солевой раствор = насыщенный водный раствор NaCl, CAS = регистрационный номер реферативной службы CA, КДИ= 1,1'-карбонилдиимидазол, ДБУ = 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен, ДХМ = дихлорметан, ДДХ = 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон, ДМФ= N,N-диметилформамид, ДИПЭА = N,N-диизопропилэтиламин, ЭДК= 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, ЭРИ = электрораспылительная ионизация, EtOAc = этил ацетат, EtOH = этанол, ч. = час(ы), HATU = 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазол[4,5-b]пиримидиний-3-оксид гексафторфосфат, HBTU = O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметил-уроний-гексафтор-фосфат, ГФИП = гексафторизопропанол, HOBt = гидроксибензотриазол, ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография, м-ХПБК = мета-хлорпероксибензойная кислота, MeCN = ацетонитрил, MeI = метилйодид, MeOH = метанол, мин. = минута(ы), МС = масс-спектр, NBS = N-бромсукцинимид, ПЭ = петролейный эфир, PyBroP = бром-трис-пирролидино-фосфония гексафторфосфат, к.т. = комнатная температура, ТБАФ = тетрабутиламмония фторид, TBAOH = тетрабутиламмония гидроксид, ТБДМС = трет-бутилдиметилсилил, ТЭА = триэтиламин, ТФУ= трифторуксусная кислота,

ТГФ = тетрагидрофуран, TMSOTF = трифторметансульфоновая кислота триметилсилилового эфира, ТСХ = тонкослойная хроматография

Соединения по изобретению

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение включает соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

X представляет собой $C(R^7)$ или N;

Y представляет собой S, S(O), $S(O)_2$, $S(O)N(R^y)$,

R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

каждый из R^2, R^3 и R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, гидрокси, циано, галоген-C_{1-6}-алкила, $N(R^8R^{8a})$, C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила;

R^4 выбран из C_{5-14}-арила и 5-14-членного гетероарила, где R^4 необязательно замещен одним или более R^{11}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^5 выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, $-C(O)(R^9)$, амино, амино-C_{1-6}-алкила и C_{3-7}-циклоалкила,

где указанный C_{3-7}-циклоалкил необязательно замещен одним или более из C_{1-6}-алкила, амино, амино-C_{1-6}-алкила-;

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^9 выбран из C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила- и -(C_{1-6}-алкил)-$N(R^{9a}R^{9b})$, где указанный амино-C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более из гидрокси, гидрокси-C_{1-6}-алкила-;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, где указанный C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более гидрокси;

или R^{9a} и R^{9b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{10} выбран из:

x) C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{2-6}-алкинила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино, гидрокси, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкокси, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-3}-алкила, -N($R^{10a}R^{10b}$), -$S(O)_2$(C_{1-6}-алкил), -S(O)2(C_{1-6}-циклоалкил), 3-10-членного гетероциклила, фенила, циано, -C(O)N($R^{10c}R^{10d}$), где 3-10-членный гетероциклил, 3-10-членный циклоалкил и фенил необязательно замещены одним или более из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкокси, -$S(O)_2$(C_{1-6}-алкил), оксо, галогена, C_{2-6}-алкинила, 3-10-членного циклоалкила;

xi) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, -$S(O)_2$(C_{1-6}-алкил), циано, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкокси, гидрокси, оксо, амино, -C(O)N($R^{10c}R^{10d}$), =N(OH), гидрокси-C_{1-6}-алкила;

xii) 3-10 -членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, -$S(O)_2$(C_{1-6}-алкил), -C_{1-10}-алкил-C_{1-4}-алкокси, амино, -C(O)N($R^{10h}R^{10i}$), C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкокси, циано, гидрокси-C_{1-10}-алкила, оксо, -C(O)(C_{1-6}-алкила), -C(O)O-(R^{10q}), C_{3-10}-циклоалкила;

xiii) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, -$S(O)_2$(C_{1-6}-алкил);

xiv) -N($R^{10e}R^{10f}$);

xv) -OR^{10g};

xvi) -C(O)N$R^{10h}R^{10i}$;

xvii) гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила, галогена, -SO_2(C_{1-6}-алкил); и

xviii) оксо;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси,-C(O)(R^{10j}), амино-C_{1-6}-алкила-, 3-10-членного гетероциклила, -SO_2(R^{10k}), -C_{1-6}-алкил-SO_2(R^{10k}) и -N($R^{10l}R^{10m}$), где 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом;

или R^{10a} и R^{10b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10c} и R^{10d} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10e} и R^{10f} независимо выбран из:

vii) водорода;

viii) C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или более из циано, в частности одним циано, галогена, гидрокси;

ix) $-C(O)R^{10n}$;

x) $-C_{1-10}$-алкил($(O-C_{1-10}$-алкил$)_m$), где m представляет собой целое число от 1 до 5 (более конкретно m равно 2 или 3), необязательно замещенного одним или более C_{2-6}-алкинилами;

xi) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, $-C(O)O(R^{10o})$, $-C(O)(R^{10o})$, $-C(O)N(R^{10p})(R^{10p'})$, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил), C_{2-6}-алкинила; и

xii) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, $-C(O)O(R^{10o})$, $-C(O)(R^{10o})$, $-C(O)N(R^{10p})(R^{10p'})$, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил), 3-10-членного циклоалкила;

R^{10g} выбран из галоген-C_{1-6}-алкила, циано, $-C_{1-10}$-алкилфенила, $-C_{1-6}$-алкил-C_{3-7}-циклоалкила и $-C_{1-6}$-алкоксигалоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10h} и R^{10i} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, где C_{1-6}-алкил и C_{1-6}-галогеналкил необязательно замещены одним или более гидрокси,

или R^{10h} и R^{10i}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, гидрокси, C_{1-6}-алкила;

R^{10j} выбран из C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила-, гидрокси-C_{1-6}-алкила- и амино-C_{1-6}-алкила-;

R^{10k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10l} и R^{10m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{10n} выбран из C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила-, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, где указанный C_{3-7}-циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

R^{10o} выбран из C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10p} и $R^{10p'}$ независимо выбраны из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10q} представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{1-6}-галогеналкил, арил, гетероарил, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

R^{11} выбран из:

i) галогена;

ii) гидрокси;

iii) циано;

iv) C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из циано, галогена, гидроксила, C_{3-7}-циклоалкила, амино, арила (например, фенил), -O-арила (например, -O-фенил), 5-6-членного гетероарила, 3-7-членного гетероциклила, где 3-7-членный гетероциклил и арил необязательно замещены одним или более из C_{1-6}-алкила, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил), гидрокси, галогена, циано;

v) C_{1-6}-алкокси, необязательно замещенного одним или более, в частности одним, из 3-10-членного гетероциклила, галогена;

vi) C_{3-7}-циклоалкила;

vii) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси, C_{1-6}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{1-6}-алкокси, оксо;

viii) 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-6}-алкила, 3-10-членного циклоалкила, галогена, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, C_{1-6}-галогеналкокси;

ix) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, циано, C_{1-6}-алкокси, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкила;

x) $-O(R^{11a})$;

xi) $-C(O)N(R^{11b}R^{11c})$;

xii) $-SO_2(R^{11d})$;

xiii) $-C(O)OR^{11e}$;

xiv) $-C(O)R^{11f}$;

xv) оксо;

xvi) $-N(R^{11g}R^{11h})$; и

xvii) $-S(R^{11k})$;

R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-12}-алкила-, гидрокси-C_{1-6}-алкила-, циано, C_{2-6}-алкинила, C_{3-7}-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного -(C_{1-6}-алкил)гетероциклила, 5-6-членного гетероарила, фенила, -C_{1-6}-алкилфенила, -C_{1-12}-алкил-$C(O)N(R^{11i}R^{11j})$, -C_{1-12}-алкил-NH-$C(O)(C_{1-6}$-алкил), -C_{1-12}-алкокси-NH-$C(O)(C_{1-6}$-алкил), -C_{1-6}-алкил-NH-$C(O)(C_{1-6}$-алкил), $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2NH_2$ и $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2$-NH-$C(O)(C_{1-6}$-алкил);

где указанные C_{1-12}-алкил, C_{3-7}-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 5-6-членный гетероарил, фенил и -C_{1-6}-алкилфенил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкоксила, C_{1-6}-галогеналкоксила, циано;

n представляет собой целое число от 1 до 6, в частности n равно двум или трем;

каждый из R^{11b} и R^{11c} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11b} и R^{11c}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{11d} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, $-N(R^{11l}R^{11m})$, галоген-C_{1-6}-алкила и фенила;

R^{11e} выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{11f} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и фенила;

каждый из R^{11g} и R^{11h} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -(C_{1-6}-алкил)фенила, галоген-C_{1-6}-алкила, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил), $-SO_2$(галоген-C_{1-6}-алкил) и $-SO(C_{1-6}$-алкил)$_2$,

каждый из R^{11i} и R^{11j} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11i} и R^{11j}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

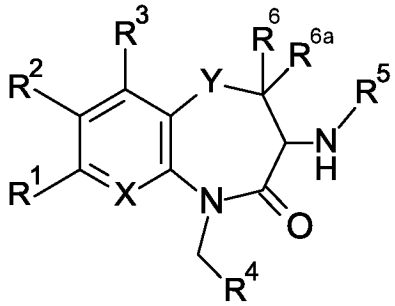
R^{11k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{11l} и R^{11m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила,

или R^{11l} и R^{11m}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{y} выбран из водорода и C_{1-6}-алкила.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

X представляет собой $C(R^7)$ или N;

Y представляет собой S, S(O), $S(O)_2$, $S(O)N(R^y)$,

R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

каждый из R^2, R^3 и R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, гидрокси, циано, галоген-C_{1-6}-алкила, $N(R^8R^{8a})$, C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила;

R^4 выбран из C_{5-14}-арила и 5-14-членного гетероарила, где R^4 необязательно замещен одним или более R^{11}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^5 выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, $-C(O)(R^9)$, амино, амино-C_{1-6}-алкила и C_{3-7}-циклоалкила,

где указанный C_{3-7}-циклоалкил необязательно замещен одним или более из C_{1-6}-алкила, амино, амино-C_{1-6}-алкила-;

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^9 выбран из C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила- и -(C_{1-6}-алкил)-$N(R^{9a}R^{9b})$, где указанный амино-C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более из гидрокси, гидрокси-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, где указанный C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более гидрокси;

или R^{9a} и R^{9b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{10} выбран из:

xxii) C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{2-6}-алкинила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино, гидрокси, C_{1-6}-алкокси, $-N(R^{10a}R^{10b})$, $-S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), $-S(O)_2(C_{1-6}$-циклоалкил), 3-10-членного гетероциклила, циано, $-C(O)N(R^{10c}R^{10d})$, где 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкокси, оксо, галогена;

xxiii) C_{1-10}-галогеналкила, необязательно замещенного одним или более из гидрокси, C_{1-6}-алкокси, амино, фенила, где фенил необязательно замещен одним или более из C_{1-10}-алкила, галогена;

xxiv) амино-C_{1-10}-алкила-, необязательно замещенного одним или более из амино, галогена, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-3}-алкила, циано, 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкокси, где 3-10-членный гетероциклил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{2-6}-алкинила, 3-10-членного циклоалкила;

xxv) гидрокси-C_{1-10}-алкила-;

xxvi) C_{1-6}-алкокси, необязательно замещенного одним или более циано;

xxvii) C_{1-6}-алкокси-C_{1-10}-алкила-;

xxviii) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, $-S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), циано, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкокси, гидрокси, оксо, амино, $-C(O)N(R^{10c}R^{10d})$, $=N(OH)$, гидрокси-C_{1-6}-алкила;

xxix) 3-10 -членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, $-S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), $-C_{1-10}$-алкил-C_{1-4}-алкокси, амино, $-C(O)N(R^{10h}R^{10i})$, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкокси, циано, гидрокси-C_{1-10}-алкила, оксо, $-C(O)(C_{1-6}$-алкила), $-C(O)O-(R^{10q})$, C_{3-10}-циклоалкила;

xxx) $-(C_{1-6}$-алкил)-C_{3-7}-циклоалкила;

xxxi) 3-10-членного $-(C_{1-6}$-алкил)-гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

xxxii) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, $-S(O)_2(C_{1-6}$-алкил);

xxxiii) $-(C_{1-10}$-алкил)-фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, где C_{1-10}-алкил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, циано;

xxxiv) 5-6-членного $-(C_{1-10}$-алкил)-гетероарила;

xxxv) -(алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила;

xxxvi) -(амино-C_{1-10}-алкил)-фенила;

xxxvii) $-C_{1-6}$-алкил-$SO_2(C_{1-6}$-алкил);

xxxviii) $-N(R^{10e}R^{10f})$;

xxxix) $-OR^{10g}$; и

xl) $-C(O)NR^{10h}R^{10i}$;

xli) гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила, галогена, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил); и

xlii) оксо,

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси,$-C(O)(R^{10j})$, амино-C_{1-6}-алкила-, 3-10-членного гетероциклила, $-SO_2(R^{10k})$, $-C_{1-6}$-алкил-$SO_2(R^{10k})$ и $-N(R^{10l}R^{10m})$, где 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом;

или R^{10a} и R^{10b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10c} и R^{10d} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10e} и R^{10f} независимо выбран из:

ix) водорода;

x) C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или более циано, в частности одним циано;

xi) галоген-C_{1-6}-алкила, где галоген-C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более гидрокси;

xii) гидрокси-C_{1-6}-алкила;

xiii) $-C(O)R^{10n}$;

xiv) -C_{1-10}-алкил((O-C_{1-10}-алкил)$_m$), где m представляет собой целое число от 1 до 5 (более конкретно m равно 2 или 3), необязательно замещенного одним или более C_{2-6}-алкинилами;

xv) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, $-C(O)O(R^{10o})$, $-C(O)(R^{10o})$, $-C(O)N(R^{10p})(R^{10p'})$, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил), C_{2-6}-алкинила; и

xvi) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, $-C(O)O(R^{10o})$, $-C(O)(R^{10o})$, $-C(O)N(R^{10p})(R^{10p'})$, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил), 3-10-членного циклоалкила;

или R^{10e} и R^{10f}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, амино, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила, $-C(O)O(C_{1-6}$-алкил);

R^{10g} выбран из галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкил-C_{3-7}-циклоалкила и C_{1-6}-алкоксигалоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10h} и R^{10i} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, где C_{1-6}-алкил и C_{1-6}-галогеналкил необязательно замещены одним или более гидрокси,

или R^{10h} и R^{10i}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, гидрокси, C_{1-6}-алкила;

R^{10j} выбран из C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила и амино-C_{1-6}-алкила-;

R^{10k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10l} и R^{10m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{10n} выбран из C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила-, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, где указанный C_{3-7}-циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

R^{10o} выбран из C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10p} и $R^{10p'}$ независимо выбраны из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10q} представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{1-6}-галогеналкил, арил, гетероарил, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

R^{11} выбран из:

i) галогена;

ii) гидрокси;

iii) циано;

iv) C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или более из циано, арила, галогенарила;

v) C_{1-6}-алкокси, необязательно замещенного одним или более, в частности одним 3-10-членным гетероциклилом;

vi) галоген-C_{1-6}-алкила;

vii) амино-C_{1-10}-алкила-;

viii) гидрокси-C_{1-6}-алкила;

ix) C_{3-7}-циклоалкила;

x) -C_{1-6}-алкил-C_{3-7}-циклоалкила;

xi) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси, C_{1-6}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{1-6}-алкокси, оксо;

xii) 3-7-членного -(C_{1-6}-алкил)-гетероциклила, необязательно замещенного одним или более C_{1-6}-алкилами;

xiii) 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-6}-алкила, 3-10-членного циклоалкила, галогена, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси; C_{1-6}-галогеналкокси;

xiv) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, циано, C_{1-6}-алкокси, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкила;

xv) -(C_{1-6}-алкил)-фенила, необязательно замещенного одним или более из -SO_2(C_{1-6}-алкил), гидрокси, галогена, циано;

xvi) -(C_{1-6}-алкил)-O-фенила;

xvii) 5-6-членного -(C_{1-6}-алкил)-гетероарила;

xviii) -O(R^{11a});

xix) -C(O)N($R^{11b}R^{11c}$);

xx) -SO_2(R^{11d});

xxi) -C(O)OR^{11e};

xxii) -C(O)R^{11f};

xxiii) оксо;

xxiv) -N($R^{11g}R^{11h}$);

xxv) –S(R^{11k}); и

xxvi) C_{1-6}-галогеналкоксила;

R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-12}-алкила-, гидрокси-C_{1-6}-алкила, циано, -C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, C_{3-7}-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного -(C_{1-6}-алкил)гетероциклила, 5-6-членного гетероарила, фенила, -C_{1-6}-алкилфенила, -C_{1-12}-алкил-C(O)N($R^{11i}R^{11j}$), -C_{1-12}-алкил-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -C_{1-12}-алкокси-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -C_{1-6}-алкил-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -(CH_2CH_2O)$_n$-$CH_2CH_2NH_2$ и -(CH_2CH_2O)$_n$-CH_2CH_2-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил);

где указанные C_{1-12}-алкил, C_{3-7}-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 5-6-членный гетероарил, фенил и -C_{1-6}-алкилфенил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкоксила, C_{1-6}-галогеналкоксила, циано;

n представляет собой целое число от 1 до 6;

каждый из R^{11b} и R^{11c} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11b} и R^{11c}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{11d} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -N($R^{11l}R^{11m}$), галоген-C_{1-6}-алкила и фенила;

R^{11e} выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{11f} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и фенила;

каждый из R^{11g} и R^{11h} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -(C_{1-6}-алкил)фенила, галоген-C_{1-6}-алкила, -SO_2(C_{1-6}-алкил), -SO_2(галоген-C_{1-6}-алкил) и -$SO(C_{1-6}$-алкил$)_2$,

или R^{11g} и R^{11h}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, C_{1-6}-алкокси;

каждый из R^{11i} и R^{11j} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11i} и R^{11j}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

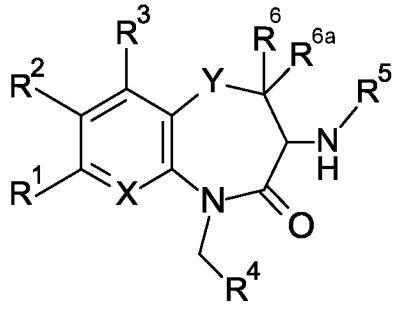
R^{11k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{11l} и R^{11m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила,

или R^{11l} и R^{11m}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^y выбран из водорода и C_{1-6}-алкила.

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



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X представляет собой C(R^7) или N;

Y представляет собой S, S(O), $S(O)_2$, S(O)N(R^y),

R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

каждый из R^2, R^3 и R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, гидрокси, циано, галоген-C_{1-6}-алкила, N(R^8R^{8a}), C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила;

R^4 выбран из C_{5-14}-арила и 5-14-членного гетероарила, где R^4 необязательно замещен одним или более R^{11}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^5 выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -C(O)(R^9), амино, амино-C_{1-6}-алкила и C_{3-7}-циклоалкила,

где указанный C_{3-7}-циклоалкил необязательно замещен одним или более из C_{1-6}-алкила, амино, амино-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^9 выбран из C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила и -(C_{1-6}-алкил)-N($R^{9a}R^{9b}$), где указанный амино-C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более из гидрокси, гидрокси-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, где указанный C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более гидрокси;

или R^{9a} и R^{9b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{10} выбран из

i) C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{2-6}-алкинила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино, -N($R^{10a}R^{10b}$), -S(O)$_2$(C_{1-6}-алкил), 3-10-членного гетероциклила, циано, -C(O)N($R^{10c}R^{10d}$);

ii) C_{1-10}-галогеналкила;

iii) амино-C_{1-10}-алкила;

iv) гидрокси-C_{1-10}-алкила;

v) C_{1-6}-алкокси;

vi) C_{1-6}-алкокси-C_{1-10}-алкила;

vii) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, -S(O)$_2$(C_{1-6}-алкил), гидрокси, оксо, амино, -C(O)N($R^{10c}R^{10d}$), =N(OH), гидрокси-C_{1-6}-алкила;

viii) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, -S(O)$_2$(C_{1-6}-алкил), циано, гидрокси-C_{1-10}-алкила, оксо, -C(O)(C_{1-6}-алкил), -C(O)O-(C_{1-6}-алкил), C_{3-10}-циклоалкила;

ix) (C_{1-6}-алкил)-C_{3-7}-циклоалкила;

x) 3-10-членного (C_{1-6}-алкил)-гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

xi) фенила, необязательно замещенного одним или более галогенами;

xii) (C_{1-10}-алкил)-фенила, необязательно замещенного одним или более галогенами, где C_{1-10}-алкил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, циано;

xiii) 5-6-членного (C_{1-10}-алкил)-гетероарила;

xiv) (алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила;

xv) (амино-C_{1-10}-алкил)-фенила;

xvi) -C_{1-6}-алкил-SO_2(C_{1-6}-алкил);

xvii) -$N(R^{10e}R^{10f})$;

xviii) -OR^{10g}; и

xix) -$C(O)NR^{10h}R^{10i}$;

каждый из R^{10a}и R^{10b} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси,-$C(O)(R^{10j})$, амино-C_{1-6}-алкила-, 3-10-членного гетероциклила, -$SO_2(R^{10k})$, -C_{1-6}-алкил-$SO_2(R^{10k})$ и -$N(R^{10l}R^{10m})$, где 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом;

или R^{10a} и R^{10b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10c} и R^{10d} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10e} и R^{10f} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, -$C(O)R^{10n}$, C_{3-10}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, где указанный C_{3-10}-циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, -$C(O)O(R^{10o})$, -$C(O)(R^{10o})$, -$C(O)N(R^{10p})(R^{10p'})$, -SO_2(C_{1-6}-алкил);

или R^{10e} и R^{10f}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, амино, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила, -$C(O)O(C_{1-6}$-алкил);

R^{10g} выбран из галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкил-C_{3-7}-циклоалкила и C_{1-6}-алкоксигалоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10h} и R^{10i} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила,

или R^{10h} и R^{10i}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, гидрокси, C_{1-6}-алкила;

R^{10j} выбран из C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила и амино-C_{1-6}-алкила;

R^{10k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10l} и R^{10m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{10n} выбран из C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, где указанный C_{3-7}-циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

R^{10o} выбран из C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10p} и $R^{10p'}$ независимо выбраны из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{11} выбран из

i) галогена;

ii) гидрокси;

iii) циано;

iv) C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или более циано;

v) C_{1-6}-алкокси;

vi) галоген-C_{1-6}-алкила;

vii) амино-C_{1-10}-алкила;

viii) гидрокси-C_{1-6}-алкила;

ix) C_{3-7}-циклоалкила;

x) C_{1-6}-алкил-C_{3-7}-циклоалкила;

xi) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, оксо;

xii) 3-7-членного (C_{1-6}-алкил)-гетероциклила, необязательно замещенного одним или более C_{1-6}-алкилами;

xiii) 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-6}-алкила, галогена, галоген-C_{1-6}-алкила;

xiv) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, циано;

xv)(C_{1-6}-алкил)-фенила, необязательно замещенного одним или более из -SO_2(C_{1-6}-алкил), гидрокси, галогена, циано;

xvi) (C_{1-6}-алкил)-O-фенила;

xvii) 5-6-членного (C_{1-6}-алкил)-гетероарила;

xviii) -O(R^{11a});

xix) -C(O)N($R^{11b}R^{11c}$);

xx)-SO_2(R^{11d});

xxi) -C(O)OR^{11e};

xxii) -C(O)R^{11f};

xxiii) оксо;

xxiv) -N($R^{11g}R^{11h}$); и

xxv) –S(R^{11k});

R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-12}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, циано, -C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, C_{3-7}-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 5-6-членного гетероарила, фенила, -C_{1-6}-алкилфенила, C_{1-12}-алкил-C(O)N($R^{11i}R^{11j}$), -C_{1-12}-алкил-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -C_{1-12}-алкокси-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -C_{1-6}-алкил-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -$(CH_2CH_2O)_n$-$CH_2CH_2NH_2$ и -$(CH_2CH_2O)_n$-CH_2CH_2.NH-C(O)(C_{1-6}-алкил);

где указанные C_{1-12}-алкил, C_{3-7}-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 5-6-членный гетероарил, фенил и C_{1-6}-алкилфенил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, циано;

n представляет собой целое число от 1 до 6;

каждый из R^{11b} и R^{11c} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11b} и R^{11c}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{11d} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -N($R^{11l}R^{11m}$), галоген-C_{1-6}-алкила и фенила;

R^{11e} выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{11f} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и фенила;

каждый из R^{11g} и R^{11h} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, $SO_2(C_{1-6}$-алкил), SO_2(галоген-C_{1-6}-алкил) и $SO(C_{1-6}$-алкил$)_2$,

или R^{11g} и R^{11h}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, C_{1-6}-алкокси;

каждый из R^{11i} и R^{11j} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11i} и R^{11j}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

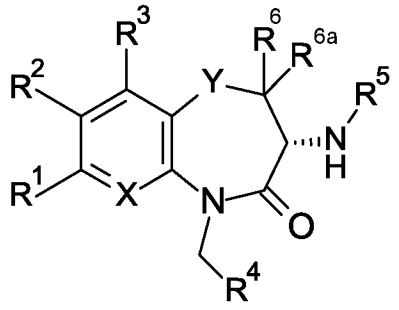
R^{11k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{11l} и R^{11m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила,

или R^{11l} и R^{11m}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^y выбран из водорода и C_{1-6}-алкила.

В одном варианте осуществления представлено соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу (IA)



(IA),

где X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a} являются такими, как определено в данном документе.

Кроме того, следует понимать, что каждый вариант осуществления, относящийся к конкретному X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, R^8, R^{8a}, R^9, R^{9a}, R^{9b}, R^{10}, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i}, R^{10j}, R^{10k}, R^{10l}, R^{10m}, R^{10n}, R^{10o}, R^{10p}, $R^{10p'}$, R^{10q}, R^{11}, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{11e}, R^{11f}, R^{11g}, R^{11h}, R^{11i}, R^{11j}, R^{11k}, R^{11l}, R^{11m} и R^y, как описано в данном документе, может быть объединен с другим вариантом осуществления, связанным с другим X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, R^8, R^{8a}, R^9, R^{9a}, R^{9b}, R^{10}, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d}, R^{10e}, R^{10f}, R^{10g}, R^{10h}, R^{10i}, R^{10j},

R^{10k}, R^{10l}, R^{10m}, R^{10n}, R^{10o}, R^{10p}, $R^{10p'}$, R^{10q}, R^{11}, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{11e}, R^{11f}, R^{11g}, R^{11h}, R^{11i}, R^{11j}, R^{11k}, R^{11l}, R^{11m} и R^{y}, как описано в данном документе.

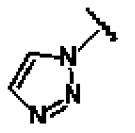
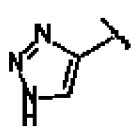
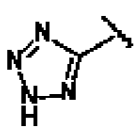
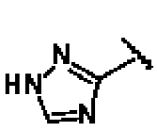
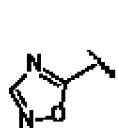
В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой N или $C(R^7)$, где R^7 представляет собой водород или галоген.

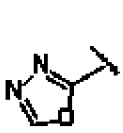
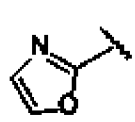
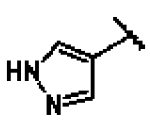
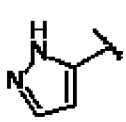
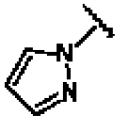
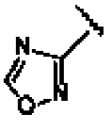
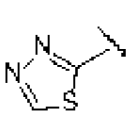
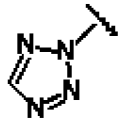
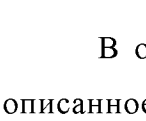
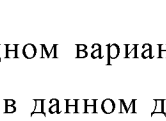
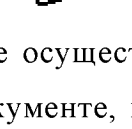
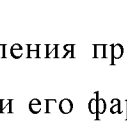
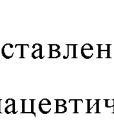
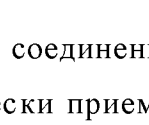
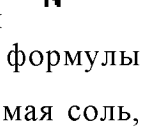
В конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой CH.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой SO или $S(O)_2$.

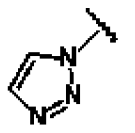
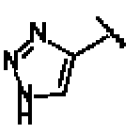
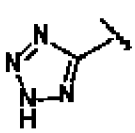
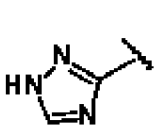
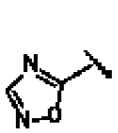
В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 замещен по меньшей мере одним R^{10}, более конкретно - одним R^{10}.

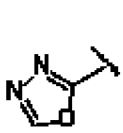
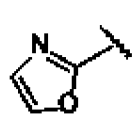
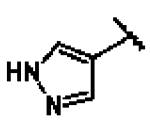
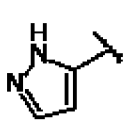
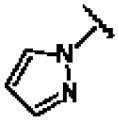
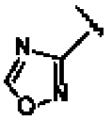
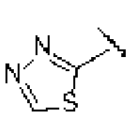
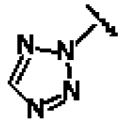
В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и


В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

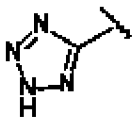
,

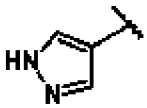
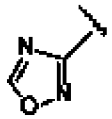
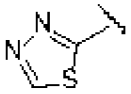
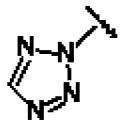
и

.

где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться, как определено в данном документе, в частности, R^1 необязательно замещен одним R^{10}.

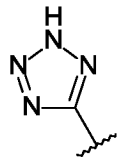
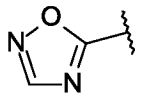
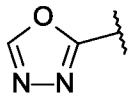
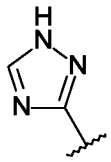
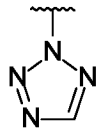
В конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из:


,

,

,

,

и

.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород, галоген, C_{1-6}-алкил, гидрокси или $N(R^8R^{8a})$.

В более конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из






,

где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться, как определено в данном документе, в частности, R^1 необязательно замещен одним R^{10}.

В конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила.

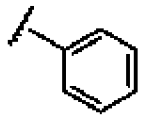
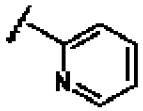
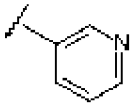
В другом конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород, галоген или C_{1-6}-алкил.

В конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород, фтор или метил.

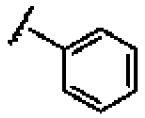
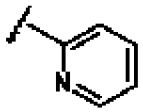
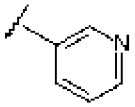
В более конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород, фтор.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из

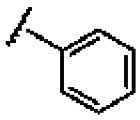

, 
и 
.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из

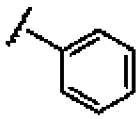

, 
и 

где R^4 необязательно замещен одним или более R^{11}, как определено в данном документе, более конкретно R^4 необязательно замещен одним R^{11}.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



В еще одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой



где R^4 необязательно замещен одним или более R^{11}, как определено в данном документе, более конкретно R^4 необязательно замещен одним R^{11}.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой водород или $-C(O)(R^9)$.

В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой водород или -C(O)(амино-C_{1-6}-алкил).

В более конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой водород или $-C(O)(CH_2NH_2)$.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 и R^{6a} представляют собой водород.

В конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} выбран из:

i) C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из C_{2-6}-алкинила, циано;

ii) C_{1-10}-галогеналкила, необязательно замещенного C_{1-5}-алкокси, амино, фенилом, где фенил необязательно замещен одним или более галогенами;

iii) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более галогенами;

iv) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

v) гетероарила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

vi) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{1-6}-галогеналкила, галогена, -C_{1-10}-алкил-C_{1-4}-алкокси, -C(O)O-C_{1-5}-алкила;

vii) амино, необязательно замещенного C_{1-10}-алкилом, C_{1-10}-галогеналкилом, C_{3-10}-циклоалкилом, где C_{3-10}-циклоалкил необязательно замещен одним или более из C_{1-5}-алкила, галогена.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} выбран из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкила, замещенного C_{2-6}-алкинилом, C_{1-10}-

галогеналкила, амино-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-10}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{3-10}-циклоалкила, замещенного одним или более галогенами, фенила, замещенного одним или более галогенами, (C_{1-10}-алкил)-фенила, замещенного одним или более галогенами, (алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила и галогена, и -$N(R^{10e}R^{10f})$.

В конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} выбран из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкила, замещенного C_{2-6}-алкинилом, C_{1-10}-галогеналкила, амино-C_{1-10}-алкила-, гидрокси-C_{1-10}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{3-10}-циклоалкила, замещенного одним или более галогенами, фенила, замещенного одним или более галогенами, -(C_{1-10}-алкил)-фенила, замещенного одним или более галогенами, -(алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила и галогена, гетероарила, гетероарила, замещенного одним или более C_{1-10}-алкилами, гетероарила, замещенного одним или более галогенами, и -$N(R^{10e}R^{10f})$.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} выбран из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-галогеналкила, C_{3-10}-циклоалкила, замещенного одним или более галогенами, гидрокси-C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкила, замещенного C_{2-6}-алкинилом, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила и галогена, и -$NH(C_{3-7}$-циклоалкил).

В более конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} выбран из трет-бутила, метил 3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 3,3-(дифторциклобутил)аминоила, (трифторметил)циклопропила, 2,2-дифторморфолин-4-ила, 5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидила, 2,2,2-трифторэтила, (3,3-дифтор-1-метилциклобутил)аминоила, о-толила, циклобутиламиноила, 2-метилпропметилпропаннитрила, 6-фтор-2-метил-3-пиридила, 1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтила, 4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ила, этила, 1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтила, морфолинила, 1-амино-2,2,2-трифтор-1-(4-

фторфенил)этила, метил(2,2,2-трифторэтил)амино, 2,2-дифторморфолин-4-ила, трет-бутиламиноила, циклогексиламиноила, метил 4-метилпиперидин-1-карбоксилата, 2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ила, 2-(трифторметил)морфолин-4-ила, 3,3-дифторциклогексила, 1,1-диметилбут-3-инила, 3,3-дифторциклобутила, изобутила, метил 3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата, дифторциклопентила, трифторметилморфолинила, 2,2-дифторспиро[3.3]гептан-6-ила, дифторциклогексила, 5,5-дифтор-1-(2-метоксиэтил)-3-пиперидила, 1-этил-5,5-дифтор-3-пиперидила, 2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ила, 3-фтор-1-метил-3-пиперидила, 6-фтор-2-метил-3-пиридила, 2-фтор-6-метилфенила, фторфенила, 1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтила.

В конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} выбран из этила, третбутила, изопропила, $-CH_2CF_3$, $-C((CH_3)_2)F$, $-C((CH_3)_2)CH_2OH$, $-C((CH_3)_2)CH_2CCH_3$, дифторциклогексила, дифторциклобутила, пиперидила, замещенного фтором и метилом, морфолинила и -NH(циклопентил).

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из галогена, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкокси, $-O-R^{11a}$, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкила, замещенного циано.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из галогена, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкокси, -O-арила, $-O-C_{3-10}$-циклоалкила, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкила, замещенного циано.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из галогена, $-O(R^{11a})$, циано, амино-C_{1-10}-алкила, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил) и 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более галоген-C_{1-6}-алкилами.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из хлора, фтора, трифторметокси, 1,1,2,2-тетрафторэтокси, фенокси, 2-метилпропметилпропаннитрила, изопропокси, метокси, циклопентокси.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из галогена, -O(R^{11a}), циано, амино-C_{1-10}-алкила, -SO_2(C_{1-6}-алкил) и 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более галоген-C_{1-6}-алкилами.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и амино-C_{1-12}-алкила.

В более конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из галогена, -O(галоген-C_{1-6}-алкил), -O(C_{1-6}-алкил), циано и 3-10членного гетероциклила, одним или более галоген-C_{1-6}-алкилами.

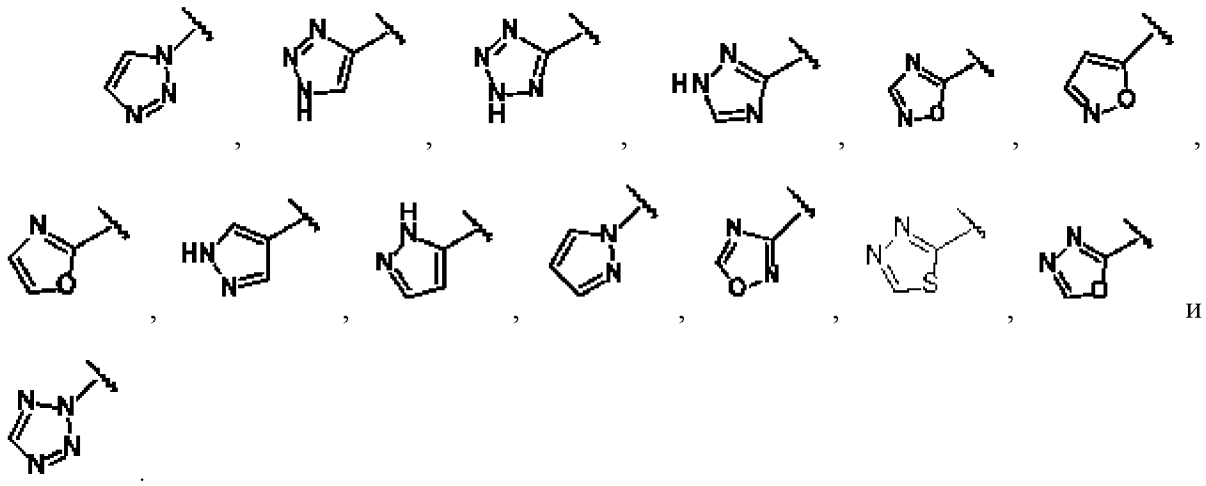
В еще более конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из хлора, -OCF_3, -OCH_3, циано и 3-трифторметил-диазирин-3-ила.

В еще более конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой N или C(R^7);

Y представляет собой S, SO или $S(O)_2$;

R^1 выбран из

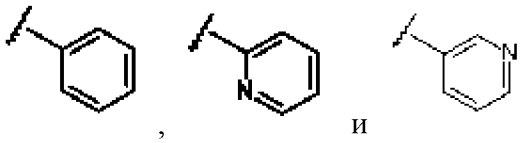


;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_{1-6}-алкил, гидрокси или $N(R^8R^{8a})$;

R^3 представляет собой водород;

R^4 выбран из



;

R^5 представляет собой водород или $-C(O)(R^9)$;

R^6 и R^{6a} представляют собой водород;

R^7 представляет собой водород или галоген;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^9 представляет собой амино-C_{1-6}-алкил;

R^{10} выбран из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкила, замещенного C_{2-6}-алкинилом, C_{1-10}-галогеналкила, амино-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-10}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{3-10}-циклоалкила, замещенного одним или более галогенами, фенила, замещенного одним или более галогенами, (C_{1-10}-алкил)-фенила, замещенного одним или более галогенами, (алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила и галогена, и $-N(R^{10e}R^{10f})$;

R^{10e} представляет собой водород, R^{10f} представляет собой C_{3-7}-циклоалкил;

R^{11} выбран из галогена, $-O(R^{11a})$, циано, амино-C_{1-10}-алкила, $-S(O_2)(C_{1-6}$-алкил) и 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более галоген-C_{1-6}-алкилами;

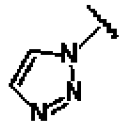
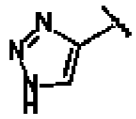
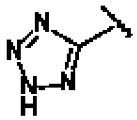
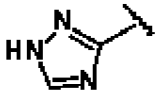
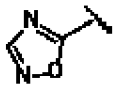
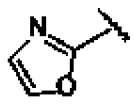
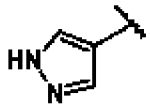
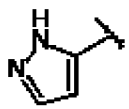
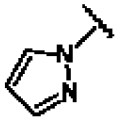
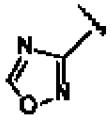
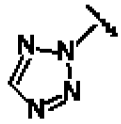
R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и амино-C_{1-12}-алкила.

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой N или $C(R^7)$;

Y представляет собой S, SO или $S(O)_2$;

R^1 выбран из:

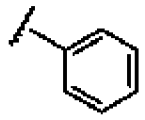
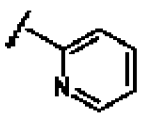
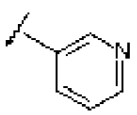
 ,  ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и
 ;

где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_{1-6}-алкил, гидрокси или $N(R^8R^{8a})$;

R^3 представляет собой водород;

R^4 выбран из

 ,  и  ;

R^5 представляет собой водород или $-C(O)(R^9)$;

R^6 и R^{6a} представляют собой водород;

R^7 представляет собой водород или галоген;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^9 представляет собой амино-C_{1-6}-алкил;

R^{10} выбран из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкила, замещенного C_{2-6}-алкинилом, C_{1-10}-галогеналкила, амино-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-10}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{3-10}-циклоалкила, замещенного одним или более галогенами, фенила, замещенного одним или более галогенами, (C_{1-10}-алкил)-фенила, замещенного одним или более галогенами, (алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила и галогена, и $-N(R^{10e}R^{10f})$;

R^{10e} представляет собой водород, R^{10f} представляет собой C_{3-7}-циклоалкил;

R^{11} выбран из галогена, -O(R^{11a}), циано, амино-C_{1-10}-алкила, -S(O_2)(C_{1-6}-алкил) и 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более галоген-C_{1-6}-алкилами;

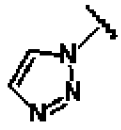
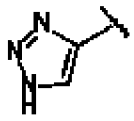
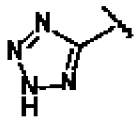
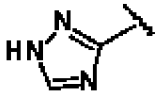
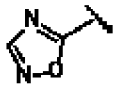
R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и амино-C_{1-12}-алкила.

В конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где

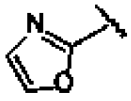
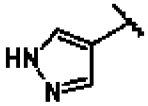
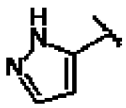
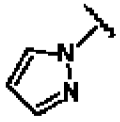
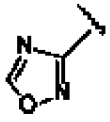
X представляет собой N или C(R^7);

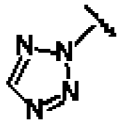
Y представляет собой S, SO или $S(O)_2$;

R^1 выбран из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

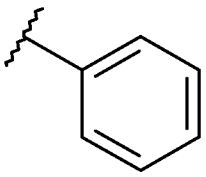
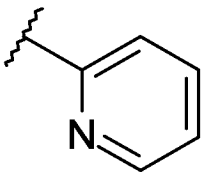
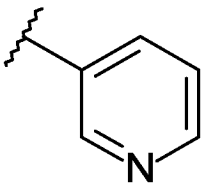
,

и

где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_{1-6}-алкил, гидрокси или N(R^8R^{8a});

R^3 представляет собой водород;

R^4 выбран из

R^5 представляет собой водород или -C(O)(R^9);

R^6 и R^{6a} представляют собой водород;

R^7 представляет собой водород или галоген;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^9 представляет собой амино-C_{1-6}-алкил;

R^{10} выбран из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкила, замещенного C_{2-6}-алкинилом, C_{1-10}-галогеналкила, амино-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-10}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{3-10}-циклоалкила, замещенного одним или более галогенами, фенила, замещенного одним или более галогенами, (C_{1-10}-алкил)-фенила, замещенного одним или более галогенами, (алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила и галогена, -N($R^{10e}R^{10f}$);

R^{10e} представляет собой водород, R^{10f} представляет собой C_{3-7}-циклоалкил;

R^{11} выбран из галогена, -O(R^{11a}), циано, амино-C_{1-10}-алкила, -S(O_2)(C_{1-6}-алкил) и 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более галоген-C_{1-6}-алкилами;

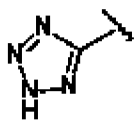
R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, амино-C_{1-12}-алкила.

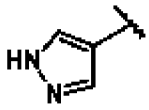
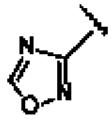
В еще более конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где

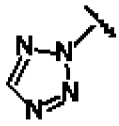
X представляет собой CH;

Y представляет собой SO или $S(O)_2$;

R^1 выбран из


,

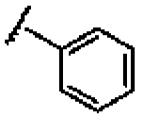
,

,

,

и

;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_{1-6}-алкил;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой


;

R^5 представляет собой водород или -C(O)(амино-C_{1-6}-алкил);

R^6 и R^{6a} представляют собой водород;

R^{10} выбран из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-галогеналкила, C_{3-10}-циклоалкила, замещенного одним или более галогенами, гидрокси-C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкила, замещенного C_{2-6}-алкинилом, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила и галогена, и -$NH(C_{3-7}$-циклоалкил);

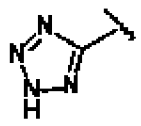
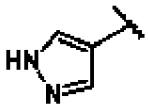
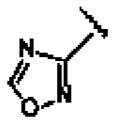
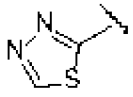
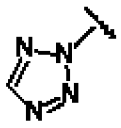
R^{11} выбран из галогена, -O(галоген-C_{1-6}-алкил), -O(C_{1-6}-алкил), циано, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более галоген-C_{1-6}-алкилами.

В другом конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CH;

Y представляет собой SO или $S(O)_2$;

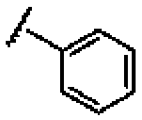
R^1 выбран из:


, 
, 
, 
, 
и 
;

R^2 представляет собой водород, фтор или метил;

R^3 представляет собой водород;

R^4 выбран из


;

R^5 представляет собой водород или -C(O)(CH_2NH_2);

R^6 и R^{6a} представляют собой водород;

R^{10} выбран из этила, третбутила, изопропила, -CH_2CF_3, -C((CH_3)$_2$)F, -C((CH_3)$_2$)CH_2OH, -C((CH_3)$_2$)CH_2CCH_3, дифторциклогексила, дифторциклобутила, пиперидила, замещенного фтором и метилом, морфолинила, -NH(циклопентил);

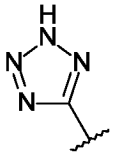
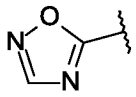
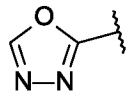
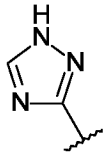
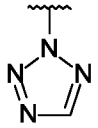
R^{11} выбран из хлора, -OCF_3, -OCH_3, циано, 3-трифторметил-диазирин-3-ила.

В более конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой CH;

Y представляет собой SO или $S(O)_2$;

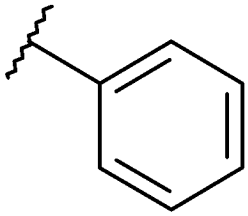
R^1 выбран из

, где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_{1-6}-алкил;

R^3 представляет собой водород;



R^4 представляет собой

R^5 представляет собой водород или -C(O)(амино-C_{1-6}-алкил);

R^6 и R^{6a} представляют собой водород;

R^{10} выбран из

C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из C_{2-6}-алкинила, циано;

C_{1-10}-галогеналкила, необязательно замещенного C_{1-5}-алкокси, амино, фенилом, где фенил необязательно замещен одним или более галогенами;

C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более галогенами;

фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

гетероарила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{1-6}-галогеналкила, галогена, -C_{1-10}-алкил-C_{1-4}-алкокси, -C(O)O-C_{1-5}-алкила;

амино, необязательно замещенного C_{1-10}-алкилом, C_{1-10}-галогеналкилом, C_{3-10}-циклоалкилом, где C_{3-10}-циклоалкил необязательно замещен одним или более из C_{1-5}-алкила, галогена;

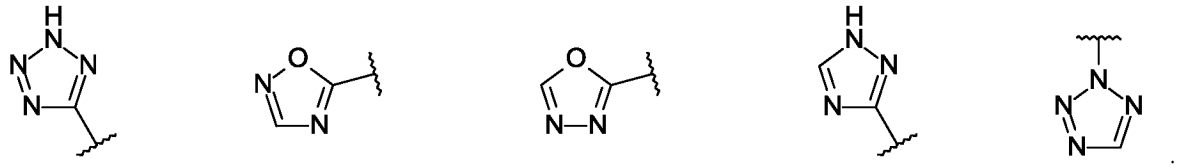
R^{11} выбран из галогена, -O(галоген-C_{1-6}-алкил), -O(C_{1-6}-алкил), циано, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более галоген-C_{1-6}-алкилами.

В другом конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой CH;

Y представляет собой SO или $S(O)_2$;

R^1 выбран из

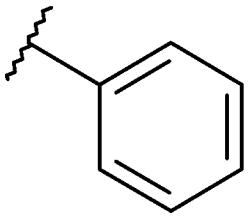


;

где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^2 представляет собой водород, фтор или метил;

R^3 представляет собой водород;



R^4 выбран из

R^5 представляет собой водород или -C(O)(CH_2NH_2);

R^6 и R^{6a} представляют собой водород;

R^{10} выбран из трет-бутила, метил 3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 3,3-(дифторциклобутил)аминоила, (трифторметил)циклопропила, 2,2-

дифторморфолин-4-ила, 5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидила, 2,2,2-трифторэтила, (3,3-дифтор-1-метилциклобутил)аминоила, о-толила, циклобутиламиноила, 2-метилпропаннитрила, 6-фтор-2-метил-3-пиридила, 1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтила, 4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ила, этила, 1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтила, морфолинила, 1-амино-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этила, метил(2,2,2-трифторэтил)амино, 2,2-дифторморфолин-4-ила, трет-бутиламиноила, циклогексиламиноила, метил 4-метилпиперидин-1-карбоксилата, 2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ила, 2-(трифторметил)морфолин-4-ила, 3,3-дифторциклогексила, 1,1-диметилбут-3-инила, 3,3-дифторциклобутила, изобутила, метил 3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата, дифторциклопентила, трифторметилморфолинила, 2,2-дифторспиро[3.3]гептан-6-ила, дифторциклогексила, 5,5-дифтор-1-(2-метоксиэтил)-3-пиперидила, 1-этил-5,5-дифтор-3-пиперидила, 2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ила, 3-фтор-1-метил-3-пиперидила, 6-фтор-2-метил-3-пиридила, 2-фтор-6-метилфенила, фторфенила, 1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтила;

R^{11} выбран из хлора, $-OCF_3$, $-OCH_3$, циано, 3-трифторметил-диазирин-3-ила.

В еще одном более конкретном варианте осуществления предоставлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, выбранное из:

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[3-фтор-1-(2-метоксиэтил)-3-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(дифторметил)морфолин-4-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(5-изопропокси-2-пиридил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-амино-N-[(3R)-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6-метил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,6-диметил-3-пиридил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-[2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-фтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(1-фтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(3-аминоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[[4-(4-метоксифенил)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-фтор-2-метил-3-пиридил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-метил-4-метилсульфонилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-метил-5-метилсульфонилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-3-пиридил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-метил-4-метилсульфонилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 3-[3-[(3R)-3-амино-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-фтор-2-метил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,6-диметил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-метокси-циклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-фтор-6-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

метил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил N-[2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метил-1-(трифторметил)пропил]карбамата;

(3R)-3-амино-7-[5-(2-амино-3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-[1-амино-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-[2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(п-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(м-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(п-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-илэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-(2,2-дифторпропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(о-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 3-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метил-2-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-метил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[[1-(2-гидроксиэтил)циклогексил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-бензил-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(3-аминоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-фтор-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-фтор-2-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторпропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]амино]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-метоксициклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифтор-1-метокси-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4-метокситетрагидропиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

N-[11-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]феноксиундецил]-3-[2,2-дифтор-12-(1H-пиррол-2-ил)-1-аза-3-азония-2-борануидатрицикло[7.3.0.03,7]додека-3,5,7,9,11-пента;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-метокси-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1-этинилциклогексил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-имино-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(9,9-дифтор-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

метил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-цианопиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифтор-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-метил-1-пирролидин-1-илэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-оксидо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ий-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

2-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенил]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1S,5R)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-4-карбонитрила;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[[1,1-диметил-4-(2-проп-2-иноксиэтокси)бутил]амино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N,N-диметил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(6-хлорпиридазин-3-ил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-4-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]бутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-1-метилсульфонил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 5-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата;

2-[[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]амино]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторпропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-бицикло[1.1.1]пентаниламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[(3,3,3-трифтор-1-метилпропил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[(4-тетрагидропиран-4-илоксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1-имино-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-имино-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопропокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-7-[2-(1-ацетил-5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,5,5-триметил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклогексокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[[(1S)-1-метил-2-(трифторметокси)этил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-бензил-7-[2-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[8-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]окси]фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(4-фторфенокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-1-оксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-1-оксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

изопропил 1-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

этил 1-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1-(2,2-дифторциклопропил)этиламино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1-(2,2-дифторциклопропил)этиламино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1-(3,3-дифторциклобутил)этиламино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[(3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[1-метил-1-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 3-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметилсульфонил)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[[3-(трифторметил)циклобутил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-[5-[(3-хлор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N,N-диметил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N,N-диметил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[1-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)пиразол-4-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-[(2-амино-3,3,3-трифторпропил)амино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[(4-пирролидин-1-илфенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(6-метил-3-пиридил) 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(5-изопропокси-2-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-этил-4-метил-4-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-диметил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2,2,2-трифторэтил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата;

метил 4-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пиперидил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[2-(2-амино-3,3,3-трифторпропил)тетразол-5-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

4-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-N,4-диметилпиперидин-1-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-(пирролидин-1-карбонил)-4-пиперидил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[(2,2,2-трифтор-1-метилэтил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(4-метокси-1-пиперидил)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопропилметокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(2,2-дифторэтокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-бут-2-иноксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-морфолинофенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[3-(трифторметил)пиперазин-1-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-амино-1,1-диоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклогексил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенил]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклобутиламино)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[2-(1-ацетил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутил-1,2,4-триазол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-[1-метил-1-(метиламино)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[3-(диметиламино)-1,1-диметилпропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

3-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(диметиламино)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-аминоциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[циклопропил(метил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[[3,3-дифтор-1-(метоксиметил)циклобутил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(4-аминотетрагидропиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-аминоциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилсульфонил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклогексил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(4-трет-бутилимидазол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[5-(3-ацетил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азетидин-1-карбоксилата;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-метилсульфонил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилсульфонилпирролидин-3-ил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-гидроксиспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-[3-(хлорметил)-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метокси-ацетонитрила;

(3R)-3-амино-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилсульфонил-4-пиперидил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 7-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата;

2-[5-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метилсульфонил-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[5-(1-ацетил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(2-метилтетразол-5-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[2-(1-ацетил-4-пиперидил)тетразол-5-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[5-(3-ацетил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-метилсульфонил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6,6-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(изопропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 5-[[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]амино]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(5,5-дифтор-3-пиперидил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[5-(5-ацетил-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-метилсульфонил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-7-[5-(3-ацетил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[4-(диметиламино)-1,1-диметилбутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклопентил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(трет-бутиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]циклопропанкарбонитрила;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропаннитрила;

метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(2-аминоспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

4-[[(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]бензонитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(5-амино-3,3-дифтор-1-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-[1-(хлорметил)-2-гидрокси-1-метилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-изопропил-N-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-циклопропил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-[4-(хлорметил)-4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-метилсульфонилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(изопропоксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[5,5-дифтор-1-(2-метоксиэтил)-3-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-3-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(4-амино-1,1-диметилбутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1,3-диметил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1-этил-3-пиперидил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(3-амино-4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N,N-диметил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-этил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 5-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-[5-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(изопропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1-циклопропил-4-пиперидил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[6-(циклопентокси)-3-пиридил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(2-оксо-1-пиперидил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропаннитрила;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-метилазетидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метилсульфонил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[5,5-дифтор-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклобутиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[5-(1-ацетил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-триазол-1-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-изобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(тетрагидрофуран-3-иламино)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(5-изопропокси-2-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(оксетан-3-иламино)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(3,4-дифторфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1,1-диметил-2-морфолиноэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(диметиламино)-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6,6-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(2-гидрокси-2-метилпропил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклопропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(1-пиперидил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(диметиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[(3-метилазетидин-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

метил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-1-метилсульфонил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклогексиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-метилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[3-(дифторметил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-7-[5-(2-амино-1,1-диметилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-оксаспиро[3.4]октан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(3-фтор-4-метилсульфонилфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-этилоксазол-2-ил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-имино-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(2-фтор-4-метилсульфонилфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N,N,2-триметилпропанамида;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[[4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-9-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[1-(циклопропилметил)пиразол-4-ил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-7-[5-(1-ацетил-4-метил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-метилимино-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N,2-диметилпропанамида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(2-циклопропилпиримидин-5-ил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(6-хлор-3-пиридил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(2R,3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-2-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[5-[(4-хлорфенил)метил]-3-пиридил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-имино-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенокси]ацетамида;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

N-[11-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенокси]ундецил]ацетамида;

(2S)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)пропанамида;

(2S)-2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]бутанамида;

(2S)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]-3-гидрокси-2-(метиламино)пропанамида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-[2,2,2-тридейтерио-1,1-бис(тридейтериометил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[4-[(4-хлорфенил)метил]триазол-1-ил]-8-фтор-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[4-[(4-хлорфенил)метил]триазол-1-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(4-трет-бутилтриазол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилтриазол-4-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(2-этилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(1H-пиразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]тиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[3-[(4-хлорфенил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[3-(бензилоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[3-(аминометил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(3,3-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(2S)-N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)пропанамида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(3,3,3-трифторпропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-фтор-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(тетрагидропиран-4-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(4,4,4-трифторбутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(5-тетрагидропиран-4-ил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(азетидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилоксазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-6-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(3-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-5-ил]метил]бензонитрила;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[(4-тетрагидрофуран-3-илоксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(2,2-дифторэтокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(дифторметокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-(2-пиридилметил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(6-метокси-3-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[[4-(аминометил)фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(2-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(5-метокси-2-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-метилсульфонилфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-метоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[[2-(аминометил)-4-хлорфенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[[4-(11-аминоундецокси)фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1 λ^6,5,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамида;

(2S)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]-2-гидроксибутанамида;

N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]бутанамида;

(2S)-2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамида;

(2S)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)бутанамида;

3-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамида;

N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)ацетамида;

2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

4-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]бутанамида;

(3R)-3-амино-8-бром-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-гидрокси-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-(диметиламино)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3,8-диамино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

((3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилпиразол-4-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилпиразол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(4-трет-бутилпиразол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутилпиразол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилпиразол-1-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этил-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутил-1,2,4-триазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутилпиразол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-[3-(трифторметил)диазирин-3-ил]фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-она;

3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклопентиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этилтетразол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, выбранное из:

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[4-[(4-хлорфенил)метил]триазол-1-ил]-8-фтор-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[4-[(4-хлорфенил)метил]триазол-1-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(4-трет-бутилтриазол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилтриазол-4-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(2-этилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(1H-пиразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]тиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[3-[(4-хлорфенил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[3-(бензилоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[3-(аминометил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(3,3-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(2S)-N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)пропанамида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(3,3,3-трифторпропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-фтор-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(тетрагидропиран-4-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(4,4,4-трифторбутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(5-тетрагидропиран-4-ил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(азетидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилоксазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-6-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(3-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-5-ил]метил]бензонитрила;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[(4-тетрагидрофуран-3-илоксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(2,2-дифторэтокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(дифторметокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-(2-пиридилметил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(6-метокси-3-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[[4-(аминометил)фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(2-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(5-метокси-2-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-метилсульфонилфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-метоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[[2-(аминометил)-4-хлорфенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[[4-(11-аминоундецокси)фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1 *λ^6*,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамида;

(2S)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]-2-гидроксибутанамида;

N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]бутанамида;

(2S)-2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамида;

(2S)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)бутанамида;

3-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамида;

N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)ацетамида;

2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

4-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]бутанамида;

(3R)-3-амино-8-бром-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-гидрокси-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-(диметиламино)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3,8-диамино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

((3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилпиразол-4-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилпиразол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(4-трет-бутилпиразол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутилпиразол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилпиразол-1-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этил-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутил-1,2,4-триазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутилпиразол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-[3-(трифторметил)диазирин-3-ил]фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-она;

3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклопентиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этилтетразол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В более конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, выбранное из:

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

2-амино-N-[(3R)-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-имино-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(2S)-2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамида;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;муравьиной кислоты

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(2S)-2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]бутанамида;

(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

2-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенил]-2-метилпропметилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(о-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклобутиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

2-[5-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропаннитрила;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-фтор-2-метил-3-пиридил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-метоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-[5-[1-амино-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этилтетразол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(трет-бутиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклогексиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутил-1,2,4-триазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(3,3-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-изобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 5-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[5,5-дифтор-1-(2-метоксиэтил)-3-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-этил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-фтор-2-метил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-фтор-6-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном варианте осуществления представлено соединение формулы (I), описанное в данном документе, выбранное из:

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-

8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-

5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-

8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-

8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-

8-фтор-7-[5-(1-фтор-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифторциклогексил)-

1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-

1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклобутил)-

1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-

8-фтор-7-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-

8-фтор-7-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-

8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]бензонитрила;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-

8-фтор-5-[(4-метоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-

8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-

8-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-

8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-

8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-

8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-[3-(трифторметил)диазирин-3-ил]фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-

5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-

1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-

[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-

[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7

-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-

[5-(циклопентаниламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этилтетразол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем описании при расхождении между изображенной структурой и названием, данным этой структуре, предпочтение отдается изображенной структуре. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, жирными клинообразными или пунктирными линиями, то такая структура или часть структуры должна интерпретироваться как включающая все ее стереоизомеры. Однако в некоторых случаях, когда существует более одного хирального центра, структуры и названия могут быть представлены в виде отдельных энантиомеров, чтобы помочь описать относительную стереохимию.

Если не указано иное, термины «соединение, представленное формулой» или «соединение формулы» или «соединения, представленные формулой» или «соединения формулы» относятся к любому соединению, выбранному из рода соединений, определенных формулой (включая любую фармацевтически приемлемую соль любого такого соединения, если не указано иное).

Некоторые соединения могут характеризоваться таутомерией. Таутомерные соединения могут существовать в виде двух или более взаимопревращаемых молекул. Прототропные таутомеры получаются путем миграции ковалентно связанного атома водорода между двумя атомами. Таутомеры, как правило, существуют в равновесии, и попытки выделения отдельных таутомеров обычно дают смесь, химические и физические свойства которой согласуются со смесью соединений. Положение равновесия зависит от химических элементов в молекуле. Например, во многих алифатических альдегидах и кетонах, таких как ацетальдегид, преобладает кетоформа; в то время как в фенолах преобладает енольная форма. Обычные прототропные таутомеры включают таутомеры кето/енол (-C(=O)-CH- ↔ -C(-OH)=CH-), амид/имидиновая кислота (-C(=O)-NH- ↔ -C(-OH)=N-) и амидин (-C(=NR)-NH-

↔ -C(-NHR)=N-). Два последних являются особенно распространенными в гетероарильных и гетероциклических кольцах, и настоящее изобретение охватывает все таутомерные формы соединений.

Кроме того, изобретение включает все оптические изомеры, т. е. диастереомеры, диастереомерные смеси, рацемические смеси соединений формулы (I), все их соответствующие энантиомеры и/или таутомеры, а также их сольваты.

Соединения формулы (I) могут содержать один или более асимметрических центров и, следовательно, могут существовать в виде рацематов, рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереомерных смесей и отдельных диастереомеров. Могут присутствовать дополнительные асимметрические центры в зависимости от природы различных заместителей в молекуле. Каждый такой асимметрический центр будет независимо давать два оптических изомера, и предполагается, что все возможные оптические изомеры и диастереомеры в смеси, а также чистые или частично очищенные соединения включены в данное изобретение. Предполагается, что настоящее изобретение охватывает все такие изомерные формы этих соединений. Независимый синтез этих диастереомеров или их хроматографическое разделение можно осуществлять, как известно в данной области техники, путем соответствующей модификации методологии, описанной в данном документе. Их абсолютную стереохимию можно определять с помощью рентгеноструктурной кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных соединений, которые, при необходимости, дериватизированы реагентом, содержащим асимметрический центр с известной абсолютной конфигурацией. Если необходимо, рацемические смеси соединений можно разделять, чтобы выделить отдельные энантиомеры. Разделение можно осуществлять способами, хорошо известными в данной области техники, например сочетанием рацемической смеси соединений с энантиомерно чистым соединением с образованием диастереомерной смеси, с последующим разделением отдельных диастереомеров стандартными способами, такими как фракционная кристаллизация или хроматография.

В вариантах осуществления, в которых предложены оптически чистые энантиомеры, выражение «оптически чистый энантиомер» означает, что соединение содержит >90% необходимого изомера по массе, в частности >95%

необходимого изомера по массе или, конкретнее, >99% необходимого изомера по массе, при этом указанное массовое процентное содержание приведено с учетом общей массы изомера(-ов) соединения. Хирально чистые или хирально обогащенные соединения можно получить хирально-селективным синтезом или путем разделения энантиомеров. Разделение энантиомеров можно проводить для конечного продукта или, в альтернативном варианте, для подходящего промежуточного соединения.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) являются изотопно-мечеными за счет наличия одного или более атомов, замещенных атомами, имеющими отличные атомную массу или массовое число. Такие изотопно-меченые (т. е. радиоактивно-меченые) соединения формулы (I) считаются входящими в объем настоящего изобретения. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения формулы (I), включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как, но не ограничиваясь этим, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I и ^{125}I, соответственно. Определенные изотопно-меченые соединения формулы (I), например, те, в которые включен радиоактивный изотоп, применимы в исследованиях тканевого распределения лекарственного средства и/или субстрата. Радиоактивные изотопы трития, т. е. ^{3}H, и углерода-14, т. е. ^{14}C, в особенности применимы в этих целях ввиду простоты их включения и наличия готовых средств обнаружения. Например, соединение формулы (I) можно обогащать 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 или даже 99 процентами заданного изотопа.

Замещение более тяжелыми изотопами, таким как дейтерий, т. е. ^{2}H, может обеспечить определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности, например, повышение *in vivo* времени полужизни или снижение необходимых дозировок.

Замещение испускающими позитроны изотопами, таким как ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O и ^{13}N, может быть применимо в исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецепторов субстрата. Изотопно-меченые соединения формулы (I) в общем случае можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или методами, аналогичными описанным в примерах, приведенных ниже, с

использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо применяемого ранее немеченого реагента.

Способы получения

Способы получения соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей, описанных в данном документе, также являются объектом настоящего изобретения.

Получение соединений формулы (I) по настоящему изобретению можно осуществлять путем последовательного или конвергентного синтеза. Способы синтеза по настоящему изобретению проиллюстрированы на следующих общих схемах. Навыки, необходимые для проведения реакции и очистки получаемых в результате продуктов, известны специалистам в данной области техники. Заместители и индексы, используемые в нижеприведенном описании способов, имеют значение, приведенное в настоящем документе, если не указано иное.

Если одно из исходных веществ, промежуточных соединений или соединений формулы (I) содержит одну или более функциональных групп, которые являются нестабильными или реакционноспособными в реакционных условиях одного или более шагов реакции, до ключевого шага можно вводить соответствующие защитные группы (как описано, например, в “Protective Groups in Organic Chemistry” авторства T. W. Greene and P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.), используя способы, хорошо известные в данной области техники. Такие защитные группы можно удалять на более поздней стадии синтеза, используя стандартные способы, описанные в литературе.

Если исходные вещества или промежуточные соединения содержат стереогенные центры, соединения формулы (I) можно получать в виде смесей диастереомеров или энантиомеров, которые можно разделять методами, хорошо известными в данной области техники, например, методами хиральной ВЭЖХ, хиральной СЖХ или хиральной кристаллизации. Рацемические соединения можно, например, разделять на антиподы с помощью диастереомерных солей путем кристаллизации с оптически чистыми кислотами или путем разделения антиподов специальными хроматографическими методами с использованием хирального адсорбента или хирального элюента. Одинаково возможно разделять исходные вещества и промежуточные соединения, содержащие стереогенные центры, с получением диастереомерно/энантиомерно обогащенных исходных материалов и промежуточных соединений. Применение таких

диастереомерно/энантиомерно обогащенных исходных веществ и промежуточных соединений в синтезе соединений формулы (I), как правило, приводит к получению соответствующих диастереомерно/энантиомерно обогащенных соединений формулы (I).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что при синтезе соединений формулы (I), за исключением случаев, когда необходимо иное, будет применяться «стратегия ортогональных защитных групп», которая позволяет проводить отщепление нескольких защитных групп по одной за раз, не влияя при этом на другие защитные группы в молекуле. Принцип ортогональной защиты хорошо известен в данной области техники и также был описан в литературе (например, Barany and R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7363; H. Waldmann et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что последовательность реакций можно менять в зависимости от реакционной способности и природы промежуточных соединений.

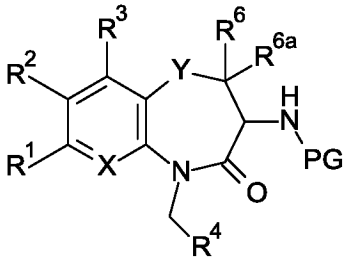
Конкретнее, соединения формулы (I) можно получать способами, приведенными ниже, способами, приведенными в примерах, или аналогичными способами. Соответствующие условия реакций для отдельных шагов реакций известны специалисту в данной области техники. Также, информацию в отношении условий реакций, описанных в литературе, касающейся описанных реакций, можно найти, например, в: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999).* Было обнаружено, что реакции удобно проводить в присутствии или в отсутствие растворителя. Не существует конкретных ограничений по природе предполагаемого растворителя при условии, что он не оказывает негативное влияние на реакцию или на участвующие в ней реагенты и что он может растворять реагенты, по меньшей мере, в некоторой степени. Описанные реакции могут проходить в широком диапазоне температур, а точная температура реакции не является критической для изобретения. Удобно проводить описанные реакции в температурном диапазоне от -78°C до кипения. Время, необходимое для реакции, также может сильно варьироваться в зависимости от многих факторов, а именно температуры реакции и природы реагентов. При этом периода от 0,5 часа до нескольких суток обычно достаточно, чтобы получить описанные промежуточные соединения и

соединения. Последовательность реакции не ограничена приведенной на схемах, однако в зависимости от исходных веществ и их соответствующей реакционной способности, последовательность шагов реакции можно свободно менять.

Если исходные материалы или промежуточные соединения коммерчески недоступны или их синтез не описан в литературе, их можно готовить по аналогии с существующими процедурами для близких аналогов или как описано в экспериментальном разделе.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I), описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть получены способом, включающим:

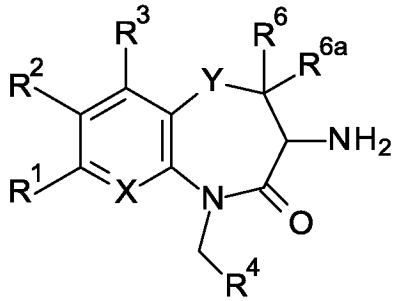
а) приведение в реакцию соединения формулы (IX),



(IX)

где X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{6a} являются такими, как описано в данном документе, а PG представляет собой аминозащитную группу, с подходящим средством для снятия защиты с образованием указанного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{6a} являются такими, как описано в данном документе, а R^5 представляет собой водород; или

б) приведение в реакцию соединения формулы (Ia),



(Ia)

где X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{6a} являются такими, как определено в данном документе, и R^5 представляет собой водород,

с производным карбоновой кислоты формулы R^9CO_2H, где R^9 является таким, как определено в данном документе, в присутствии основания с образованием соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^5 представляет собой -C(O)(R^9).

Представленные соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены описанным ниже способом (схема 1) с использованием способов синтеза, известных в области органической химии, или модификаций и производных, известных специалистам в данной области.

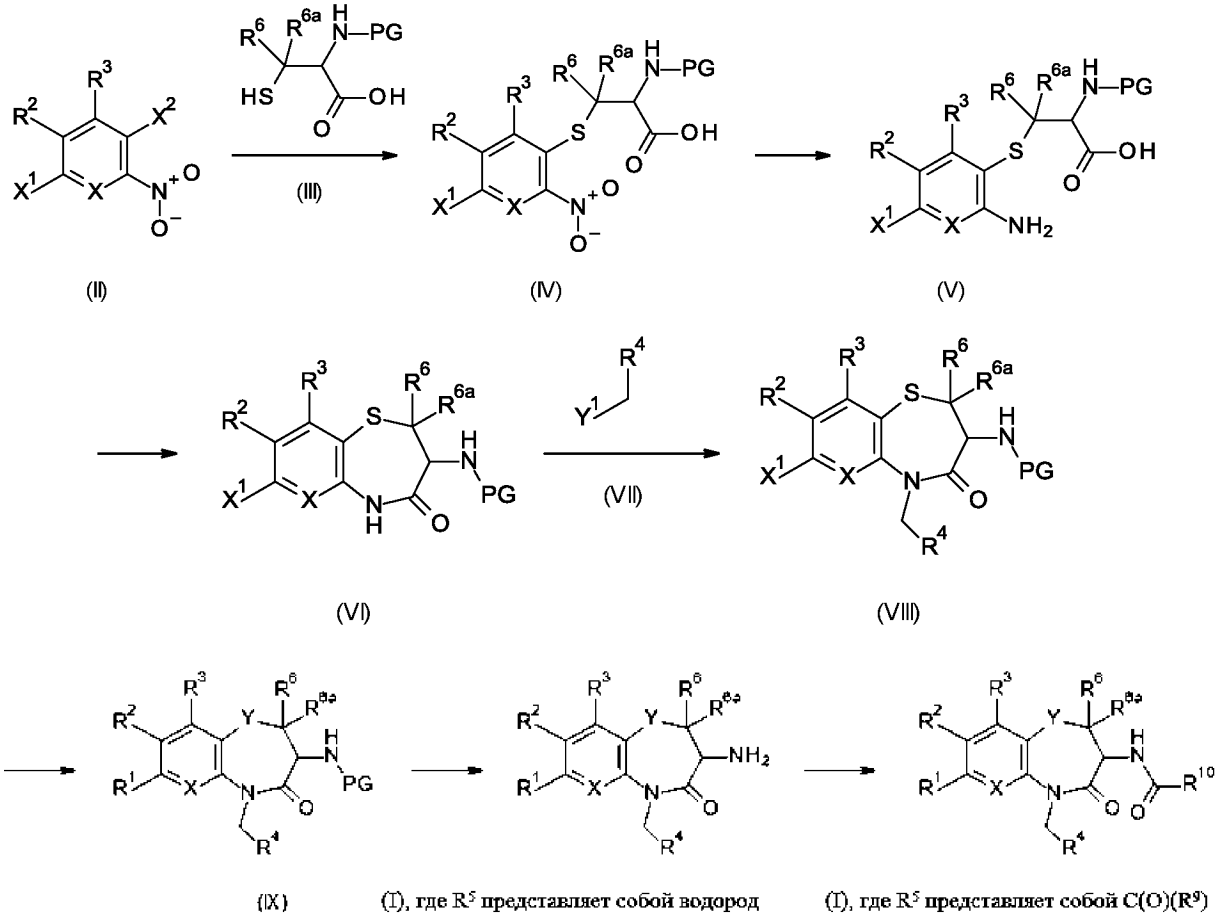


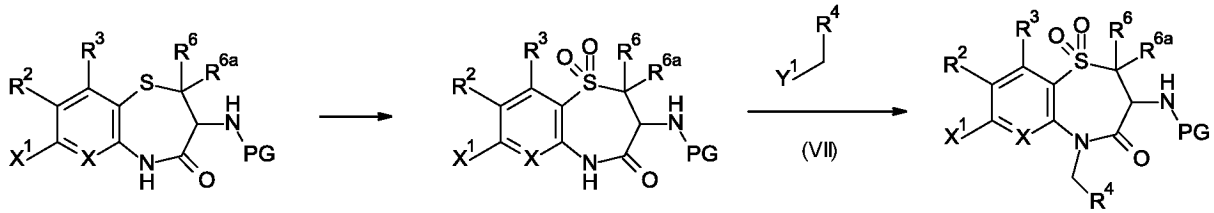
Схема 1

Подходящими исходными материалами для получения соединений формулы (I) являются нитросоединения формулы (II), где X^2 представляет собой F или Cl, а X^1 представляет собой либо уже R^1, либо группу, такую как Br или -CO_2алкил, которая впоследствии может быть превращена в R^1. Соединения формулы (II) могут быть приведены в реакцию с соответствующим образом защищенными производными цистеина (III) в присутствии основания, например ДИПЭА, при повышенных температурах в растворителе, например 1,2-дихлорэтане, с получением соединений формулы (IV). Предпочтительной

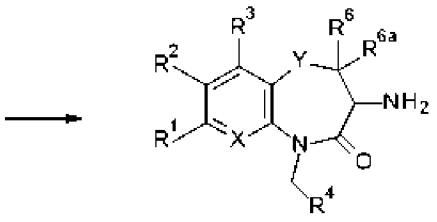
защитной группой (PG) производного цистеина (III) является Boc. Нитрогруппа в соединениях формулы (IV) может быть восстановлена с помощью железа в присутствии хлористого водорода или хлористого аммония при повышенных температурах в смеси растворителей, состоящей из воды и этанола, с получением соединений формулы (V). В качестве альтернативы такое превращение может быть достигнуто путем каталитического гидрирования. Соединения формулы (V) могут быть циклизованы до соединений формулы (VI) с использованием стандартных условий амидного сочетания. Предпочтительно циклизацию проводят с использованием 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксида (50%-ный раствор в EtOAc) и основания, такого как ДИПЭА, в растворителе, таком как ДМФ, при комнатной температуре. Реакция соединений формулы (VI) с соединениями формулы (VII), где Y^1 представляет собой Cl, Br, I или сульфонатную группу, в присутствии основания, такого как карбонат калия, и при необходимости с добавкой, такой как йодид калия, в растворителе, таком как ДМСО или ДМФ, при комнатной температуре обеспечивает получение соединений формулы (VIII). Для соединений формулы (VIII), в которых X^1 представляет собой Br или $-CO_2$алкил, эти группы на данной стадии могут быть доработаны до заместителей R^1, как описано в приведенных ниже схемах. Соединения формулы (VIII) могут быть преобразованы в соединения формулы (IX), где Y представляет собой S(O) или $S(O)_2$, путем реакции с соответствующим количеством окислителя, например m-CPBA, в таком растворителе, как ДХМ, при комнатной температуре. В качестве альтернативыВ качестве альтернативы соединения формулы (VIII) могут быть преобразованы в соединения формулы (IX), где Y представляет собой $S(O)N(R^y)$, а R^y представляет собой водород. Типичные условия включают диацетат йодбензола в присутствии карбоната аммония в таком растворителе, как метанол, при комнатной температуре. Соединения формулы (IX), где Y представляет собой $S(O)N(R^y)$, а R^y представляет собой C_{1-6}-алкил, могут быть получены из соединений формулы (IX), где Y представляет собой $S(O)N(R^y)$, а R^y представляет собой водород, путем реакции с C_{1-6}-алкилбороновой кислотой в присутствии ацетата меди(II) и пиридина в качестве основания в растворителе, таком как диоксан, при температуре рефлюкса [Org. Biomol. Chem., 2017, 15, 8493]. Окончательное снятие защиты обеспечивает получение соединений формулы (I). Если N-защитная группа (PG) представляет собой Boc, то типичные

условия для этого шага снятия защиты включают ТФУ в таком растворителе, как ДХМ, при комнатной температуре, хлористый водород в таких растворителях, как диоксан или этилацетат, при комнатной температуре или гексафторизопропанол при температуре рефлюкса. В качестве альтернативыВ качестве альтернативы защитная группа (PG) соединений формулы (VIII) может быть соответствующим образом расщеплена для получения соединений формулы (I), где Y представляет собой S. Кроме того, заместители R^1 и R^4 могут содержать функциональные группы, которые могут быть модифицированы до удаления N-защитной группы (PG) или могут потребовать использования подходящих защитных групп в ходе синтеза. Эти защитные группы могут быть удалены до удаления N-защитной группы (PG) или одновременно с использованием соответствующих способов [Peter G. M. Wuts, Greene's protective groups in organic synthesis, 5th edition, Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience]. Соединения формулы (I), где R^5 представляет собой водород, могут быть преобразованы в соединения формулы (I), где R^5 представляет собой $-C(O)(R^9)$, путем реакции с производными карбоновых кислот R^9CO_2H с использованием стандартных условий амидного сочетания, таких как HATU, в присутствии основания, такого как ДИПЭА, в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре. Если заместитель R^9 содержит функциональную группу, которую необходимо защитить на шаге сочетания, то защитную группу можно удалить на дополнительном шаге в подходящих условиях.

В качестве альтернативы соединения формулы (I), где Y представляет собой $S(O)_2$, могут быть получены в соответствии со схемой 2.



(VI) (X) (XI)

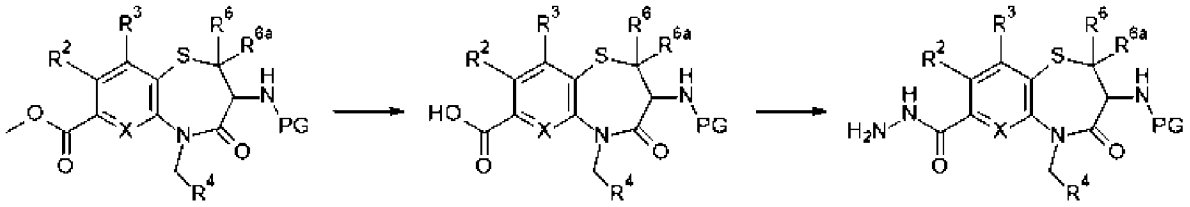


где Y представляет собой $S(O_2)$

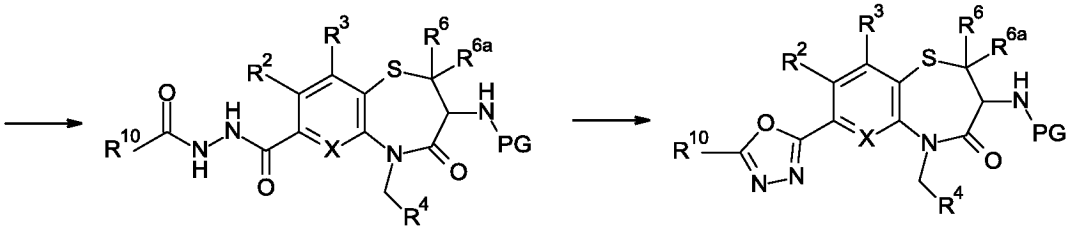
Схема 2

Соединения формулы (VI) могут быть превращены в соединения формулы (X) при реакции с окислителем, таким как m-CPBA, в растворителе, таком как ДХМ, при комнатной температуре. Реакция соединений формулы (X) с соединениями формулы (VII) с получением соединений формулы (XI) и последующее превращение в соединения формулы (I), где Y представляет собой $S(O_2)$, может быть осуществлена с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 1. Если X^1 представляет собой Br или -CO_2-алкил, эти группы могут быть доработаны до заместителей R^1 на любой стадии синтеза (для соединений формулы (VI), (X) или (XI)) с использованием способов, описанных для приведенных ниже схем).

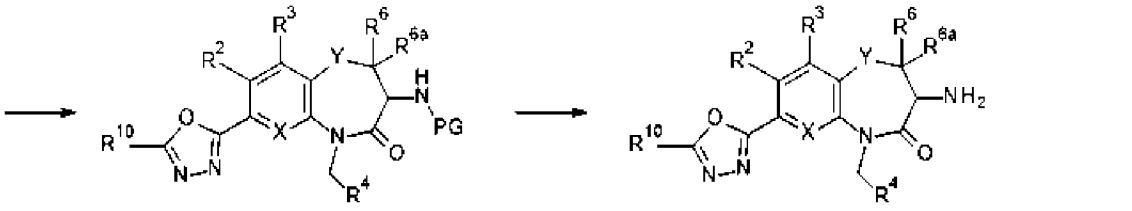
Соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой 1,3,4-оксадиазолильную группу, могут быть получены согласно схеме 3.



(VIII), где X^1 представляет собой CO_2Me (XII) (XIII)



(XIV) (XV)

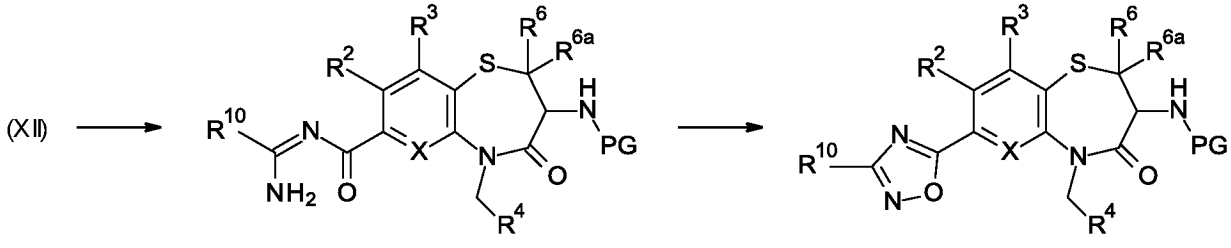


(XVI) (I), где R^1 представляет собой 1,3,4-оксадиазолил

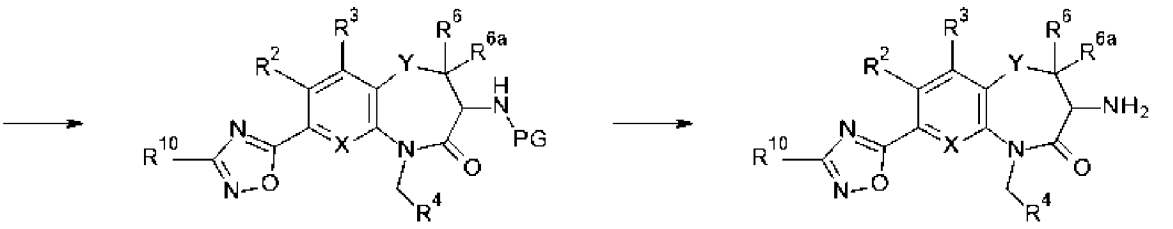
Схема 3

Соединения формулы (VIII), где X^1 представляет собой CO_2Me, могут быть преобразованы в соединения формулы (XII) реакцией с гидроксидами щелочей, такими как LiOH, NaOH или KOH, в смеси растворителей, таких как MeOH, ТГФ и вода при комнатной температуре. Соединения формулы (XII) могут быть приведены в реакцию с гидразингидратом после активации подходящими реагентами, такими как КДИ, в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре с получением соединений формулы (XIII). Соединения формулы (XIII) могут быть приведены в реакцию с карбоновыми кислотами $R^{10}CO_2H$ с использованием стандартных условий амидного сочетания, таких как HATU, в присутствии основания, например ДИПЭА, в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре. Продукты реакции сочетания формулы (XIV) могут быть циклизованы до соединений формулы (XV) с использованием дегидратирующего реагента, например реагента Берджесса, при комнатной температуре. Превращение соединений формулы (XV) в соединения формулы (XVI) и последующее превращение в соединения формулы (I) может быть осуществлено с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 1.

Соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой 1,2,4-оксадиазолильную группу, могут быть получены согласно схеме 4.



(XII) (XVII) (XVIII)

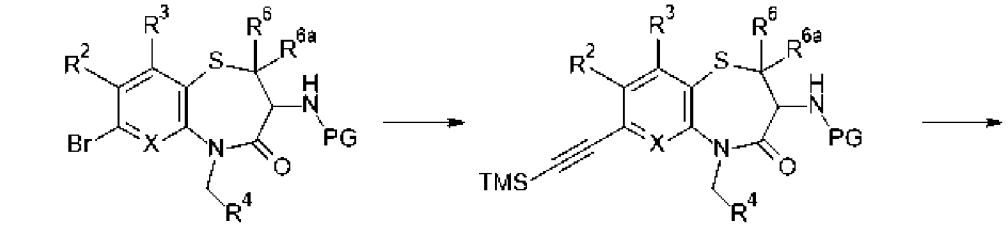


(XIX) (I), где R^1 представляет собой 1,2,4-оксадиазолил

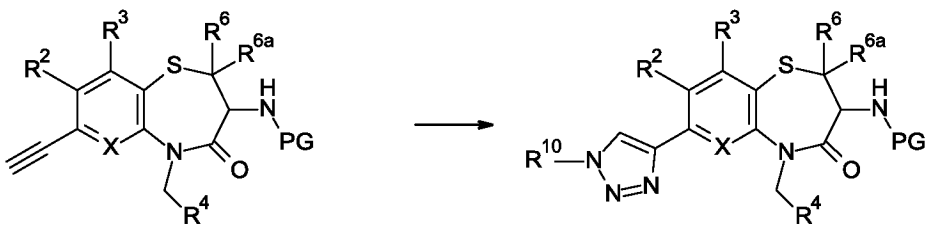
Схема 4

Соединения формулы (XII) могут быть приведены в реакцию с амидинами $R^{10}C(NH)NH_2$ с использованием стандартных условий амидного сочетания, например HBTU в присутствии основания, такого как ДИПЭА, в растворителе, таком как ДМФ, при комнатной температуре с получением соединений формулы (XVII). Реакция соединений формулы (XVII) с NBS в присутствии ДБУ в EtOAc при комнатной температуре может позволить получить соединения формулы (XVIII) [Tetrahedron 74 (2018) 4613-4618]. Превращение соединений формулы (XVIII) в соединения формулы (XIX) и последующее превращение в соединения формулы (I) может быть осуществлено с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 1.

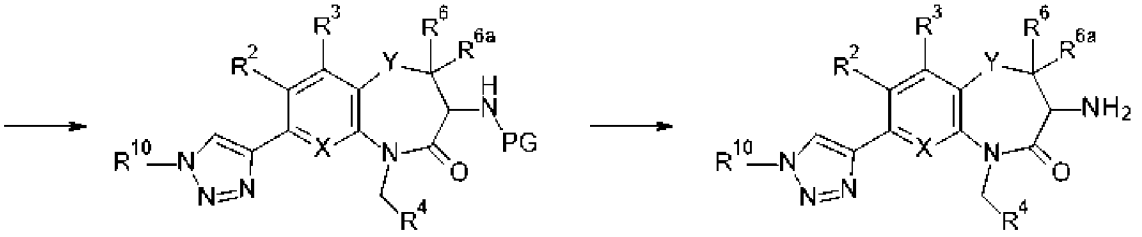
Соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой 1,2,3-триазолильную группу, могут быть получены согласно схеме 5.



(VIII), где X^1 представляет собой Br (XX)



(XXI) (XXII)

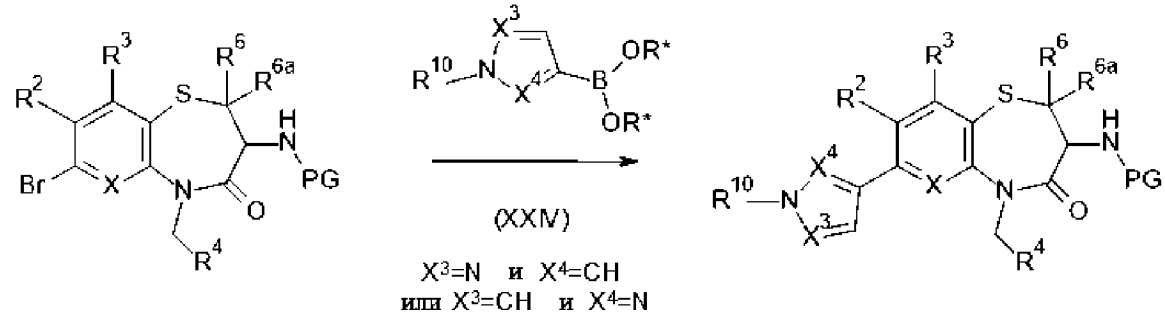


(XXIII) (I), где R^1 представляет собой 1,2,3-оксадиазолил

Схема 5

Соединения формулы (VIII), где X^1 представляет собой Br, могут быть превращены в соединения формулы (XX) путем реакции сочетания Соногаширы с триметилсилилацетиленом. Типичные условия включают бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид и йодид меди(I) в качестве катализаторов в присутствии основания, такого как ДИПЭА, в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре. Реакция соединений формулы (XX) с KF в MeOH дает соединения формулы (XXI), которые могут быть превращены в соединения формулы (XXII) путем реакции с азидами $R^{12}N_3$ в присутствии $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ и аскорбата натрия в смеси растворителей MeOH и воды. При необходимости азиды $R^{12}N_3$ могут быть получены in situ из аминов $R^{12}NH_2$ и гидрохлорида 1H-имидазол-1-сульфонил-азида. Превращение соединений формулы (XXII) в соединения формулы (XXIII) и последующее превращение в соединения формулы (I) может быть осуществлено с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 1.

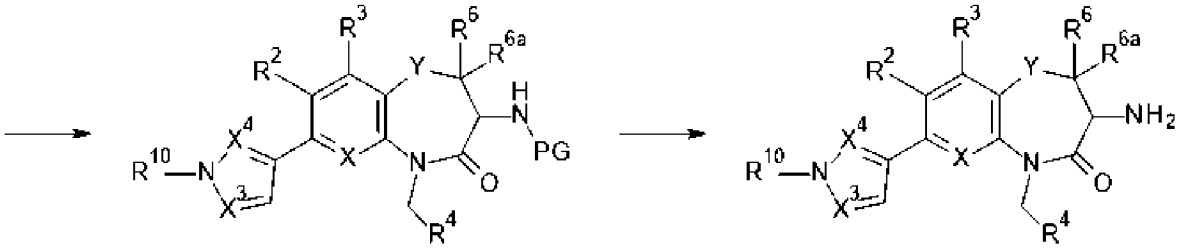
Соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой пиразолильную группу, могут быть получены согласно схеме 6.



(VIII), где X^1 представляет собой Br (XXV)

(XXIV)

X^3=N и X^4=CH
или X^3=CH и X^4=N



(XXVI)

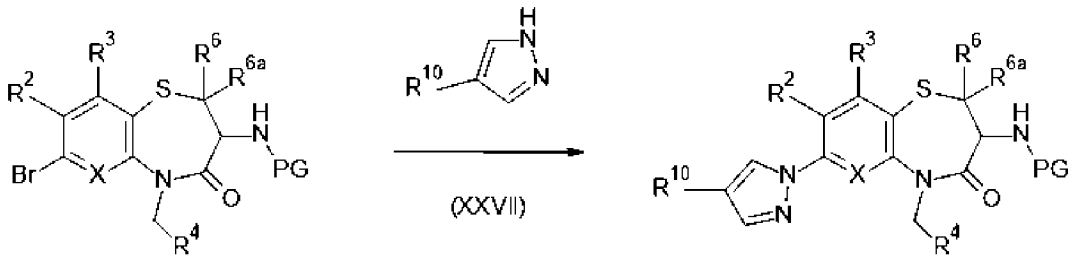
(I), где R^1 представляет собой пиразолил

X^3=N и X^4=CH
или X^3=CH и X^4=N

Схема 6

Соединения формулы (VIII), где X^1 представляет собой Br, могут быть преобразованы в соединения формулы (XXV) путем реакции сочетания Сузуки с бороновыми кислотами или эфирами бороновых кислот (XXIV). Типичные условия реакции включают использование $Pd(dppf)Cl_2$ в качестве катализатора в присутствии K_3PO_4 в смеси диоксана и воды при температуре рефлюкса. Превращение соединений формулы (XXV) в соединения формулы (XXVI) и последующее превращение в соединения формулы (I) может быть осуществлено с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 1.

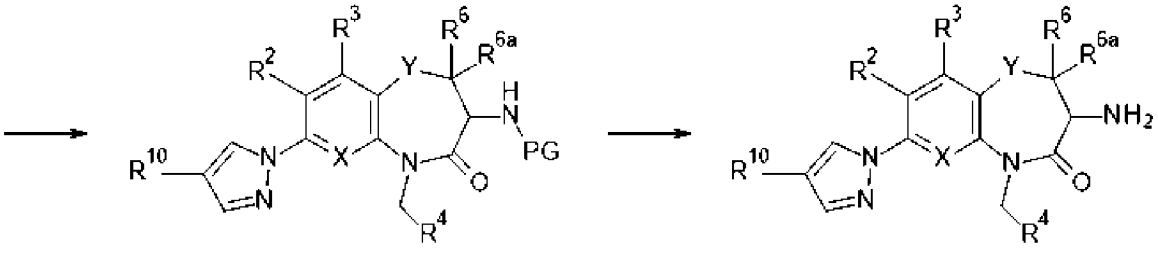
В качестве альтернативы соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой пиразолильную группу, могут быть получены согласно схеме 7.



(XXVII)

(VIII), где X^1 представляет собой Br

(XXVIII)

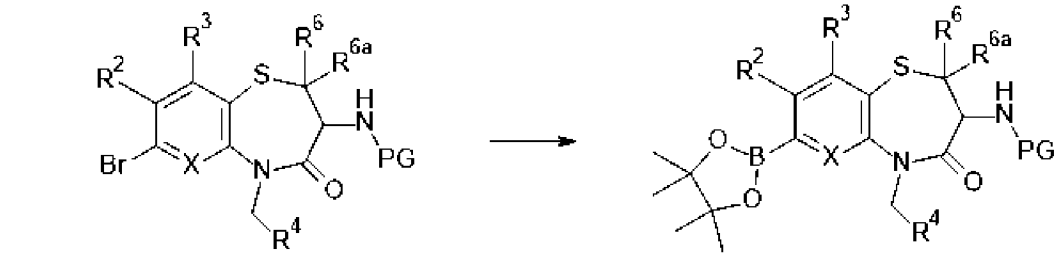


(XXIX) (I), где R^1 представляет собой пиразолил

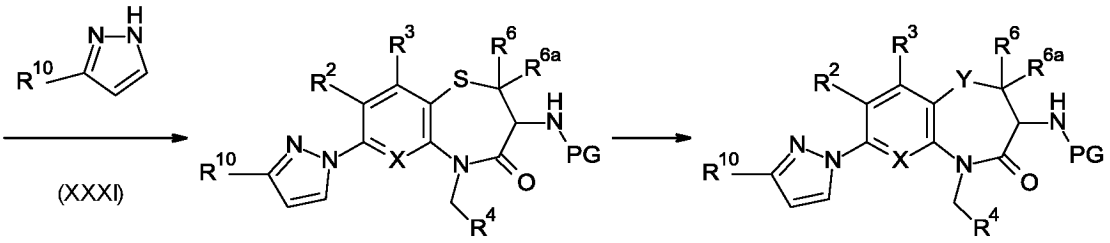
Схема 7

Соединения формулы (VIII), где X^1 представляет собой Br, могут быть превращены в соединения формулы (XXVIII) путем реакции с пиразолами (XXVII) в присутствии CuI, транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина и карбоната калия в толуоле в качестве растворителя при температуре рефлюкса. Превращение соединений формулы (XXVIII) в соединения формулы (XXIX) и последующее превращение в соединения формулы (I) может быть осуществлено с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 1.

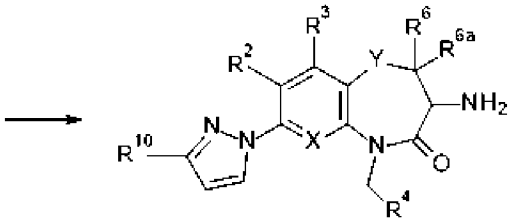
В качестве альтернативы соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой пиразолильную группу, также могут быть получены согласно схеме 8.



(VIII), где X^1 представляет собой Br (XXX)



(XXXI) (XXXII) (XXXIII)

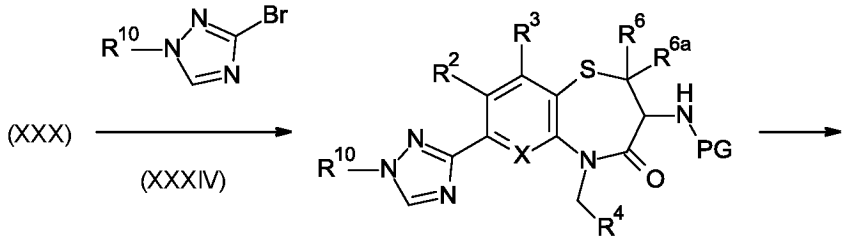


(I), где R^1 представляет собой пиразолил

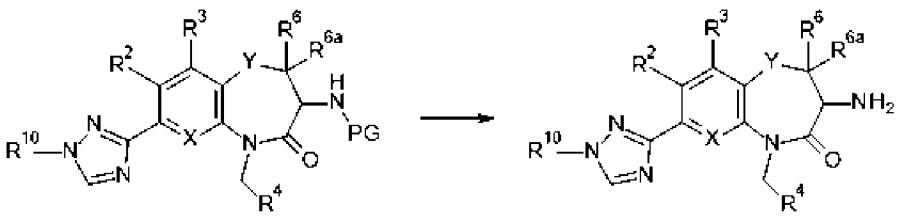
Схема 8

Соединения формулы (VIII), где X^1 представляет собой Br, могут быть превращены в соединения формулы (XXX) путем реакции с 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом в присутствии $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ и ацетата калия в диоксане при 80°C. Соединения формулы (XXX) могут быть превращены в соединения формулы (XXXII) путем реакции сочетания Чан-Лама с пиразолами (XXXI). Типичные условия реакции включают использование $Cu(OAc)_2$ в присутствии ТЭА в ацетонитриле при 30°C в атмосфере кислорода. Превращение соединений формулы (XXXII) в соединения формулы (XXXIII) и последующее превращение в соединения формулы (I) может быть осуществлено с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 1.

Соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой 1,2,4-триазолильную группу, могут быть получены согласно схеме 9.



(XXXV)



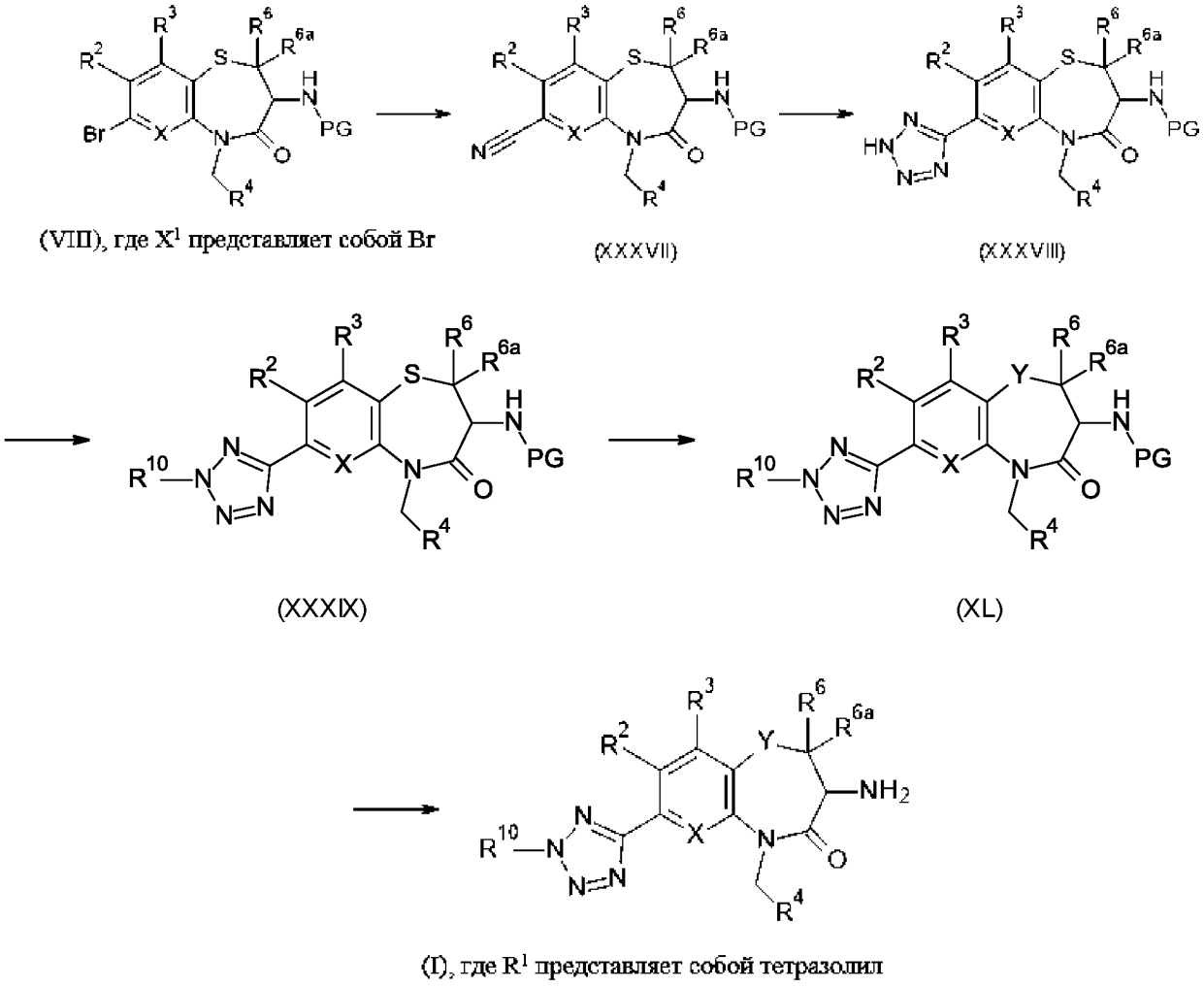
(XXXVI)

(I), где R^1 представляет собой триазолил

Схема 9

В результате реакции сочетания Сузуки соединений формулы (XXX) с триазолилбромидами (XXXIV) получаются соединения формулы (XXXV). Типичные условия реакции включают использование $Pd(dppf)Cl_2$ в качестве катализатора в присутствии K_3PO_4 в смеси диоксана и воды при температуре рефлюкса. Превращение соединений формулы (XXXV) в соединения формулы (XXXVI) и последующее превращение в соединения формулы (I) может быть осуществлено с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 1.

Соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой тетразолильную группу, могут быть получены согласно схеме 10.



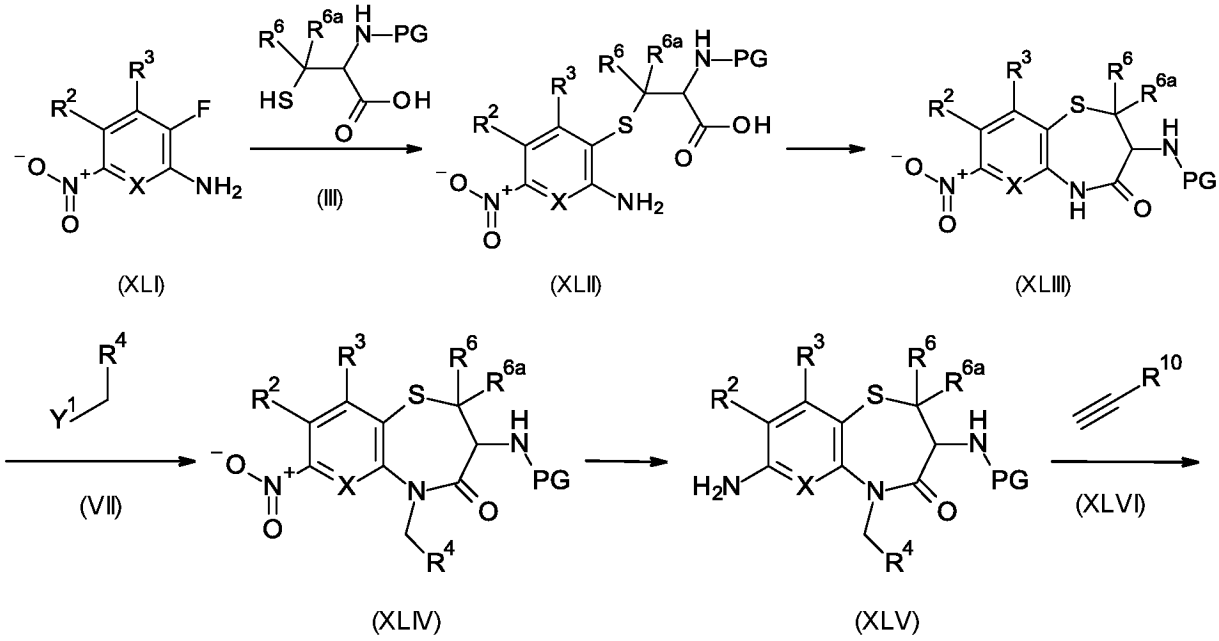
(VIII), где X^1 представляет собой Br (XXXVII) (XXXVIII) (XXXIX) (XL)

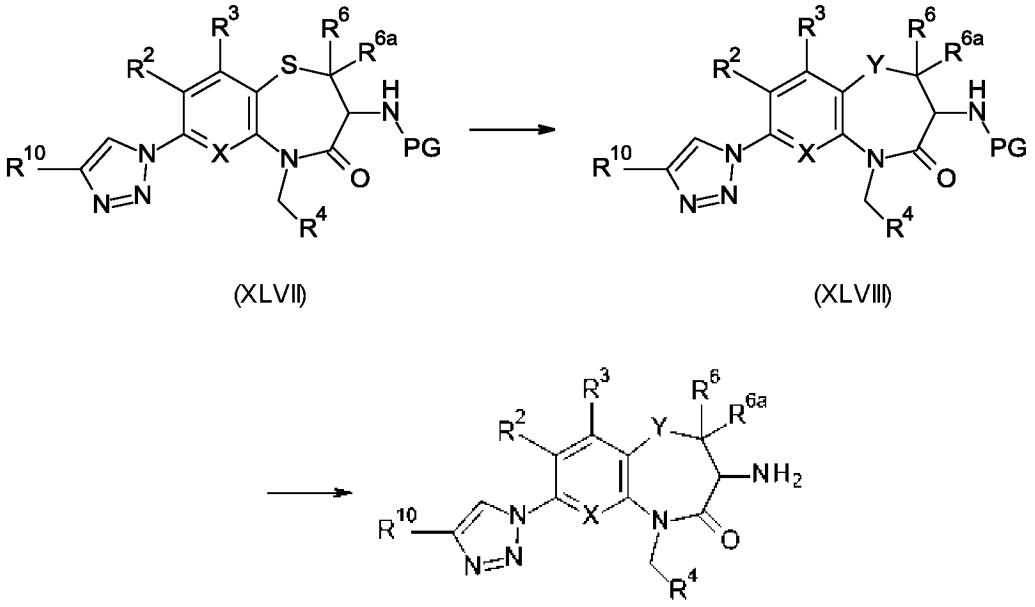
(I), где R^1 представляет собой тетразолил

Схема 10

Соединения формулы (VIII), где X^1 представляет собой Br, могут быть превращены в соединения формулы (XXXVII) с использованием смеси цианида цинка, цинкового порошка, t-Bu_3P и $Pd_2(dba)_3$ в ДМФ при повышенной температуре. Превращение соединений формулы (XXXVII) в соединения формулы (XXXVIII) может быть осуществлено путем реакции с азидными реагентами, такими как азидотриметилсилан, в присутствии тригидрата тетра-N-бутиламмонийфторида в толуоле при повышенной температуре. Для получения соединений формулы (XXXIX) из соединений формулы (XXXVIII) заместители R^{10} могут быть введены различными способами, например, путем реакции с реагентом $R^{10}Y$ (где Y представляет собой Cl, Br или I) в присутствии основания, такого как карбонат калия, в растворителе, таком как ДМФ, при комнатной температуре. Превращение соединений формулы (XXXIX) в соединения формулы (XL) и последующее превращение в соединения формулы (I) может быть осуществлено с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 1.

Соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой 1,2,3-триазолильную группу, могут быть получены согласно схеме 11.





(XLVII) (XLVIII)

(I), где R^1 представляет собой триазолил

Схема 11

Подходящими исходными материалами для синтеза соединений формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой 1,2,3-триазолильную группу, являются фтор-нитроамины формулы (XLI). Реакция соединений формулы (XLI) с производными цистеина (III) с получением соединений формулы (XLII), последующая циклизация до соединений формулы (XLIII) и реакция с соединениями формулы (VII) для получения соединений формулы (XLIV) могут быть осуществлены в условиях, описанных для аналогичных шагов реакции на схеме 1. Превращение нитросоединений формулы (XLIV) в анилины формулы (XLV) может быть осуществлено с использованием цинкового порошка в присутствии хлорида аммония в растворителе, таком как MeOH, при повышенных температурах. Реакция соединений формулы (XLV) сначала с изопентилнитритом и азидотриметилсиланом, а затем с ацетиленами формулы (XLVI) в присутствии оксида меди(I) в таком растворителе, как ацетонитрил, при комнатной температуре обеспечивает получение соединений формулы (XLVII). Превращение соединений формулы (XLVII) в соединения формулы (XLVIII) и последующее превращение в соединения формулы (I) может быть осуществлено с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 1.

Соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой изоксазолильную группу, могут быть получены согласно схеме 12.

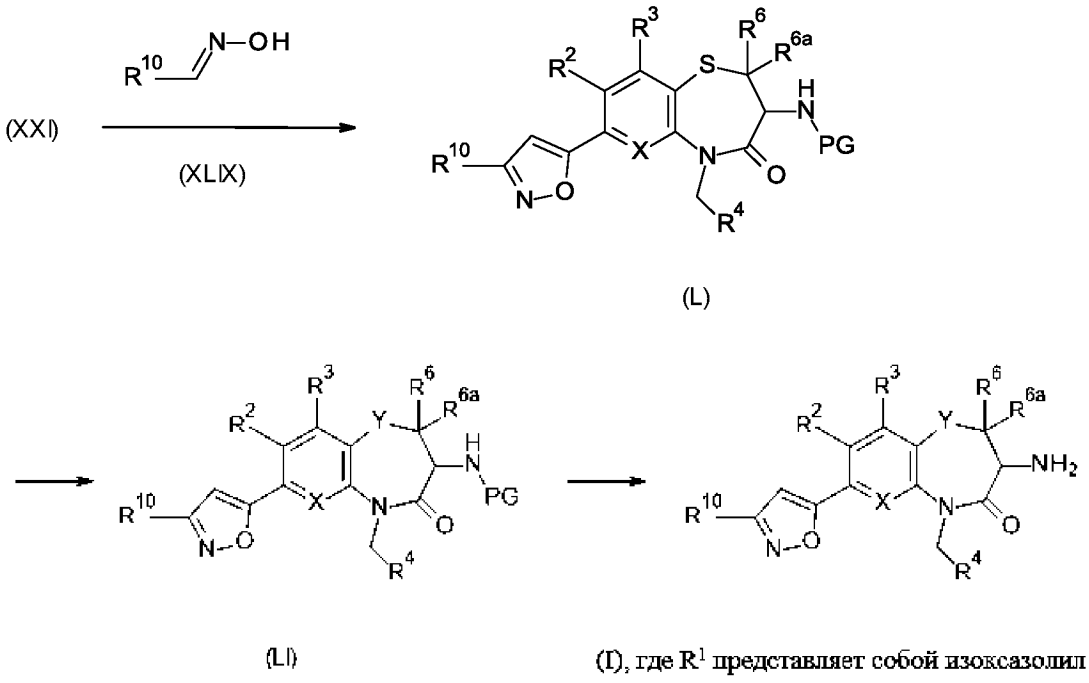
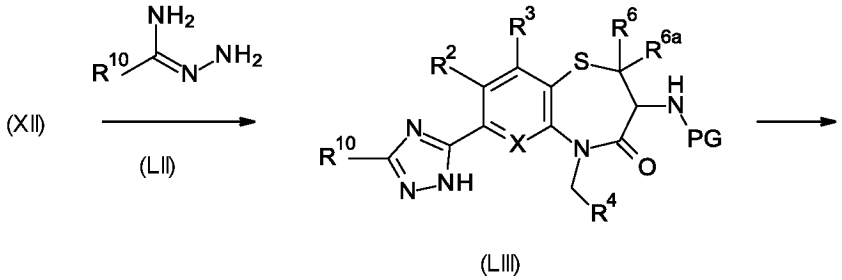
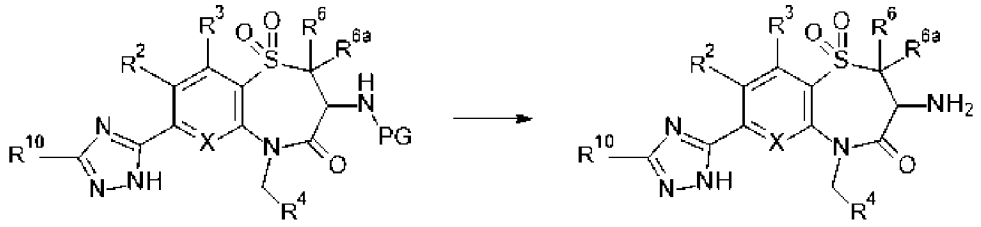


Схема 12

Ацетиленовые соединения формулы (XXI) могут быть приведены в реакцию с оксимами формулы (XLIX) в присутствии водного раствора гипохлорита натрия и ТЭА в таком растворителе, как ДХМ, при 30°C с получением соединений формулы (L). Превращение соединений формулы (L) в соединения формулы (LI) и последующее превращение в соединения формулы (I) может быть осуществлено с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 1.

Соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой 1,2,4-триазолильную группу, а Y представляет собой $S(O_2)$, могут быть получены согласно схеме 13.



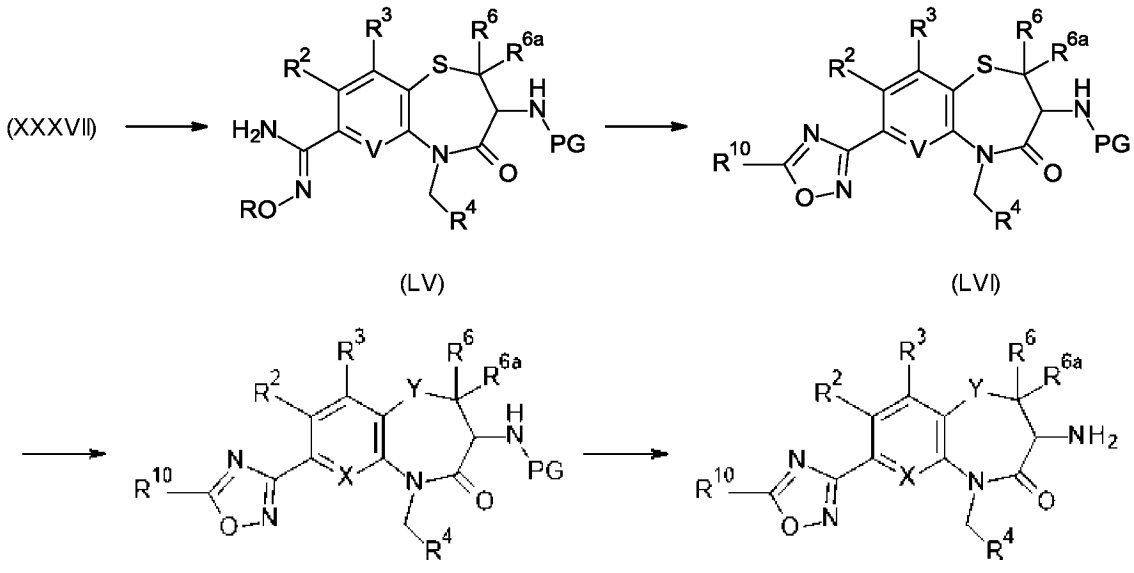


(LIV) (I), где R^1 представляет собой изоксазолил и Y представляет собой $S(O_2)$

Схема 13

Карбоновые кислоты формулы (XII) могут быть приведены с амидразонами формулы (LII) в присутствии активирующего реагента, например HATU, и основания, например ТЭА, в таком растворителе, как ДМФ, с получением соответствующих продуктов реакции сочетания, которые при нагревании циклизуются до соединений формулы (LIII). Окисление соединений формулы (LIII) с помощью m-CPBA в таком растворителе, как ДХМ, и последующее отщепление N-защитной группы (PG) обеспечивает получение соединений формулы (I).

Соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой 1,2,4-оксадиазолильную группу, могут быть получены согласно схеме 14.



(LV) (LVI)

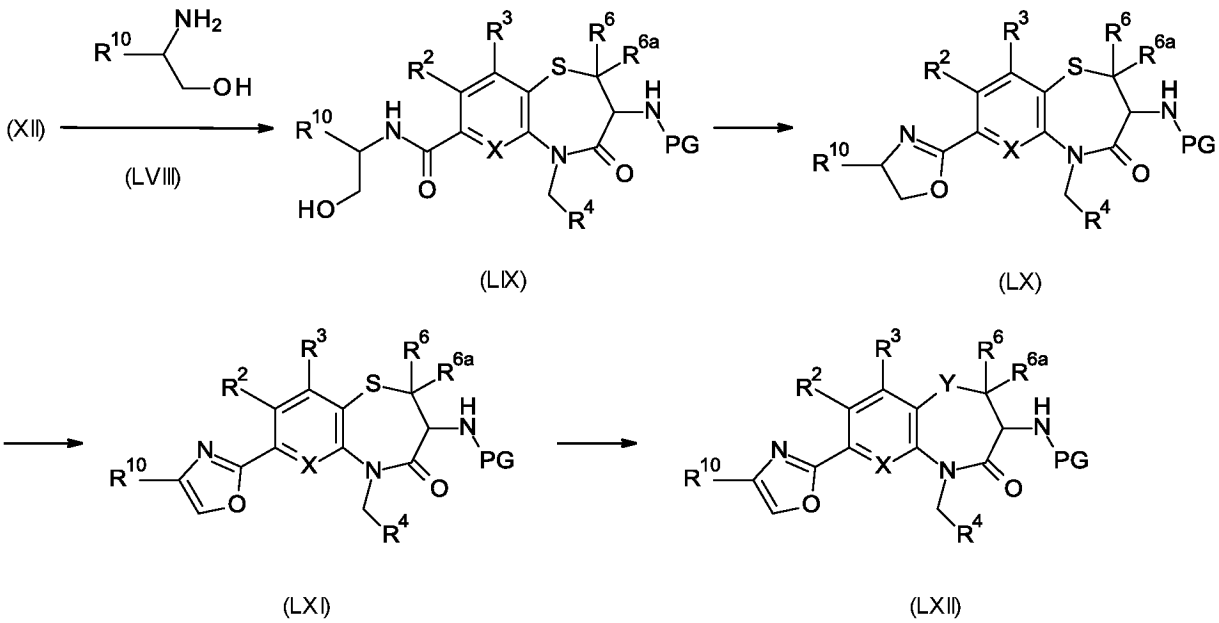
(LVII) (I), где R^1 представляет собой 1,2,4-оксадиазолил

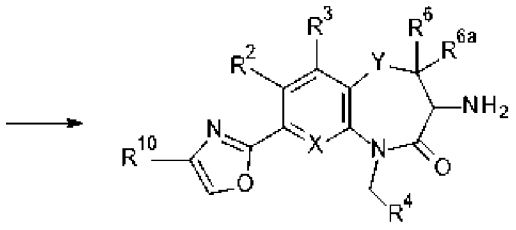
Схема 14

Нитрильные соединения формулы (XXXVII) могут быть приведены в реакцию с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии основания, такого как

карбонат калия, в растворителе, таком как этанол, при повышенной температуре с получением амидоксимов формулы (LV, где R представляет собой H). Реакция соединений формулы (LV, где R представляет собой H) с карбоновыми кислотами $R^{10}CO_2H$ в стандартных условиях амидного сочетания с активаторами, такими как КДИ, ЭДК/HOBt или HATU, в присутствии основания, такого как ДИПЭА, в растворителе, таком как ДМФ, ТГФ или ацетонитрил, дает промежуточные соединения (LV, где R представляет собой $-C(O)R^{10}$), которые при нагревании циклизуются до соответствующих соединений формулы (LVI). В качестве альтернативы можно выделить промежуточные продукты реакции сочетания (LV, где R представляет собой $-C(O)R^{10}$) и провести стадию циклизации либо нагреванием в таком растворителе, как толуол, либо реакцией с TBAOH в таком растворителе, как ТГФ. Превращение соединений формулы (LVI) в соединения формулы (LVII) и последующее превращение в соединения формулы (I) может быть осуществлено с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 1.

Соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой оксазолильную группу, могут быть получены согласно схеме 15.



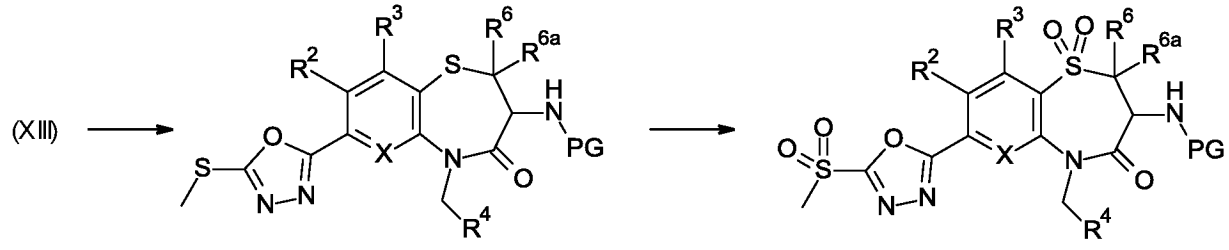


(I), где R^1 представляет собой оксазолил

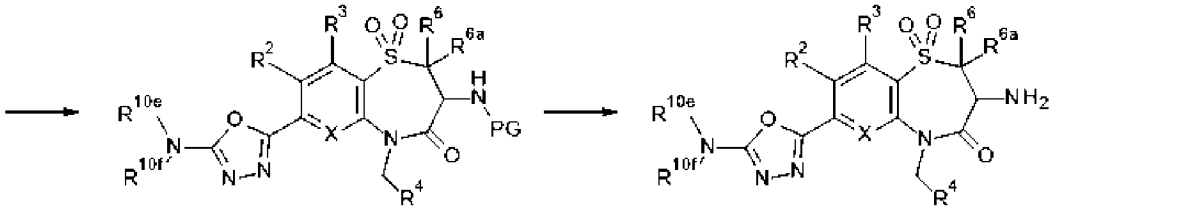
Схема 15

Соединения формулы (XII) могут быть приведены в реакцию с аминоспиртами формулы (LVIII) с использованием стандартных условий амидного сочетания, таких как HATU в присутствии основания, такого как ДИПЭА, в растворителе, таком как ДМФ, при комнатной температуре с получением соединений формулы (LIX). Циклизация соединений формулы (LIX) в соединения формулы (LX) может быть осуществлена с помощью дегидратирующего реагента, например реагента Берджесса, в таком растворителе, как ТГФ, при повышенных температурах. Реакция соединений формулы (LX) с ДДХ в толуоле при повышенных температурах обеспечивает получение соединений формулы (LXI). Превращение соединений формулы (LXI) в соединения формулы (LXII) и последующее превращение в соединения формулы (I) может быть осуществлено с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 1.

Соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой 1,3,4-оксадиазолильную группу, R^{10} представляет собой $N(R^{10e}R^{10f})$, а Y представляет собой $S(O_2)$, могут быть получены согласно схеме 16.



(LXIII) (LXIV)



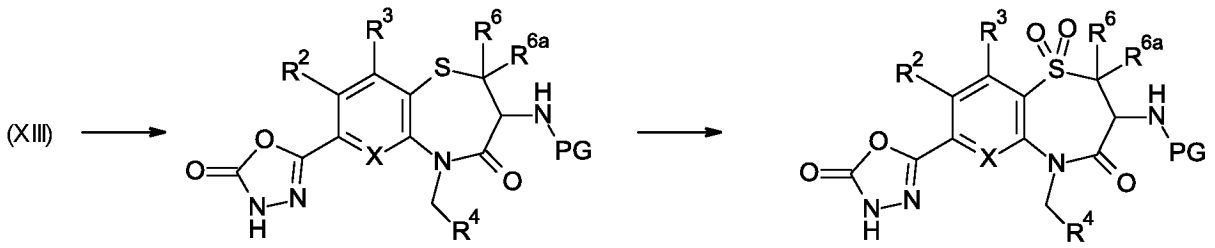
(LXV)

(I), где R^1 представляет собой оксадиазолил, R^{10} представляет собой $N(R^{10e}R^{10f})$ и Y представляет собой $S(O_2)$

Схема 16

Соединения формулы (XIII) могут быть приведены в реакцию сначала с CS_2 в ДМФ при повышенной температуре, а затем с йодистым метилом в присутствии ТЭА при комнатной температуре с получением соединений формулы (LXIII). Окисление соединений формулы (LXIII) окислителем, например $KMnO_4$, в смеси растворителей, состоящей из воды и уксусной кислоты, при температуре от 0 до 5°C обеспечивает получение соединений формулы (LXIV). Соединения формулы (LXIV) могут быть превращены в соединения формулы (LXV) путем реакции с аминами $HN(R^{10e}R^{10f})$ в присутствии основания, такого как карбонат калия, в растворителе, таком как ДМФ, при комнатной температуре. Расщепление N-защитной группы (PG) приводит к образованию соединений формулы (I).

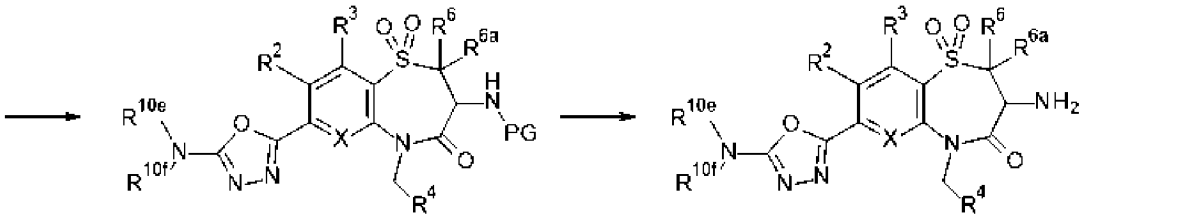
В качестве альтернативы соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой 1,3,4-оксадиазолильную группу, R^{10} представляет собой $N(R^{10e}R^{10f})$, а Y представляет собой $S(O_2)$, могут быть получены согласно схеме 17.



(XIII)

(LXVI)

(LXVII)



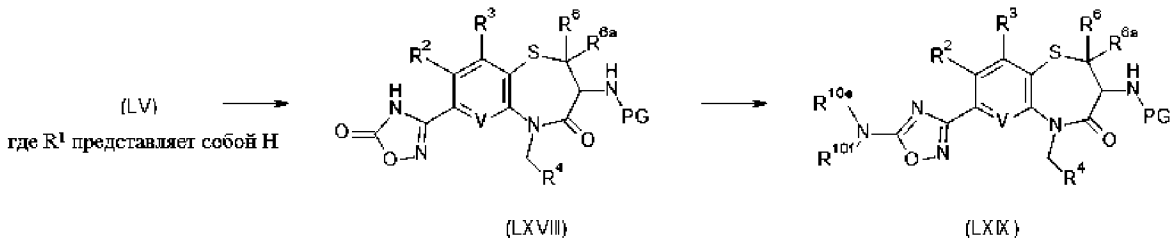
(LXV)

(I), где R^1 представляет собой оксадиазолил, R^{10} представляет собой $N(R^{10e}R^{10f})$ и Y представляет собой $S(O_2)$

Схема 17

Соединения формулы (XIII) могут быть приведены в реакцию с КДИ в ТГФ в присутствии основания, такого как ТЭА, при комнатной температуре с получением соединений формулы (LXVI). Окисление соединений формулы (LXVI) окислителем, таким как m-CPBA, в растворителе, таком как ДХМ, при комнатной температуре приводит к получению соединений формулы (LXVII). Соединения формулы (LXVII) могут быть превращены в соединения формулы (LXV) путем реакции с аминами $HN(R^{10e}R^{10f})$ в присутствии ДИПЭА и БОФ в растворителе, таком как ДМФ, при комнатной температуре или при повышенной температур [*Org. Lett.*, 2008, Vol. 10, 1755-1758]. Расщепление N-защитной группы (PG) приводит к образованию соединений формулы (I).

Соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой 1,2,4-оксадиазолильную группу, R^{10} представляет собой $N(R^{10e}R^{10f})$, а Y представляет собой $S(O_2)$, могут быть получены согласно схеме 18.

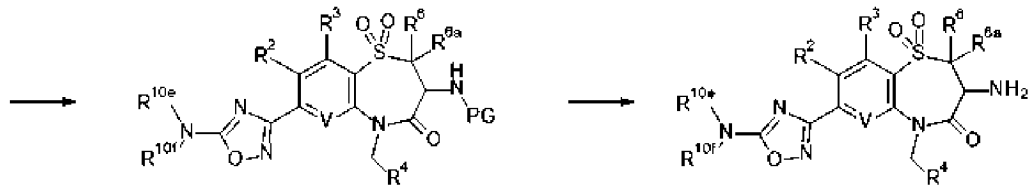


(LV)

где R^1 представляет собой H

(LXVIII)

(LXIX)

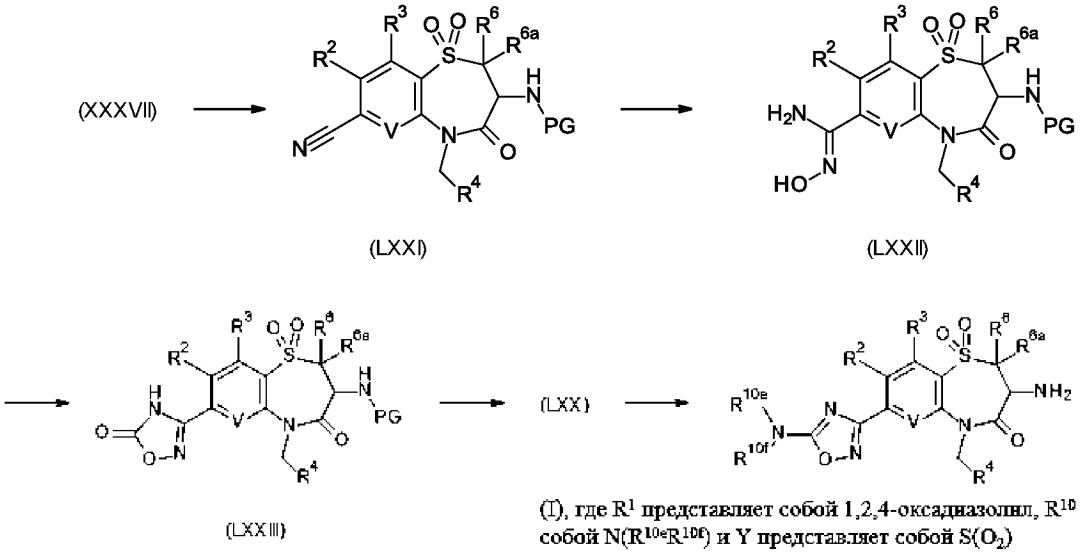


(LXX) (I), где R^1 представляет собой 1,2,4-оксадиазолил, R^{10} представляет собой $N(R^{10e}R^{10f})$ и Y представляет собой $S(O_2)$

Схема 18

Соединения формулы (LV, где R представляет собой H) могут быть приведены в реакцию с КДИ в ТГФ в присутствии основания, такого как ТЭА, при комнатной температуре с получением соединений формулы (LXVIII). Соединения формулы (LXVIII) могут быть превращены в соединения формулы (LXIX) путем реакции с аминами $HN(R^{10e}R^{10f})$ в присутствии ДИПЭА и PyBroP в таком растворителе, как диоксан, при повышенных температурах. Окисление соединений формулы (LXIX) окислителем, таким как m-CPBA, в растворителе, таком как ДХМ, при комнатной температуре приводит к получению соединений формулы (LXX). Расщепление N-защитной группы (PG) приводит к образованию соединений формулы (I).

В качестве альтернативы соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой 1,2,4-оксадиазолильную группу, R^{10} представляет собой $N(R^{10e}R^{10f})$, а Y представляет собой $S(O_2)$, могут быть получены согласно схеме 19.



(XXXVII) (LXXI) (LXXII) (LXXIII) (LXX) (I), где R^1 представляет собой 1,2,4-оксадиазолил, R^{10} представляет собой $N(R^{10e}R^{10f})$ и Y представляет собой $S(O_2)$

Схема 19

Реакция соединений формулы (XXXVII) с окислителем, таким как m-CPBA, в растворителе, таком как ДХМ, при комнатной температуре дает соединения формулы (LXXI), которые могут быть превращены в соединения формулы (LXXII) путем реакции с гидроксиламином гидрохлоридом в присутствии основания, такого как бикарбонат натрия, в растворителе, таком как метанол, при повышенной температуре. Последующее превращение соединений формулы (LXXII) в соединения формулы (I) может быть осуществлено с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 18.

Соединения формулы (I), в которых 5-членный гетероарил R^1 представляет собой 1,3,4-оксадиазолильную группу, R^{10} представляет собой $N(R^{10e}R^{10f})$, а Y представляет собой $S(O_2)$, могут быть получены согласно схеме 20.

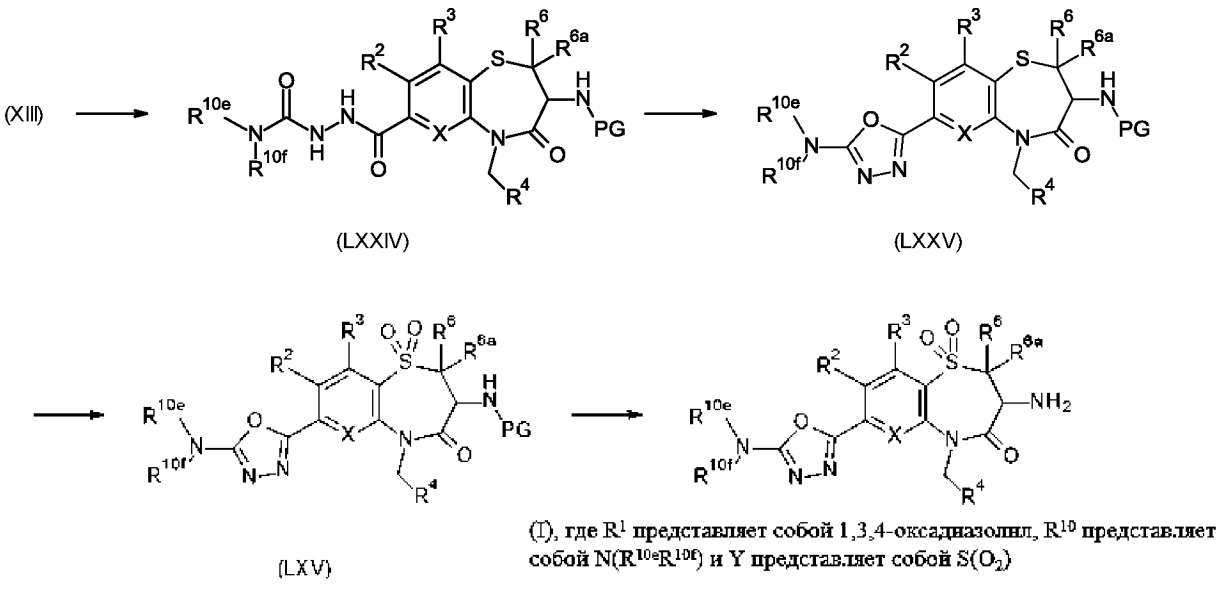


Схема 20

Реакция аминов $HN(R^{10e})(R^{10f})$ с трифосгеном в присутствии основания, такого как водный бикарбонат натрия, в растворителе, таком как 1,2-дихлорэтан, и последующая реакция с гидразидным соединением формулы (XIII) обеспечивает получение соединений формулы (LXXIV). Соединения формулы (LXXIV) могут быть циклизованы до соединений формулы (LXXV) с использованием таких реагентов, как п-толуолсульфонилхлорид и ДИПЭА при комнатной температуре. Окисление соединений формулы (LXXV) до соединений формулы (LXV) и превращение в соединения формулы (I) может быть

осуществлено с использованием условий реакции, описанных для аналогичных шагов на схеме 1.

Фармацевтические композиции и введение

Другой объект данного изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую описанное в данном документе соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в качестве лекарственных средств, в форме фармацевтических препаратов. Фармацевтические препараты можно вводить внутрь, например, перорально (например, в форме таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий), назально (например, в форме назальных спреев) или ректально (например, в форме суппозиториев). Однако введение также можно осуществлять парентерально, например, внутримышечно или внутривенно (например, в форме инъекционных растворов). Введение также можно осуществлять местно, например трансдермальное введение или в форме глазных или ушных капель.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно обрабатывать с фармацевтически инертными, неорганическими или органическими носителями для производства фармацевтических препаратов, таких как таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, драже, твердые желатиновые капсулы, инъекционные растворы или препараты для местного применения. В качестве носителей для таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, драже и твердых желатиновых капсул можно использовать, например, лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли и т. д.

Подходящими носителями для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые вещества и жидкие полиолы, и т. д. Однако в зависимости от природы активного вещества носители, как правило, не требуются в случае мягких желатиновых капсул.

Подходящими носителями для получения растворов и сиропов являются, например, вода, спирты, полиолы, сахароза, глюкоза, инвертный сахар, растительное масло и т. д.

Подходящими носителями для инъекционных растворов являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т. д.

Подходящими носителями для суппозиториев являются, например, натуральные или гидрогенезированные масла, воски, жиры, полутвердые или жидкие полиолы, и т. д.

Подходящими носителями для препаратов для местного применения для глаз являются, например, циклодекстрины, маннит или многие другие носители и вспомогательные вещества, известные в данной области техники.

Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизаторы, вещества, повышающие вязкость, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для изменения осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Также они могут содержать другие терапевтически ценные вещества.

Лекарственные средства, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, также являются объектом данного изобретения, также как и способ их получения, который включает объединение одного или более соединений формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемых солей и, если необходимо, одного или более других терапевтически ценных веществ вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в форму для галенового введения.

Дозировка может варьироваться в широком диапазоне и, конечно, будет подбираться под индивидуальные требования в каждом конкретном случае. В целом, в случае перорального введения подходящей будет суточная доза, составляющая от около 0,1 мг до 20 мг на кг массы тела, предпочтительно от 0,5 мг до 4 мг на кг массы тела (например, около 300 мг на человека), разделенная предпочтительно на 1–3 отдельные дозы, которые могут содержать, например, одинаковое количество. В случае местного применения препарат может содержать от 0,001 % до 15 % по массе лекарственного средства и требуемую дозу, которая может составлять от 0,1 до 25 мг, можно вводить либо в виде единичной дозы раз в день или в неделю, либо в виде нескольких доз (от 2 до 4) в день или нескольких доз в неделю. При этом следует понимать, что

приведенный в данном документе верхний или нижний предел может быть превышен, если это показано.

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть приготовлена следующим образом.

Приготовление фармацевтических композиций, содержащих соединения по изобретению

Состав таблетки (влажная грануляция)

Ингредиент	**мг/таблетка**			
	5	25	100	500
1) Соединение формулы (I)	5	25	100	500
2) Безводная лактоза ДТГ	125	105	30	150
3) Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4) Микрокристаллическая целлюлоза	30	30	30	150
5) Стеарат магния	1	1	1	1
Всего	167	167	167	831

Технология производства:

1. Смешать ингредиенты 1, 2, 3 и 4 и гранулировать с очищенной водой.
2. Высушить гранулы при 50°C.
3. Пропустить гранулы через подходящее помольное оборудование.
4. Добавить ингредиент 5 и перемешивать в течение трех минут; спрессовать на подходящем прессе.

Состав капсулы

Ингредиент	**мг/капсула**			
	5	25	100	500

1) Соединение формулы (**I**)	5	25	100	500
2) Гидролактоза	159	123	148	-
3) Кукурузный крахмал	25	35	40	70
4) Тальк	10	15	10	25
5) Стеарат магния	1	2	2	5
Всего	200	200	300	600

Технология производства:

1. Смешать ингредиенты 1, 2 и 3 в подходящем смесителе в течение 30 минут.

2. Добавить ингредиенты 4 и 5 и смешивать в течение 3 минут.

3. Наполнить соответствующие капсулы.

Инъекционные растворы

Ингредиент	**мг/инъекционный раствор**
Соединение формулы I	3
Полиэтиленгликоль 400	150
уксусная кислота	по необходимости до pH 5,0
вода для инъекционных растворов	до 1,0 мл

Технология производства:

Соединение формулы (I) растворяют в смеси полиэтиленгликоля 400 и воды для инъекций (часть). pH доводят до 5,0 уксусной кислотой. Объем доводят до 1,0 мл путем добавления остаточного количества воды. Раствор фильтруют, наливают во флаконы с необходимым избытком и стерилизуют.

Показания

Соединения формулы (I) можно применять в эффективном количестве для лечения субъекта, в частности человека, страдающего раком.

В одном аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве терапевтически активного вещества.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении, предупреждении и/или замедлении прогрессирования рака.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в лечении, предупреждении и/или замедлении прогрессирования рака.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения, предупреждения и/или замедления прогрессирования рака.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения, предупреждения и/или замедления прогрессирования рака, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Под термином «лечение» или «осуществлять лечение» и его грамматическими вариантами, используемыми в данном документе, понимается лечебная терапия. В отношении конкретного состояния лечение означает: (1) облегчение состояния или одного или более биологических проявлений состояния, (2) вмешательство в (а) одну или более точек биологического каскада, приводящего к состоянию или ответственного за него, или (б) одно или более биологических проявлений состояния, (3) ослабление одного или более симптомов, эффектов или побочных эффектов, связанных с состоянием или его лечением, или (4) замедление прогрессирования состояния или одного или более биологических проявлений состояния. Предполагается также профилактическая

терапия с применением способов и/или композиций по настоящему изобретению. Специалисту будет понятно, что «предупреждение» не является абсолютным термином. В медицине под «предупреждением» понимается профилактическое введение лекарственного средства для существенного снижения вероятности или тяжести состояния или его биологического проявления, либо для задержки наступления такого состояния или его биологического проявления. Профилактическая терапия целесообразна, например, в тех случаях, когда субъект считается подверженным высокому риску развития рака, например, когда у субъекта имеется выраженный семейный анамнез рака или если субъект подвергался воздействию канцерогена.

Поскольку иммунотерапевтические средства действуют на иммунные клетки, а не непосредственно на раковые клетки, настоящее раскрытие может быть также предусмотрено для применения в качестве противораковых вакцин. К ним также относятся подходы, в которых иммунные клетки культивируются и подвергаются манипуляциям *ex vivo*, а раскрытые в данном документе молекулы используются в качестве пути, обеспечивающего совместную стимуляцию манипулируемых *ex vivo* клеток.

В одном из вариантов осуществления рак представляет собой гематологический рак, например лимфому, лейкоз или миелому. Гематологический рак, рассматриваемый в данном документе, включает без ограничения один или более видов лейкозов, таких как B-клеточный острый лимфоидный лейкоз (BALL), T-клеточный острый лимфоидный лейкоз (TALL), острый лимфоидный лейкоз (ALL); один или более хронических лейкозов, в том числе без ограничения хронический миелогенный лейкоз (CML) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL); дополнительные виды гематологического рака или гематологических состояний включают без ограничения B-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, бластное плазмацитоидное дендритноклеточное новообразование, лимфому Беркитта, диффузную крупноклеточную B-лимфому, фолликулярную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную или крупноклеточную фолликулярную лимфому, злокачественные лимфопролиферативные состояния, лимфому слизисто-ассоциированной лимфоидной ткани (MALT), мантийноклеточную лимфому, лимфому маргинальной зоны, множественную миелому, миелодисплазию и миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому, плазмабластную

лимфому, плазмацитоидное дендритноклеточное новообразование, макроглобулинемию Вальденстрема и «предлейкоз», которые представляют собой разнообразные гематологические состояния, объединенные неэффективной продукцией (или дисплазией) миелоидных клеток крови.

В дополнительном варианте осуществления рак представляет собой негематологический рак, такой как саркома, карцинома или меланома. Негематологический рак, рассматриваемый в данном документе, включает без ограничения нейробластому, почечно-клеточную карциному, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак молочной железы, эпителиальный плоскоклеточный рак, меланому, рак желудка, рак мозга, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого - НМРЛ), рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, рак яичка, рак щитовидной железы, рак матки, рак надпочечников, рак головы и шеи.

Совместное введение соединений формулы (I) и других средств

Соединения формулы (I) или их соли, а также соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать отдельно или в комбинации с другими средствами для лечения. Например, второе средство комбинированного фармацевтического состава или режима введения может обладать активностью, комплементарной соединению формулы (I) так, чтобы они не оказывают отрицательного влияния друг на друга. Соединения можно вводить вместе в единой фармацевтической композиции или по отдельности. В одном варианте осуществления соединение или фармацевтически приемлемую соль можно вводить совместно с цитотоксическим средством для лечения пролиферативных заболеваний и рака.

Термин «совместное введение» относится либо к одновременному введению, либо к любому раздельному последовательному введению соединения формулы (I), или его соли, или соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, и дополнительного активного фармацевтического ингредиента или ингредиентов, включая цитотоксические средства и лучевую терапию. Если введение не является одновременным, соединения вводят в непосредственной близости по времени друг к другу. Кроме того, не имеет значения, вводят ли соединения в одной и той же лекарственной форме, т. е. одно соединение можно вводить местно, а другое соединение можно вводить перорально.

Как правило, совместно может быть введено любое средство, обладающее противораковой активностью. Примеры таких агентов можно найти в Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Heilman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Специалист в данной области сможет определить, какие комбинации агентов будут полезны, исходя из конкретных характеристик лекарственных препаратов и вовлеченного заболевания.

В одном из аспектов настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, дополнительно содержащая дополнительное терапевтическое средство.

В одном из вариантов осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство.

В одном из вариантов осуществления указанное дополнительное терапевтическое средство представляет собой цитотоксическое средство.

В одном из вариантов осуществления указанное дополнительное терапевтическое средство представляет собой иммуно-онкологическое средство.

Термин «цитотоксическое средство», используемый в данном документе, относится к веществу, которое ингибирует или предотвращает функционирование клеток и/или приводит к гибели или разрушению клеток. Цитотоксические средства включают без ограничения радиоактивные изотопы (At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} и радиоактивные изотопы Lu); химиотерапевтические агенты; агенты, ингибирующие рост; ферменты и их фрагменты, такие как нуклеолитические ферменты; и токсины, такие как низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения, включая их фрагменты и/или варианты.

Типовые цитотоксические средства могут быть выбраны из средств, оказывающих воздействие на микротрубочки, координационных комплексов платины, алкилирующих средств, антибиотиков, ингибиторов топоизомеразы II, антиметаболитов, ингибиторов топоизомеразы I, гормонов и аналогов гормонов, ингибиторов путей передачи сигналов, ингибиторов ангиогенеза нерецепторной тирозинкиназы, иммунотерапевтических средств, проаптотических средств, ингибиторов ЛДГ-А: ингибиторов биосинтеза жирных кислот; ингибиторов

сигнализации клеточного цикла; ингибиторов HDAC, ингибиторов протеасом и ингибиторов ракового метаболизма.

«Химиотерапевтическое средство» включает химические соединения, применимые при лечении рака. Примеры химиотерапевтических средств включают эрлотиниб (ТАРЦЕВА®, Genentech/OSI Pharm.), бортезомиб (ВЕЛКЕЙД®, Millennium Pharm.), дисульфирам, галлат эпигаллокатехина, салиноспорамид А, карфилзомиб, 17-AAG (гелданамицин), радицикол, лактатдегидрогеназа А (ЛДГ-А), фулвестрант (ФАЗЛОДЕКС®, AstraZeneca), сунитиб (СУТЕНТ®, Pfizer/Sugen), летрозол (ФЕМАРА®, Novartis), иматиниба мезилат (ГЛИВЕК®, Novartis), финасунат (ВАТАЛАНИБ®, Novartis), оксалиплатин (ЭЛОКСАТИН®, Sanofi), 5-ФУ (5-фторурацил), лейковорин, рапамицин (сиролимус, РАПАМУН®, Wyeth), лапатиниб (ТАЙВЕРБ®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафамиб (SCH 66336), сорафениб (НЕКСАВАР®, Bayer Labs), гефитиниб (ИРЕССА®, AstraZeneca), AG1478, алкилирующие средства, такие как тиотепа и ЦИТОКСАН® циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметиломеламин; ацетогенины (в частности буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая топотекан и иринотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности, криптофицин I и криптофицин 8); адренокортикостероиды (включая преднизон и преднизолон);ципротерона ацетат; 5α-редуктазы, включая финастерид и дутастерид); вориностат, ромидепсин, панобиностат, вальпроевую кислоту, моцетиностат доластатин; альдеслейкин, тальк дуокармицин (включая синтетические аналоги, KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкратистатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хломафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамин оксид гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенстерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как энедииновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин γĭI и калихеамицин ω1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl.

1994 33:183-186); динемицин, включая динемицин A; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также неокарциностатин-хромофор и родственные хромопротеиновые энедииновые антибиотики-хромофоры), аклациномизины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, каминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, АДРИАМИЦИН® (доксорубицин), морфолиндоксорубицин, цианморфолиндоксорубицин, 2-пирролиндоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин C, микофеноловую кислоту, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-ФУ); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, например, анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолона пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; агенты, ингибирующие синтез гормонов в надпочечниках, такие как аминоглютетимид, митотан, трилостан; добавку для восполнения дефицита фолиевой кислоты, такую как фолиниевая кислота; ацеглатон; альдофосфамидглюкозид; аминолевулиновую кислоту; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатрексат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элформитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидамин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и анзамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопидамнол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Юджин, Орегон); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; тенуазониевую кислоту; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин T-2, верракурин A, роридин A и ангуидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ara-C»); циклофосфамид; тиотепу; таксоиды, например, ТАКСОЛ (паклитаксел; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), АБРАКСАН® (без

кремофора), препараты из наночастиц паклитаксела, сконструированные на основе альбумина (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, 111.), а также ТАКСОТЕР® (доцетаксел, доксетаксел; Sanofi-Aventis); хлорамбуцил; ГЕМЗАР® (гемцитабин); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; НАВЕЛЬБИН® (винорелбин); новантронесом; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; капецитабин (КСЕЛОДА®); ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (ДФМО); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; а также фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из упомянутых выше.

Химиотерапевтическое средство также включает (i) антигормональные средства, действие которых заключается в регуляции или ингибировании гормонального влияния на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (включая НОЛВАДЕКС®; тамоксифена цитрат), ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и ФАРЕСТОН® (торемифина цитрат); (ii) ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, который регулирует выработку эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоглютетимид, МЕГАЗА® (мегестрола ацетат), АРОМАЗИН® (экземестан; Pfizer), форместан, фадрозол, РИВИЗОР® (ворозол), ФЕМАРА® (летрозол; Novartis), и АРИМИДЕКС® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; бусерелин, трипторелин, медроксипрогестерона ацетат, диэтилстильбестрол, премарин, флуоксиместерон, все препараты трансретиноевой кислоты, фенретинид, а также троксацитабин (1,3-диоксолановый аналог нуклеозида цитозина); (iv) ингибиторы протеинкиназы; (v) ингибиторы липид-киназы; (vi) антисмысловые олигонуклеотиды, в частности те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, участвующих в аберрантной клеточной пролиферации, такие как, например, PKC-альфа, Ralf и H-Ras; (vii) рибозимы, такие как ингибиторы экспрессии VEGF (например, АНГИОЗИМ®) и ингибиторы экспрессии HER2; (viii) вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например, АЛЛОВЕКТИН®, ЛЕЙВЕКТИН® и ВАКСИД®; ПРОЛЕЙКИН®, rIL-2;

ингибитор топоизомеразы 1, такой как ЛУРТОТЕКАН®; АБАРЕЛИКС® rmRH; и (ix) фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеприведенных средств.

Химиотерапевтическое средство также включает антитела, такие как алемтузумаб (Кампат), бевацизумаб (АВАСТИН®, Genentech); цетуксимаб (ЭРБИТУКС®, Imclone); панитумумаб (ВЕКТИБИКС®, Amgen), ритуксимаб (РИТУКСАН®, Genentech/Biogen Idec), пертузумаб (ОМНИТАРГ®, 2C4, Genentech), трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН®, Genentech), тозитумомаб (Бексар, Corixia) и конъюгат антитело-лекарственное средство, гемтузумаб озогамицин (МИЛОТАРГ®, Wyeth). Дополнительные гуманизированные моноклональные антитела с терапевтическим потенциалом в качестве средств в комбинации с соединениями по настоящему изобретению включают: аполизумаб, азелизумаб, атлизумаб, бапинейзумаб, биватузумаб мертанзин, кантузумаб мертанзин, цеделизумаб, цертолизумаб пегол, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, эпратузумаб, эрлизумаб, фелвизумаб, фонтолизумаб, гемтузумаб озогамицин, инотузумаб озогамицин, ипилимумаб, лабетузумаб, линтузумаб, матузумаб, меполизумаб, мотавизумаб, мотовизумаб, натализумаб, нимотузумаб, ноловизумаб, нумавизумаб, окрелизумаб, омализумаб, паливизумаб, пасколизумаб, пекфузитузумаб, пектузумаб, пекселизумаб, раливизумаб, ранибизумаб, ресливизумаб, реслизумаб, резивизумаб, ровелизумаб, руплизумаб, сибротузумаб, сиплизумаб, сонтузумаб, такатузумаб тетраксетан, тадоцизумаб, тализумаб, тефибазумаб, тоцилизумаб, торализумаб, тукотузумаб целмолейкин, тукуситузумаб, умавизумаб, уртоксазумаб, устекинумаб, визилизумаб и антитело к интерлейкину-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories), которое представляет собой рекомбинантное, имеющее исключительно человеческую последовательность, полноразмерное антитело IgG1 λ, генетически модифицированное для распознавания белка p40 интерлейкина-12.

Химиотерапевтическое средствотакже включает «ингибиторы EGFR», которые относятся к соединениям, которые связываются или иным образом взаимодействуют непосредственно с EGFR и предотвращают или снижают его сигнальную активность, и, в качестве альтернативного варианта, называются «антагонистами EGFR». Примеры таких средств включают антитела и малые молекулы, которые связываются с EGFR. Примеры антител, которые

связываются с EGFR, включают MAb 579 (ATCC CRL HB 8506), MAb 455 (ATCC CRL HB8507), MAb 225 (ATCC CRL 8508), MAb 528 (ATCC CRL 8509) (смотрите патент США № 4943533, Mendelsohn et al.) и его варианты, такие как химеризованное антитело 225 (C225 или цетуксимаб; ЭРБИТУКС) и реконструированное человеческое антитело 225 (H225) (смотрите WO 96/40210, Imclone Systems Inc.); IMC-11F8, полностью человеческое нацеленное на EGFR антитело (Imclone); антитела, которые связывают мутантный EGFR II типа (патент США № 5212290); гуманизированные и химерные антитела, которые связывают EGFR, описанные в патенте США № 5891996; и человеческие антитела, которые связывают EGFR, такие как ABX-EGF или панитумумаб (смотрите WO98/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto et al. Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EMD7200 (матузумаб), гуманизированное антитело, направленное против EGFR, которое конкурирует за связывание EGFR как с EGF, так и с TGF-альфа (EMD/Merck); человеческое антитело к EGFR, HuMax-EGFR (GenMab); полностью человеческие антитела, известные как E1.1, E2.4, E2,5, E6.2, E6.4, E2.ll, E6. 3 и E7.6. 3 и описанные в US 6235883; MDX-447 (Medarex Inc); и mAb 806 или гуманизированное mAb 806 (Johns et al., J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004)). Антитело к EGFR может быть конъюгировано с цитотоксическим агентом с получением, таким образом, иммуноконъюгата (смотрите, например, EP659, 439A2, Merck Patent GmbH). Антагонисты EGFR включают малые молекулы, такие как соединения, описанные в патентах США №№: 5616582, 5457105, 5475001, 5654307, 5679683, 6084095, 6265410, 6455534, 6521620, 6596726, 6713484, 5770599, 6140332, 5866572, 6399602, 6344459, 6602863, 6391874, 6344455, 5760041, 6002008 и 5747498, а также в следующих публикациях PCT: W098/14451, W098/50038, W099/09016 и WO99/24037. Конкретные низкомолекулярные антагонисты EGFR включают OSI-774 (CP-358774, эрлотиниб, Тарцева Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805 (CI 1033, 2-пропенамид, N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-(4-морфолинил)пропокси]-6-хиназолинил]-дигидрохлорид, Pfizer Inc.); (ZD1839, гефинитиб (ИРЕССА®) 4-(3'-хлор-4'-фторанилино)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-амино-4-(3-метилфениламино)-хиназолин, Zeneca), BIBX-1382 (N8-(3-хлор-4-фторфенил)-N2-(1-метилпиперидин-4-ил)-пиримидо[5,4-d]пиримидин-2,8-диамин, Boehringer Ingelheim), PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-фенилэтил)амино]-1H-

пирроло[2,3-d]пиримидин-6-ил]фенол), (R)-6-(4-гидроксифенил)-4-[(1-фенилэтил)амино]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин); CL-387785 (N-[4-[(3-бромфенил)амино]-6-хиназолинил]-2-бутинамид); EKB-569 (N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-3-циано-7-этокси-6-хинолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамид) (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); двойные ингибиторы тирозинкиназы EGFR/HER2, такие как лапатиниб (Тайкерб®, GSK572016 или N-[3-хлор-4-[(3-фторфенил)метокси]фенил]-6[5[[[2-метилсульфонил)этил]амино]метил]-2-фуранил]-4-хиназолинамин).

Химиотерапевтические средства также включают «ингибиторы тирозинкиназы», включая лекарственные средства, нацеленные на EGFR, указанные в предыдущем параграфе; низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы HER2, такой как TAK165, доступный от Takeda; CP-724,714, пероральный селективный ингибитор рецепторной тирозинкиназы ErbB2 (Pfizer и OSI); двойные ингибиторы HER, такие как EKB-569 (доступный от Wyeth), который предпочтительно связывает EGFR, но ингибирует как HER2-, так и EGFR-сверхэкспрессирующие клетки; лапатиниб (GSK572016, доступный от Glaxo-SmithKline), пероральный ингибитор тирозинкиназы HER2 и EGFR; PKI-166 (доступный от Novartis); ингибиторы pan-HER, такие как канертиниб (CI-1033; Pharmacia); ингибиторы Raf-1, такие как антисмысловой агент ISIS-5132, доступный от ISIS Pharmaceuticals, который ингибирует сигнализацию Raf-1; ингибиторы ТК, не нацеленные на HER, такие как иматиниба мезилат (ГЛИВЕК®, доступный от Glaxo SmithKline); многонацеленные ингибиторы тирозинкиназы, такие как сунитиниб (СУТЕНТ®, доступный от Pfizer); ингибиторы рецепторной тирозинкиназы VEGF, такие как ваталаниб (PTK787/ZK222584, доступный от Novartis/Schering AG); внеклеточно регулируемый ингибитор киназы I MAPK CI-1040 (доступный от Pharmacia); хиназолины, такие как PD 153035,4-(3-хлоранилино) хиназолин; пиридопиримидины; пиримидопиримидины; пирролопиримидины, такие как CGP 59326, CGP 60261 и CGP 62706; пиразолопиримидины, 4-(фениламино)-7H-пирроло [2,3-d] пиримидины; куркумин (диферулоилметан, 4,5-бис(4-фторанилино)фталимид); тирфостины, содержащие нитротиофеновые фрагменты; PD-0183805 (Warner-Lamber); антисмысловые молекулы (например, те, которые связываются с HER-кодирующей нуклеиновой кислотой); хиноксалины (патент США № 5804396); трифостины (патент США № 5804396);

ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); ингибиторы pan-HER, такие как CI-1033 (Pfizer); аффинитак (ISIS 3521; Isis/Lilly); иматиниба мезилат (Гливек®); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth); семаксиниб (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone), рапамицин (сиролимус, РАПАМУН®); или описанные в любой из следующих патентных публикаций: патент США № 5804396; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO 1996/3397 (Zeneca) и WO 1996/33980 (Zeneca).

Химиотерапевтические агенты также включают дексаметазон, интерфероны, колхицин, метоприн, циклоспорин, амфотерицин, метронидазол, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, амифостин, триоксид мышьяка, аспарагиназу, живую БЦЖ, бевацузимаб, бексаротен, кладрибин, клофарабин, дарбэпоэтин альфа, денилейкин, дексразоксан, эпоэтин альфа, элотиниб, филграстим, гистрелина ацетат, ибритумомаб, интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b, леналидомид, левамизол, месну, метоксален, нандролон, неларабин, нофетумомаб, опрелвекин, палифермин, памидронат, пегадемазу, пегаспаргазу, пегфилграстим, двунатриевый пеметрексед, пликамицин, порфимер натрия, квинакрин, расбуриказу, сарграмостим, темозоломид, VM-26, 6-TG, торемифен, третиноин, ATRA, валрубицин, золедронат и золедроновую кислоту и их фармацевтически приемлемые соли.

Химиотерапевтические средства также включают гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, кортизона ацетат, тиксокортола пивалат, триамцинолона ацетонид, триамцинолоновый спирт, мометазон, амцинонид, будесонид, десонид, флуоцинонид, флуоцинолона ацетонид, бетаметазон, бетаметазон фосфат натрия, дексаметазон, дексаметазон фосфат натрия, флуокортолон, гидрокортизон-17-бутират, гидрокортизон-17-валерат, аклометазона дипропионат, бетаметазона валерат, бетаметазона дипропионат, предникарбат, клобетазон-17-бутират, клобетазон-17-пропионат, флуокортолона капроат, флуокортолона пивалат и флупреднидена ацетат; иммунные селективные противовоспалительные пептиды (ImSAID), такие как фенилаланин-глутамин-глицин (PEG) и его D-изомерная форма (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); противоревматические лекарственные средства, такие как азатиоприн,

циклоспорин (циклоспорин А), D-пеницилламин, соли золота, гидроксихлорохин, лефлуномид, миноциклин, сульфасалазин, блокаторы фактора некроза опухоли альфа (TNFα), такие как этанерцепт (Энбрел), инфликсимаб (Ремикад), адалимумаб (Хумира), цертолизумаба пэгол (Симзия), голимумаб (Симпони), блокаторы интерлейкина 1 (IL-1), такие как анакинра (Кинерет), блокаторы костимуляции Т-клеток, такие как абатацепт (Оренсия), блокаторы интерлейкина 6 (IL-6), такие как тоцилизумаб (АКТЕМРА®); блокаторы интерлейкина 13 (IL-13), такие как лебрикизумаб; блокаторы интерферона альфа (IFN), такие как ронтализумаб; блокаторы интегрина бета 7, такие как rhuMAb Beta7; блокаторы пути IgE, такие как анти-M1 прайм; блокаторы секретируемого гомотримерного LTa3 и мембраносвязанного гетеротримера LTa1/β2, такие как анти-лимфотоксин альфа (LTa); радиоактивные изотопы (например, At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} и радиоактивные изотопы Lu); прочие исследуемые агенты, такие как тиоплатин, PS-341, фенилбутират, ET-18- OCH3, или ингибиторы фарнесилтрансферазы (L-739749, L-744832); полифенолы, такие как кверцетин, резвератрол, пикеатаннол, эпигаллокатехина галлат, теафлавины, флаванолы, процианидины, бетулиновую кислоту и ее производные; ингибиторы аутофагии, такие как хлорохин; дельта-9-тетрагидроканнабинол (дронабинол, МАРИНОЛ®); бета-лапахон; лапахол; колхицины; бетулиновую кислоту; ацетилкамптотецин, скополектин и 9-аминокамптотецин; подофиллотоксин; тегафур (УФТОРАЛ®); бексаротен (ТАРГРЕТИН®); бисфосфонаты, такие как клодронат (например, БОНФОС® или ОСТАК®), этидронат (ДИДРОКАЛ®), NE-58095, золедроновую кислоту/золедронат (ЗОМЕТА®), алендронат (ФОСАМАКС®), памидронат (АРЕДИА®), тилудронат (СКЕЛИД®) или ризедронат (АКТОНЕЛ®); и рецептор эпидермального фактора роста (EGF-R); вакцины, такие как вакцина ТЕРАТОП®; перифосин, ингибитор COX-2 (например, целекоксиб или эторикоксиб), ингибитор протеосом (например, PS341); CCI-779; типифарниб (R11577); орафениб, ABT510; ингибитор Bcl-2, такой как облимерсен натрия (ГЕНАСЕНС®); пиксантрон; ингибиторы фарнезилтрансферазы, такие как лонафарниб (SCH 6636, СаразарТМ); и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеприведенных агентов; а также комбинации двух или более вышеприведенных агентов, такие как CHOP, аббревиатура для комбинированной

терапии на основе циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизолона; и FOLFOX, аббревиатура для схемы лечения на основе оксалиплатина (ЭЛОКСАТИН™) в комбинации с 5-ФУ и лейковорином.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) могут быть совместно составлены с иммуно-онкологическим средством. Иммуно-онкологические средства включают, например, низкомолекулярное лекарственное средство, антитело, другой биологический препарат или небольшую молекулу. Примерами биологических иммуно-онкологических средств являются, в частности, противораковые вакцины, антитела и цитокины. В одном аспекте антитело представляет собой моноклональное антитело. В другом аспекте моноклональное антитело является гуманизированным или человеческим. В другом аспекте антитело представляет собой биспецифическое антитело.

В одном из аспектов иммуно-онкологическое средство представляет собой (i) агонист стимулирующего (в том числе ко-стимулирующего) рецептора или (ii) антагонист ингибирующего (в том числе ко-ингибирующего) сигнала на Т-клетках, оба из которых приводят к усилению антиген-специфического Т-клеточного ответа (часто называемые регуляторами иммунных контрольных точек).

Некоторые из стимулирующих и ингибирующих молекул относятся к суперсемейству иммуноглобулинов (IgSF). Одним из важных семейств мембраносвязанных лигандов, связывающихся с ко-стимулирующими или ко-ингибирующими рецепторами, является семейство B7, включающее B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другим семейством мембраносвязанных лигандов, связывающихся с ко-стимулирующими или ко-ингибирующими рецепторами, является семейство молекул TNF, которые связываются с родственными представителями семейства рецепторов TNF, к которым относятся CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fnl4, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTfiR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2,TNFRl, лимфотоксин α/TNPβ, TNFR2, TNF a, LT R, лимфотоксин a 1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

В одном из аспектов Т-клеточный ответ может быть стимулирован комбинацией соединения формулы (I) и одного или более из (i) антагониста белка, ингибирующего активацию Т-клеток (например, ингибиторов иммунных контрольных точек), таких как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectin 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectin-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, и TIM-4, и (ii) агониста белка, стимулирующего активацию Т-клеток, такого как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

Другие средства, которые можно комбинировать с соединениями формулы (I) для лечения рака, включают антагонисты ингибирующих рецепторов на NK-клетках или агонисты активирующих рецепторов на NK-клетках. Например, соединения формулы (I) можно комбинировать с антагонистами KIR, такими как лирилумаб.

Другие средства для комбинированной терапии включают средства, ингибирующие или истощающие макрофаги или моноциты, в том числе антагонисты CSF-1R, такие как антитела-антагонисты CSF-1R, включая RG7155 или FPA-008, но не ограничиваясь ими.

В другом аспекте соединения формулы (I) можно применять с одним или более агонистическими средствами, лигирующими положительные костимуляторные рецепторы, блокирующими средствами, ослабляющими передачу сигнала через ингибирующие рецепторы, антагонистами и одним или более средствами, системно повышающими частоту противоопухолевых Т-клеток, средствами, преодолевающими отдельные иммуносупрессивные пути в микроокружении опухоли (например, блокируют взаимодействие ингибирующих рецепторов (например, PD-Ll/PD-1), истощают или подавляют Treg (например, с помощью моноклональных антител к CD25 (например, даклизумаба) или путем ex vivo истощения гранул к CD25), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или обращают/предупреждают анергию или истощение Т-клеток) и средствами, вызывающими активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в опухолевых участках.

В некоторых вариантах осуществления иммуно-онкологическое средство представляет собой антагонист CTLA-4, например, антагонистическое антитело к CTLA-4. Подходящие антитела CTLA-4 включают, например, ЕРВОЙ

(ипилимумаб) или тремелимумаб. В другом аспекте иммуно-онкологическое средство представляет собой антагонист PD-1, например, антагонистическое антитело к PD-1. Подходящие антитела к PD-1 включают, например, ОПДИВО (ниволумаб), КЕЙТРУДА (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). В состав иммуно-онкологического средства может также входить пидилизумаб (CT-011), хотя его специфичность для связывания PD-1 ставится под сомнение. Другим подходом к нацеливанию рецептора PD-1 является рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-частью IgGl, называемый AMP-224.

В другом аспекте иммуно-онкологическое средство представляет собой антагонист PD-L1, например, антагонистическое PD-L1 антитело. Подходящие антитела к PD-L1 включают, например, TECENTRIQ (атезолизумаб) (RG7446; WO2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) и MSB0010718C (WO2013/79174).

В другом аспекте иммуно-онкологическое средство представляет собой антагонист LAG-3, например, антагонистическое LAG-3 антитело. Подходящие антитела к LAG3 включают, например, BMS-986016 (WO2010/19570, WO2014/08218) или IMP-731 или IMP-321 (WO2008/132601, WO2009/44273).

В другом аспекте иммуно-онкологическое средство представляет собой агонист CD137 (4-1BB), например, агонистическое антитело к CD137. Подходящие антитела к CD137 включают, например, урелумаб и PF-05082566 (WO2012/32433).

В другом аспекте иммуно-онкологическое средство представляет собой агонист GITR, например, агонистическое антитело к GITR. Подходящими антителами к GITR являются, например, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO2006/105021, WO2009/009116) и MK-4166 (WO20l1/028683).

В другом аспекте иммуно-онкологическое средство представляет собой антагонист IDO. К подходящим антагонистам IDO относятся, например, INCB-024360 (WO2006/122150, WO2007/75598, WO2008/36653, WO2008/36642), индоксимод или NLG-919 (WO2009/73620, WO2009/1156652, WO2011/56652, WO2012/142237).

В другом аспекте иммуно-онкологическое средство представляет собой агонист OX40, например, агонистическое антитело к OX40. Подходящие антитела к OX40 включают, например, MEDI-6383 или MEDI-6469. В другом

аспекте иммуно-онкологическое средство представляет собой антагонист OX40L, например, антагонистическое антитело к OX40. К подходящим антагонистам OX40L относится, например, RG-7888 (WO06/029879).

В другом аспекте иммуно-онкологическое средство представляет собой агонист CD40, например, агонистическое антитело к CD40. В еще другом варианте осуществления иммуно-онкологическое средство представляет собой антагонист CD40, например, антагонистическое антитело к CD40. Подходящие антитела к CD40 включают, например, лукатумумаб или дацетузумаб.

В другом аспекте иммуно-онкологическое средство представляет собой агонист CD27, например, агонистическое антитело к CD27. Подходящие антитела к CD27 включают, например, варлилумаб.

В другом аспекте иммуно-онкологическое средство представляет собой MGA271 (к B7H3) (WO2011/109400).

Примеры

Настоящее изобретение будет более понятно со ссылкой на нижеприведенные примеры. При этом формулу изобретения не следует понимать как ограниченную объемом примеров.

1) Предварительные примеры

Все образцы реакций и промежуточные соединения получали в атмосфере аргона, если не указано иное.

1.1) Общие процедуры

- Нуклеофильное замещение: Общая процедура 1а

Суспензию промежуточного продукта формулы (XLI) (5,7 ммоль), (трет-бутоксикарбонил)-L-цистеина (III) (5,7 ммоль) и карбоната калия (17,2 ммоль) перемешивали в ДМФ (10 мл) при к.т. в течение ночи. Результат реакции отфильтровывали, твердое вещество промывали 5 мл ДМФ. Требуемый продукт (XLII) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Нуклеофильное замещение: Общая процедура 1б

Раствор промежуточного продукта формулы (II) (23 ммоль) и (трет-бутоксикарбонил)-L-цистеина (III) (23 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (150 мл) обрабатывали ДИПЭА (68,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., промывали один раз 1N водным раствором HCl и дважды экстрагировали при помощи ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Требуемый продукт (IV) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Восстановление нитрогруппы: Общая процедура 2

К раствору промежуточного продукта формулы (IV) (23 ммоль) в EtOH (112 мл) и воде (18,7 мл) добавляли 1N водный раствор хлористого водорода (2,3 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C и в горячий и перемешиваемый раствор добавляли железо (8,99 г, 161 ммоль). Температуру повышали до 80°C и перемешивали в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали на целите, промывали этилацетатом и концентрировали при

пониженном давлении. Требуемый продукт (V) использовали в неочищенном виде на следующем шаге.

- Циклизация: Общая процедура 3

К раствору промежуточного соединения формулы (V) (5,74 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли ДИПЭА (1,85 г, 2,51 мл, 14,4 ммоль, 2,5 экв.) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид 50% раствор в EtOAc (7,31 г, 6,76 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали водой, дважды экстрагировали с помощью ДХМ, промывали 1М водным раствором NaOH, 1М водным раствором HCl и насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Требуемый продукт (VI) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Алкилирование: Общая процедура 4

К раствору промежуточного соединения формулы (VI) (2,74 ммоль) в ДМСО (10 мл) при к.т. добавляли карбонат калия (1,14 г, 8,23 ммоль), йодид калия (228 мг, 1,37 ммоль) и реагент формулы (VII) (3,29 ммоль). Реакцию перемешивали при к.т. в течение 2 ч., охлаждали водой и дважды экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Требуемый продукт (VIII) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Окисление: Общая процедура 5

Раствор промежуточного соединения формулы (VIII) (2,74 ммоль) и m-CPBA (1,18 г, 6,85 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 дня. Реакцию разбавляли этилацетатом и ТГФ, промывали 2N водным раствором гидроксида натрия, 1N водным раствором HCl и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Требуемый продукт (IX) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Снятие защитной группы Boc: Общая процедура 6a

К раствору промежуточного соединения формулы (IX) (38,9 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (200 мкл, 800 мкмоль, 20,6 экв.) и реакцию перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель выпаривали, остаток суспендировали в ДХМ и диэтиловом эфире. Твердое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением требуемого продукта (I).

- Снятие защитной группы Boc: Общая процедура 6б

К раствору промежуточного соединения формулы (IX) (0,250 ммоль) в EtOAc (4 мл) добавляли HCl/EtOAc (4,0 мл, 16 ммоль, 63 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. и затем концентрировали в вакууме. Оставшийся осадок очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и сушили лиофилизацией с получением требуемого продукта (I).

- Снятие защитной группы Boc: Общая процедура 6в

Раствор промежуточного соединения формулы (IX) (22,7 мкмоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (1,5 мл) перемешивали при температуре рефлюкса в течение 5 дней. Растворитель выпаривали, остаток сушили в высоком вакууме с получением требуемого продукта (I).

- Снятие защитной группы Boc: Общая процедура 6г

К раствору промежуточного соединения формулы (IX) (0,250 ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (4 мл) добавляли HCl/диоксан или HCl/Et_2O (0,5 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали, полученное твердое вещество помещали в ДХМ и снова концентрировали для удаления следов 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола. Этот процесс повторяли два раза с последующей сушкой в высоком вакууме для получения требуемого продукта (I).

- Снятие защитной группы Boc: Общая процедура 6д

Раствор промежуточного соединения формулы (IX) (80 мкмоль) в ДХМ (2,5 мл) и ТФУ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель выпаривали, остаток сушили в высоком вакууме с получением требуемого продукта (I) или осаждали в MeOH и очищали, например, с помощью препаративной ВЭЖХ.

- Гидразидное сочетание: Общая процедура 7а

К раствору промежуточного соединения формулы (XIII) (0,3 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли карбоновую кислоту формулы $R10CO_2H$ (0,45 ммоль), ДИПЭА (0,6 ммоль) и HATU (0,45 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к.т. Реакционную смесь разводили EtOAc и водой. Слои разделяли, водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Требуемый продукт (XIV) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Гидразидное сочетание: Общая процедура 7б

К раствору промежуточного соединения формулы (XIII) (0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли карбоновую кислоту формулы $R10CO_2H$ (0,5 ммоль), ДИПЭА (1,5 ммоль) и T_3P (50% в EtOAc, 1,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Затем реакцию охлаждали до к.т. и разбавляли водой. Смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Требуемый продукт (XIV) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Циклизация 1,3,4-оксадиазола: Общая процедура 8а

К раствору промежуточного соединения формулы (XIV) (0,3 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли реактив Берджесса (0,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли воду и смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Требуемый продукт (XV) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Циклизация 1,3,4-оксадиазола: Общая процедура 8б

К раствору промежуточного соединения формулы (XIV) (0,1 ммоль) в ацетонитриле (1,3 мл) добавляли п-толуолсульфонилхлорид (0,3 ммоль) и ДИПЭА (0,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 30

мин. Реакцию разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Требуемый продукт (XV) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- прямое образование 1,2,4-оксадиазола из амидоксима: Общая процедура 9а

К раствору карбоновой кислоты формулы $R_{10}CO_2H$ (2,4 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли КДИ (2,64 ммоль) и перемешивали в течение 60 мин. Затем добавляли раствор промежуточного соединения формулы (LV, где R представляет собой H) (1,2 ммоль) в ДМФ (5 мл) и нагревали полученную смесь до 120 °C в течение 4 ч. Реакции давали остыть до к.т. и добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли, водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали 1N HCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Требуемый продукт (LVI) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- прямое образование 1,2,4-оксадиазола из амидоксима: Общая процедура 9б

К раствору промежуточного соединения формулы (LV, где R представляет собой H) (0,3 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли карбоновую кислоту формулы $R10CO_2H$ (0,45 ммоль), ДИПЭА (0,76 ммоль) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид 50% раствор в EtOAc (0,6 ммоль) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали водой, дважды экстрагировали EtOAc, промывали 1M водным раствором NaOH, 1M водным раствором HCl и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Требуемый продукт (LVI) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- прямое образование 1,2,4-оксадиазола из амидоксима: Общая процедура 9в

К раствору промежуточного соединения формулы (LV, где R представляет собой H) (0,2 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавляли карбоновую кислоту формулы $R10CO_2H$ (0,24 ммоль), гидрохлорид ЭДК (0,4 ммоль), ДИПЭА (0,6 ммоль) и HOBt (0,3 ммоль) и нагревали полученную смесь до 80°C в течение 8 ч. Реакции давали остыть при к.т. и добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли, водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Требуемый продукт (LVI) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Сочетание амидоксима с RCO_2H: Общая процедура 10а

К раствору промежуточного соединения формулы (LV, где R представляет собой H) (1,0 ммоль) в ТГФ (8,5 мл) добавляли карбоновую кислоту формулы $R10CO_2H$ (0,12 ммоль), ДИПЭА (2,0 ммоль) и HATU (0,15 ммоль) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Добавляли воду и EtOAc и разделяли слои. Водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Требуемый продукт (LV, где R представляет собой -CO(R10)) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Сочетание амидоксима с RCO_2H: Общая процедура 10б

К раствору промежуточного соединения формулы (LV, где R представляет собой H) (0,2 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавляли карбоновую кислоту формулы $R10CO_2H$ (0,24 ммоль), гидрохлорид ЭДК (0,4 ммоль), ДИПЭА (0,6 ммоль) и HOBt (0,3 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли воду и EtOAc, разделяли слои и дважды экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Требуемый продукт (LV, где R представляет собой -CO(R10)) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Сочетание амидоксима с RCO_2H: Общая процедура 10в

К раствору карбоновой кислоты формулы $R10CO_2H$ (0,11 ммоль) в ацетонитриле (0,33 мл) добавляли КДИ (0,12 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 60 мин. К этой смеси добавляли раствор промежуточного соединения формулы (LV, где R представляет собой H) (0,1 ммоль) в ацетонитриле (0,33 мл) и перемешивали в течение 60 мин при к.т. Реакционную смесь разводили ДХМ и добавляли воду. Слои разделяли, водную фазу дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Требуемый продукт (LV, где R представляет собой -CO(R10)) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Циклизация 1,2,4-оксадиазола: Общая процедура 11а

Раствор промежуточного соединения формулы (LV, где R представляет собой -CO(R10)) (0,15 ммоль) в толуоле (1 мл) нагревали до 120°C в течение 16 ч. Затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Требуемый продукт (LVI) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Циклизация 1,2,4-оксадиазола: Общая процедура 11б

К раствору промежуточного соединения формулы (LV, где R представляет собой -CO(R10)) (0,12 ммоль) в ТГФ (1,2 мл) добавляли гидроксид тетрабутиламмония (0,06 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакцию разбавляли EtOAc и промывали насыщ. экв. NaHCO3. Водную фазу дважды промывали EtOAc, объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Требуемый продукт (LVI) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Образование амидоксима: Общая процедура 12

К раствору промежуточного соединения формулы (XXXVII) (0,3 ммоль) в EtOH (2,5 мл) добавляли твердый $NaHCO_3$ (1,5 ммоль) и гидроксиламин гидрохлорид (0,6 ммоль). Полученную суспензию нагревали до 80°C в течение

90 мин., затем охлаждали до к.т. Суспензию отфильтровывали, фильтровальную лепешку промывали EtOH и ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, оставшееся твердое вещество растворяли в ДХМ, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Требуемый продукт (LV) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Обессоливание: Общая процедура 13

К раствору промежуточного соединения формулы (VII) (4 ммоль) в ТГФ (18 мл), MeOH (3 мл) и воде (6 мл) добавляли гидрат LiOH (8 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли 1N HCl и полученную суспензию трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Требуемый продукт (XII) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Образование гидразида: Общая процедура 14

К раствору промежуточного соединения формулы (XII) (4,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли КДИ (5,7 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 90 мин. К этому раствору добавляли смесь гидразингидрата (13,5 ммоль) в ТГФ (3,3 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли, водную фазу дважды промывали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Требуемый продукт (XIII) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

- Образование мочевины: Общая процедура 15

К раствору амина формулы HN(R10eR10f) (0,1 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,4 мл) при 0°C добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (3,7 ммоль) и трифосген (0,1 ммоль) при 0°C. Охлаждающую баню убирали и продолжали перемешивание в течение 2 ч. К этому раствору добавляли промежуточный

продукт формулы (XIII) и перемешивали в течение 2 ч. при к.т. Добавляли воду и ДХМ и разделяли слои. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ, объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Требуемый продукт (LXXIV) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

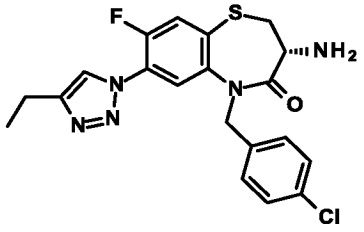
- Сочетание аминов с 1,2,4-оксадиазолоном: Общая процедура 16

К раствору промежуточного соединения формулы (LXVIII) (0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (0,6 мл) добавляли амин формулы HN(R10eR10f) (0,12 ммоль), ДИПЭА (0,18 ммоль) и PyBroP (0,072 ммоль). Смесь нагревали до 50 °C в течение 90 мин. После охлаждения до к.т. добавляли EtOAc и воду и энергично перемешивали в течение 5 мин. Слои разделяли, водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Требуемый продукт (LXIX) использовали в неочищенном виде на следующем шаге или очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле или обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

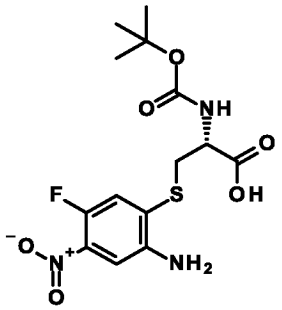
1.2) Синтезы примеров

Пример 1

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-он

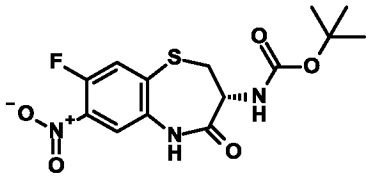


Шаг a) *(2R)-3-(2-амино-5-фтор-4-нитрофенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановая кислота*



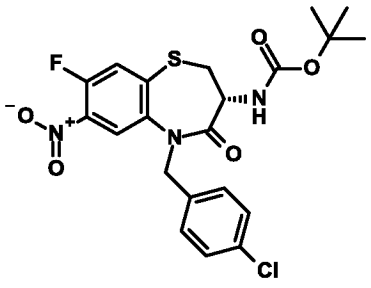
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **1a** с использованием 2,4-дифтор-5-нитроанилина (CAS 123344-02-5) (1 г, 5,74 ммоль, экв.: 1) и (трет-бутоксикарбонил)-L-цистеина (1,27 г, 5,74 ммоль, экв.: 1) с получением указанного в заголовке соединения (и 10% региоизомерного продукта) в виде светло-желтой пены (выход 109%). Продукт использовали в неочищенном виде на следующем шаге. МС (ЭРИ): 374,3 $[M-H]^-$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-нитро-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **3** из (2R)-3-(2-амино-5-фтор-4-нитрофенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (2,15 г, 5,74 ммоль, экв.: 1) и получали результат в виде твердого оранжевого вещества (0,98 г, выход 47%). МС (ЭРИ): 356,3 $[M-H]^-$.

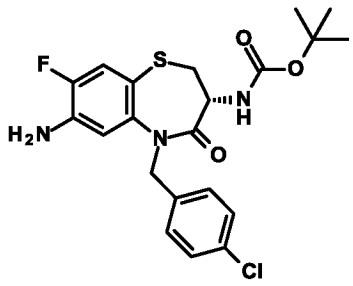
Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-нитро-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** с использованием 1-(бромметил)-4-хлорбензола (676 мг, 3,29 ммоль, экв.: 1,2) и трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-нитро-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-

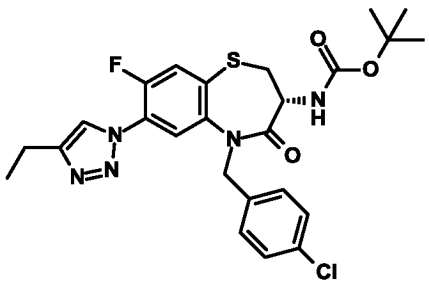
3-ил]карбамата (0,98 г, 2,74 ммоль, экв.: 1), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой пены (1,43 г, выход 97%, чистота 90%). МС (ЭРИ): 480,3 $[M-H]^-$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К суспензии трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-нитро-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (4,53 г, 9,4 ммоль, 1 экв.) и хлорида аммония (1,01 г, 18,8 ммоль, 2 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли цинковый порошок (6,15 г, 94 ммоль, 10 экв.) при 25°C. Реакционную смесь продували азотом три раза и затем нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтровальную лепешку промывали горячим MeOH (3 x 20 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:ПЭ = от 1:4 до 100:0) для получения требуемого указанного в заголовке соединения (3,29 г, 7,28 ммоль, выход 77%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 396,0 [М-изобутен+H] $^+$.

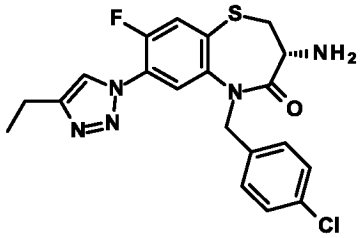
Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил трет-бутил N-[(3R)-7-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (300,0 мг, 0,660 ммоль, 1 экв.) в MeCN (6 мл) добавляли изопентилнитрит (0,13

мл, 1 ммоль, 1,5 экв.) и азидотриметилсилан (0,13 мл, 1 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь продували азотом три раза и затем перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. К смеси затем добавляли оксид меди (I) (9,5 мг, 0,070 ммоль, 0,1 экв.) и 1-бутин (чистота 98+%) (71,81 мг, 1,33 ммоль, 2 экв.) в MeCN (3 мл) при 25°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. при 25°C, фильтровали, экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 6 мл), промывали солевым раствором (8 мл) и сушили с помощью Na_2SO_4. После фильтрации органический слой концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (571 мг) в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:ПЭ = от 1:9 до 2:3) для получения требуемого указанного в заголовке соединения (254 мг, 0,48 ммоль, выход 72%) в виде желтого масла. МС (ЭРИ): 532,0 $[M+H]^+$.

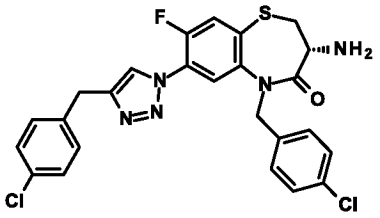
Шаг e) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (55,0 мг, 0,1 ммоль) и получали результат в виде коричневой резины, в виде гидрохлоридной соли (48 мг, 0,1 ммоль, выход 98%). МС (ЭРИ): 432,0 $[M+H]^+$.

Пример 2 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 1, с использованием соответствующего алкинового структурного элемента.

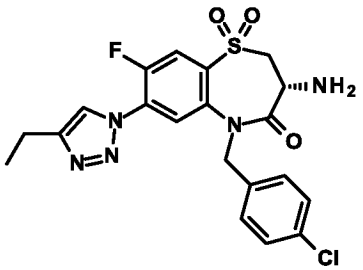
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**

2		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[4-[(4-хлорфенил)метил]триазол-1-ил]-8-фтор-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-Хлор-4-(2-пропин-1-ил)бензол (CAS 70090-69-6)	528,0 $[M+H]^+$

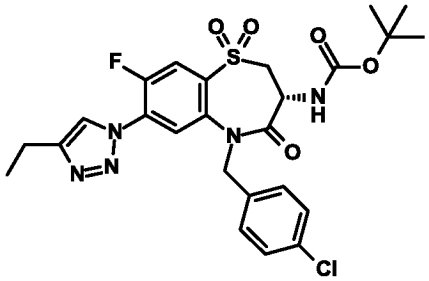
* полученный в виде гидрохлоридной соли.

Пример 3

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

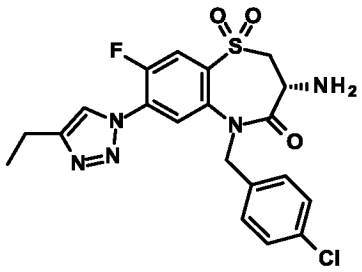


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



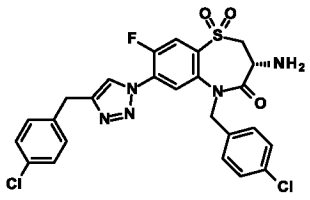
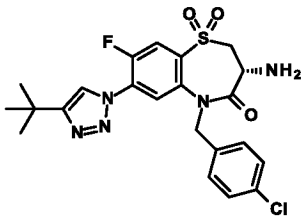
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 1, шаг д) (199,0 мг, 0,370 ммоль) и получали результат в виде желтого масла (220 мг), которое использовали на следующем шаге реакции без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 564,0 $[M+H]^+$.

Шаг б) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (220 мг, 0,39 ммоль) и получали результат в виде в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли (75,3 мг, 0,150 ммоль, выход 39%). МС (ЭРИ): 464,0 $[M+H]^+$.

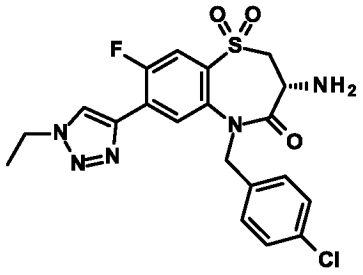
Примеры 4 - 5 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 3, с использованием соответствующих алкиновых структурных элементов.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турные элемен-ты**	**МС, ЭРИ: м/з**
4		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[4-[(4-хлорфенил)метил]триазол-1-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-Хлор-4-(2-пропин-1-ил)бензол (CAS 70090-69-6)	560,0 $[M+H]^+$
5		(3R)-3-амино-7-(4-трет-бутилтриазол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	3,3-диметил-1-бутин (CAS 917-92-0)	492,3 $[M+H]^+$

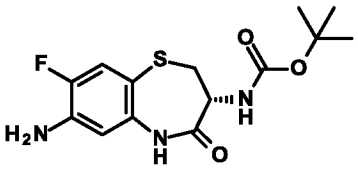
* полученный в виде гидрохлоридной соли

Пример 6

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилтриазол-4-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

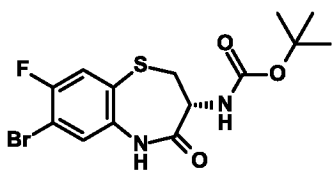


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-амино-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К суспензии трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-нитро-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 1, шаг б)) (6,0 г, 16,7 ммоль, 1 экв.) и хлорида аммония (2,05 г, 38,3 ммоль, 2,29 экв.) в MeOH (60 мл) порциями добавляли цинковый порошок (7,0 г, 107,07 ммоль, 6,38 экв.) при 25°C. Затем смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 6 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь отфильтровывали и промывали горячим MeOH (3 x 20 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и остаток растворяли в EtOAc (20 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (5,1 г, 15,58 ммоль, выход 93%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭРИ): 272,1 [M-изобутен-CO_2+H]$^+$.

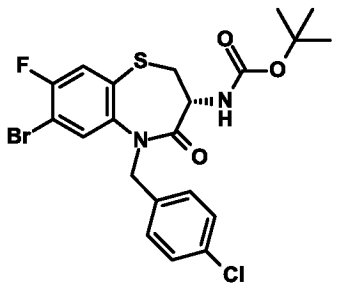
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-бром-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К смеси трет-бутил N-[(3R)-7-амино-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (5,5 г, 10,9 ммоль, 1 экв.), бромида меди (I) (200 мг, 1,39 ммоль, 0,13 экв.) и бромида меди (II) (0,57 мл, 12,09 ммоль, 1,11 экв.) в

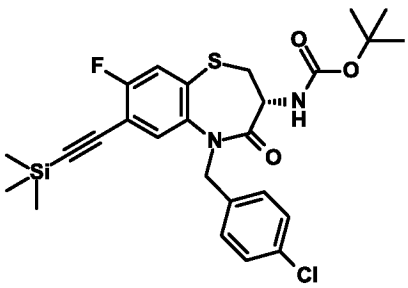
MeCN (60 мл) добавляли по каплям трет-бутилнитрит (2,0 г, 19,39 ммоль, 1,78 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при 0°C, а затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали солевым раствором. Органические слои затем высушивали с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 4% до 25% EtOAc в ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, 4,86 ммоль, выход 44%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 337,0 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-бром-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-бром-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (2000,0 мг, 5,11 ммоль, 1 экв.) и 1-(бромметил)-4-хлорбензола (1157,89 мг, 5,64 ммоль, 1,1 экв.) по аналогии с общей процедурой **4** и получали результат в виде оранжевого твердого вещества (2000 мг, 3,88 ммоль, выход 72%). МС (ЭРИ): 461,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

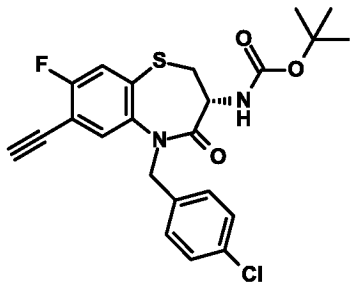
Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-(2-триметилсилилэтинил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К смеси трет-бутил N-[(3R)-7-бром-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (200,0 мг, 0,390 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли ДИПЭА (0,14 мл, 0,800 ммоль, 2,08 экв.),

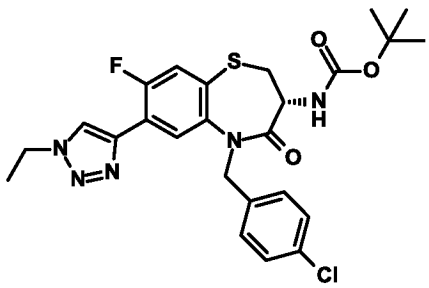
триметилсилилацетилен (200,0 мг, 2,04 ммоль, 5,25 экв.), йодид меди (16,0 мг, 0,080 ммоль, 0,220 экв.) и бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорид (52,0 мг, 0,070 ммоль, 0,190 экв.) в атмосфере азота при 25°C. Смесь перемешивали в течение 16 ч. при 25°C и затем концентрировали. Оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 10% до 50% EtOAc в ПЭ) для получения указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,38 ммоль, выход 97%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭРИ): 477,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-этинил-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-(2-триметилсилилэтинил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (139,0 мг, 0,260 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли фторид калия (55,08 мг, 0,950 ммоль, 3,64 экв.) при 15°C и смесь перемешивали при 15°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остальной осадок очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:EtOAc = 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (96 мг, 0,21 ммоль, выход 71%) в виде темно-коричневого масла. МС (ЭРИ): 405,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

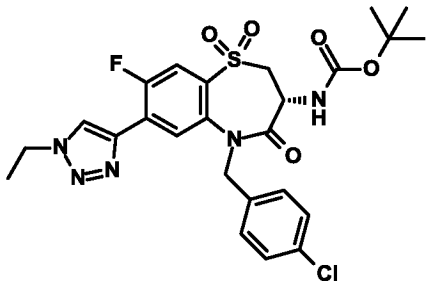
Шаг е) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилтриазол-4-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



K_2CO_3 (70,0 мг, 0,51 ммоль, 2,6 экв.), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (2,0 мг, 0,01 ммоль, 0,04 экв.) и 1H-имидазол-1-сульфонил азид гидрохлорид (70,0 мг, 0,330 ммоль, 1,71 экв.) добавляли к раствору этиламина (18,0 мг, 0,400 ммоль, 2,04 экв.) в

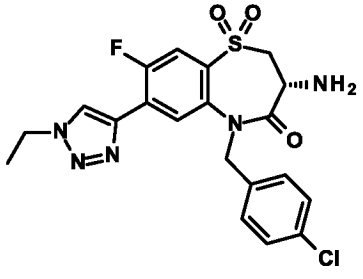
MeOH (2 мл). Смесь перемешивали в течение 14 ч. при 20°C и затем добавляли трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-этинил-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (90,0 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.), воду (0,4 мл), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (10,0 мг, 0,04 ммоль, 0,21 экв.) и аскорбат натрия (8,0 мг, 0,040 ммоль, 0,210 экв.). Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 14 ч. при 20°C и погружали в 1N раствор $NH_3 \cdot H_2O$ (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл), а объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 3% до 25% EtOAc в ПЭ) для получения указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,19 ммоль, выход 96%) в виде коричневого масла. МС (ЭРИ): 476,2 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг ж) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилтриазол-4-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилтриазол-4-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (70,0 мг, 0,130 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** с получением белого твердого вещества (85 мг), содержащего указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующем шаге реакции без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 508,2 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

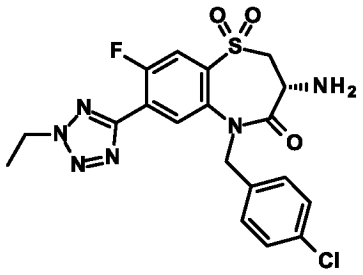
Шаг и) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилтриазол-4-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



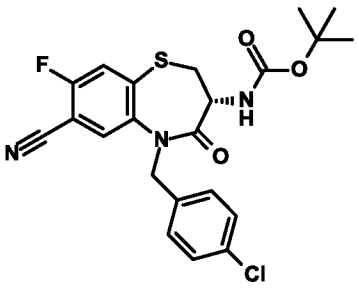
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилтриазол-4-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (85,0 мг, 0,150 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6a** и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (48,8 мг, 0,1 ммоль, выход 65%). МС (ЭРИ): 464,2 $[M+H]^+$.

Пример 7

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(2-этилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он



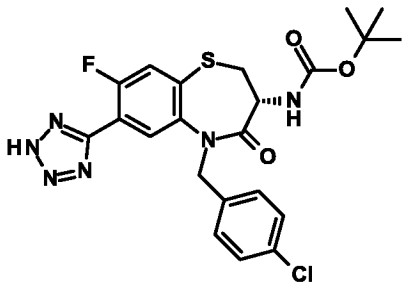
Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-циано-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил трет-бутил N-[(3R)-7-бром-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (пример 6, шаг в) (300,0 мг, 0,58 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (9 мл) добавляли $Zn(CN)_2$ (102,43 мг, 0,870 ммоль, 1,5 экв.), Zn-порошок (38,02 мг, 0,580 ммоль, 1 экв.), t-Bu_3P (0,12 мл, 0,120 ммоль, 0,2 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (53,26 мг, 0,060 ммоль, 0,100 экв.). Смесь дегазировали азотом и перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т., добавляли EtOAc (30 мл) и смесь фильтровали через целит (целит предварительно промывали раствором NaClO (20 мл) и 1 N HCl (15 мл)). Фильтрат промывали с помощью раствора $CaCl_2$ (10 мл), воды (2 x 5 мл) и солевого раствора (5 мл), а затем высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 5 до 40% EtOAc в ПЭ) для получения указанного в заголовке

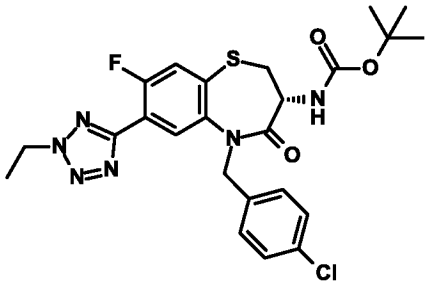
соединения (260 мг, 0,56 ммоль, выход 97%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 406,1 [М-изобутен+Н] $^{+}$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-(2Н-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К смеси трет-бутил трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-циано-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (250,0 мг, 0,540 ммоль, 1 экв.) в толуоле (2,5 мл) добавляли тетра-N-бутиламмония фторид тригидрат (85,38 мг, 0,27 ммоль, 0,5 экв.) и азидтриметилсилан (0,11 мл, 0,810 ммоль, 1,5 экв.) при 25°С. Смесь продували азотом три раза, а затем нагревали до 85°С и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора NH_4Cl (2 мл), а затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 х 3 мл) и промывали солевым раствором (3 х 2 мл). Органический слой концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (334 мг) в виде коричневого масла, которое использовали на следующем шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 449 [М-изобутен+Н] $^{+}$.

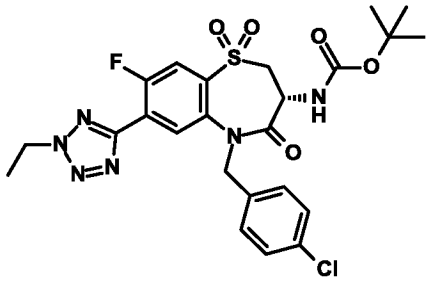
Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(2-этилтетразол-5-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-(2Н-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (334,0 мг, 0,660 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляли йодэтан (0,08 мл, 0,990 ммоль, 1,5 экв.) и карбонат калия (137,12 мг, 0,990 ммоль, 1,5 экв.) при 25°С и смесь перемешивали в течение 16 ч. при 25°С. Затем добавляли воду (3 мл) и смесь

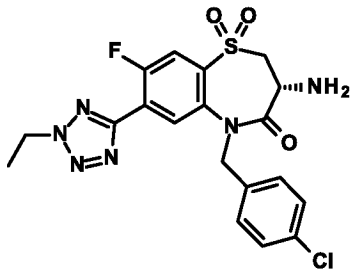
экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 3 мл). Органические экстракты промывали солевым раствором (3 x 8 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного материала (579 мг) в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 10% до 50% EtOAc в ПЭ) для получения требуемого указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,06 ммоль, выход 8,5%) в виде желтого масла. МС (ЭРИ): 477 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(2-этилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(2-этилтетразол-5-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (30,0 мг, 0,060 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде желтого масла (30 мг, 0,05 ммоль, выход 94%). МС (ЭРИ): 509 $[M-изобутен+H]^+$.

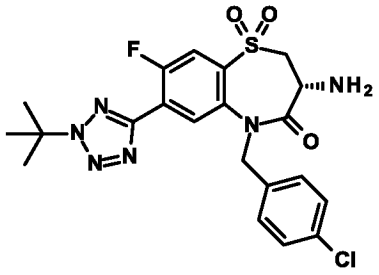
Шаг д) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(2-этилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



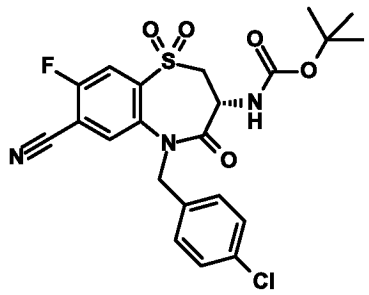
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(2-этилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (30,0 мг, 0,05 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (12,6 мг, 0,03 ммоль, выход 47%). МС (ЭРИ): 464,9 $[M+H]^+$.

Пример 8

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

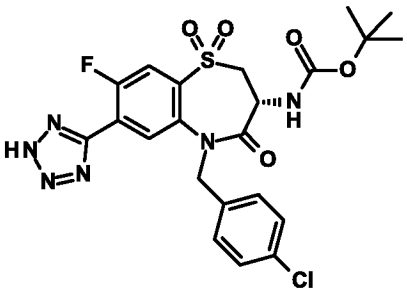


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-циано-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-циано-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (400,0 мг, 0,870 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде в виде желтого твердого вещества (45 мг, 0,080 ммоль, выход 65%). МС (ЭРИ): 438,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

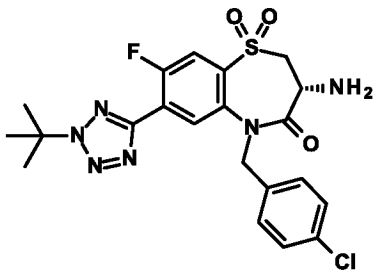
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Раствор трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-циано-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (440,0 мг, 0,890 ммоль, 1 экв.) и азидотриметилтина (550,06 мг, 2,67 ммоль, 3 экв.) в п-ксилоле (10 мл) перемешивали в течение 6 ч. в атмосфере азота при 120°C. После охлаждения до

температуры окружающей среды раствор $NaNO_2$ (172 мг) в воде (0,8 мл) добавляли к смеси при перемешивании. Затем смесь медленно подкисляли добавлением водной HCl (1 Н) до pH 3 и продолжали перемешивание в течение 1 ч. до прекращения выделения газа. После этого смесь подщелачивали водным NaOH (1 N) до pH=8 и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. К оставшейся смеси остатков медленно добавляли ПЭ (20 мл) до прекращения выпадения осадка. После фильтрации осадок высушивали в вакууме и получали указанное в заголовке соединение (570 мг, 1,06 ммоль, выход 104,87%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 481,1 $[M-изобутен+H]^+$.

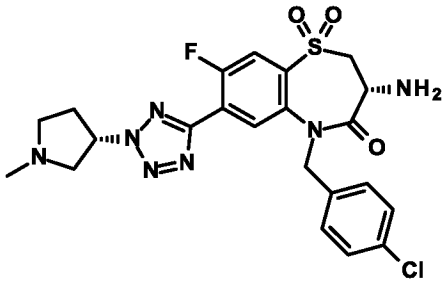
Шаг в) *(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



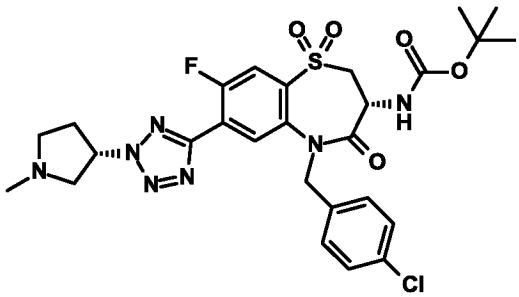
Раствор трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (200,0 мг, 0,370 ммоль, 1 экв.) и tBuOH (0,04 мл, 0,450 ммоль, 1,2 экв.) в H_2SO_4 (2,0 мл, 0,370 ммоль, 1 экв.) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. реакционную смесь по каплям добавляли в насыщенный водный Na_2CO_3 (10 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (5 мл x 2), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Оставшийся осадок очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30мм*3мкм; вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-MeCN;B%: 33%-63%,11,5 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (39,5 мг, 0,080 ммоль, выход 21,3%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 493,2 $[M+H]^+$.

Пример 9

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[2-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]тетразол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

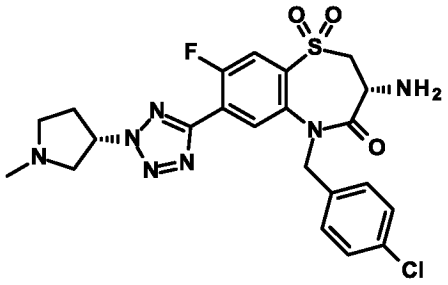


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[2-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]тетразол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



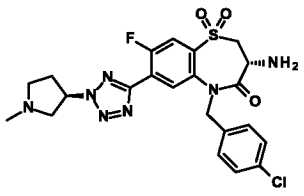
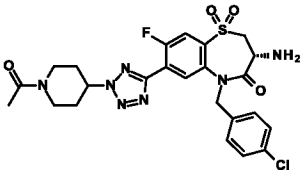
N-[(3R)-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-1,1,4-трикето-7-(2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир (50 мг, 0,093 ммоль, 1 экв.) перемешивали в толуоле (1 мл) с (3R)-1-метилпирролидин-3-олом (11,3 мг, 12,2 мкл, 0,11 ммоль, 1,2 экв.) (CAS 104641-60-3), DIAD (37,6 мг, 36,2 мкл, 0,186 ммоль, 2 экв.) и Ph_3P (48,8 мг, 0,18 ммоль, 2 экв.) при 50°C в течение 2 часов. В другую порцию реактанта добавляли DIAD (37,6 мг, 36,2 мкл, 0,18 ммоль, 2 экв.), Ph_3P (48,8 мг, 0,18 ммоль, 2 экв.), (3R)-1-метилпирролидин-3-ол (11,3 мг, 12,2 мкл, 0,11 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали в течение еще 2 часов при 50°C. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью EtOAc, а также добавляли воду. Фазы разделяли и водн. фазу дважды промывали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-ВЭЖХ и затем колоночной хроматографией на силикагеле (100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 618,3 $[M-H]^-$.

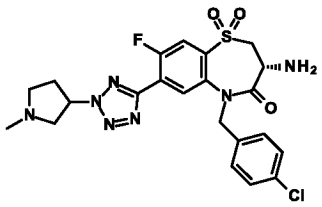
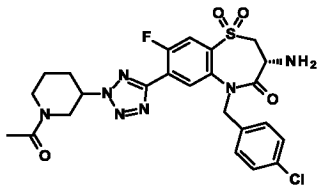
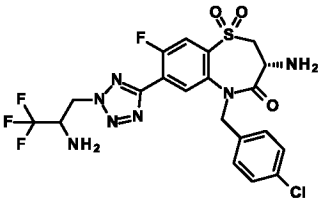
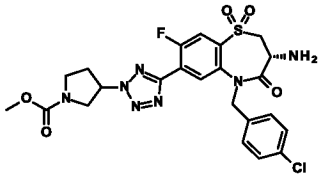
Шаг б) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[2-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]тетразол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



4 М HCl в диоксане (29,2 мкл, 0,11 ммоль, 2,5 экв.) перемешивали с трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[2-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]тетразол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбаматом (29 мг, 0,047 ммоль, 1 экв.) в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропаноле (2,34 мл) при комнатной температуре в течение 75 мин. Растворитель выпаривали и неочищенный материал ресуспендировали в ДХМ и снова концентрировали. Этот процесс повторяли 2 раза, затем полученное твердое вещество сушили в вакууме, получая указанные в заголовке соединения в виде бис гидрохлоридной соли (27,5 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 260,7 $[M/2+H]^+$.

Примеры 10-15 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 9 в два шага с использованием соответствующего спиртового структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
10		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]тетразол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	(3S)-1-метилпирролидин -3-ол (CAS 104641-59-0)	260,7 $[M/2+H]^+$
11		(3R)-7-[2-(1-ацетил-4-пиперидил)тетразол-5-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	1-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)этанон	562,1 $[M+H]^+$

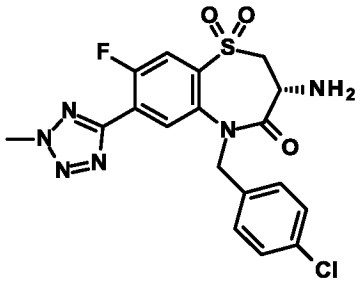
12		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (**)	1-Метил-3-пирролидинол	520,2 $[M+H]^+$
13		(3R)-7-[2-(1-ацетил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-(3-Гидроксипиперидин-1-ил)этанон	562,2 $[M+H]^+$
14		(3R)-3-амино-7-[2-(2-амино-3,3,3-трифторпропил)тетразол-5-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	N-(2,2,2-Трифтор-1-метилолэтил) карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир	548,1 $[M+H]^+$
15		метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (*)	3-Гидроксипирролидин-1-карбоновой кислоты метиловый эфир	564,2 $[M+H]^+$

* полученный в виде гидрохлоридной соли с использованием общей методики 6а.

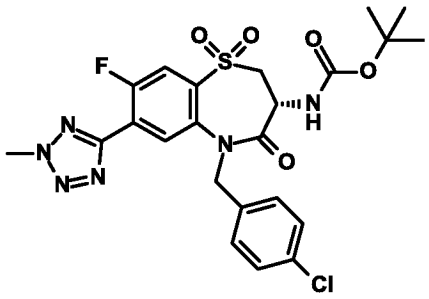
** полученный в виде гидрохлоридной соли с использованием общей методики 6б.

Пример 16

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(2-метилтетразол-5-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

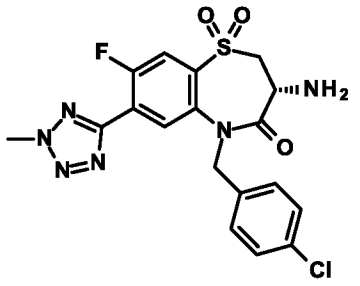


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(2-метилтетразол-5-ил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (30,0 мг, 0,06 ммоль) и метилйодида по аналогии с примером 7, шагов в) и получали результат в виде желтого твердого вещества (24 мг, 0,04 ммоль, выход 60%). МС (ЭРИ): 495,1 $[M-изобутен+H]^+$.

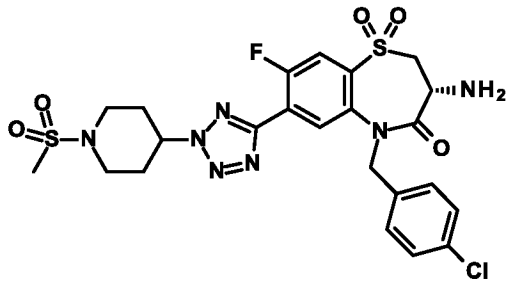
Шаг б) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(2-метилтетразол-5-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



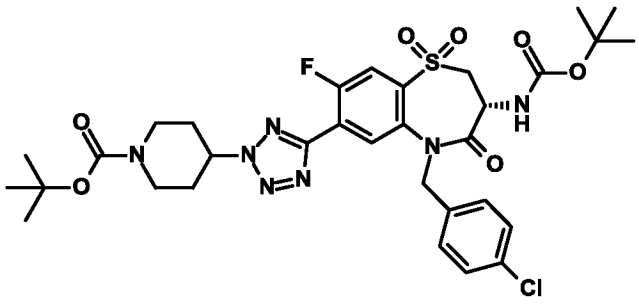
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(2-метилтетразол-5-ил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (60 мг, 0,11 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли (24 мг, 0,05 ммоль, выход 43%). МС (ЭРИ): 451,1 $[M+H]^+$.

Пример 17

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилсульфонил-4-пиперидил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

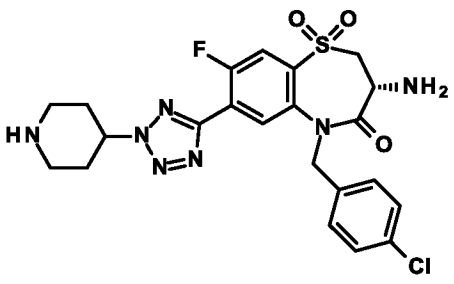


Шаг а) *трет-бутил 4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат*



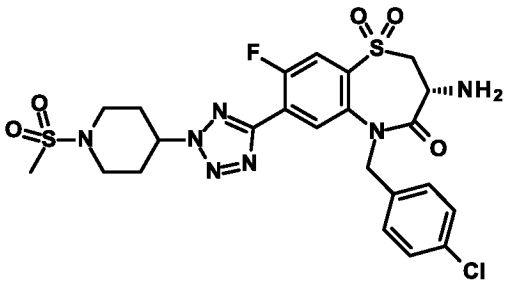
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,19 ммоль) и 1-boc-4-гидроксипиперидин по аналогии с примером 9, шагом а) и получали результат в виде белого твердого вещества (130 мг, 0,18 ммоль, выход 96%). МС (ЭРИ): 620,2 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг б) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[2-(4-пиперидил)тетразол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил 4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,18 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества в виде дигидрохлоридной соли (107 мг, 0,18 ммоль, выход 99%). МС (ЭРИ): 520,1 $[M+H]^+$.

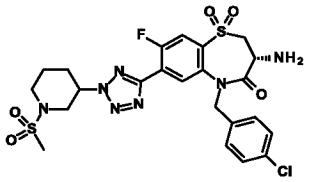
Шаг в) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилсульфонил-4-пиперидил) тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



К раствору дигидрохлоридной соли (3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[2-(4-пиперидил)тетразол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она (100 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли NEt_3 (54,6 мг, 0,54 ммоль, 3,2 экв.) и метансульфонил хлорид (0,02 мл, 0,20 ммоль, 1,2 экв.), смесь перемешивали при 10°C в течение 0,5 ч., концентрировали и очищали с помощью преп-ВЭЖХ. Элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (25,7 мг, 0,04 ммоль, выход 24%) в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 598,0 $[M+H]^+$.

Пример 18 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 17 в три шага с использованием соответствующего спирта и сульфонилирующего структурного элемента.

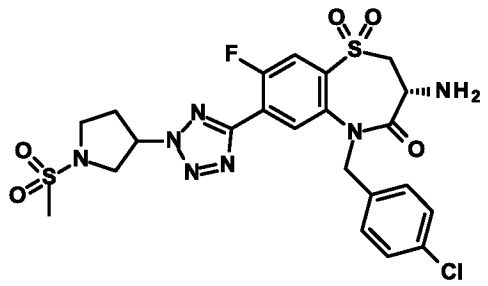
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурные элементы**	**МС, ЭРИ: м/з**

18		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилсульфонил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-Boc-3-гидроксипиперидин / метансульфонилхлорид	598,1 [M+H]$^+$

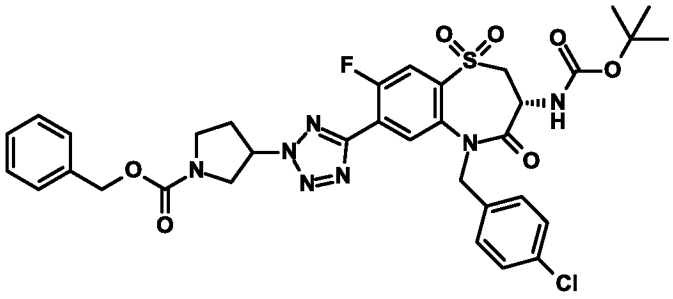
* полученный в виде гидрохлоридной соли.

Пример 19

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилсульфонилпирролидин-3-ил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он



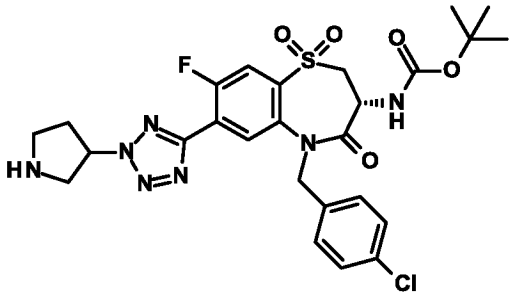
Шаг а) *бензил 3-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50,0 мг, 0,09 ммоль) и 1-Cbz-3-пирролидинол по аналогии с примером 9, шагом а) и получали результат в виде светло-

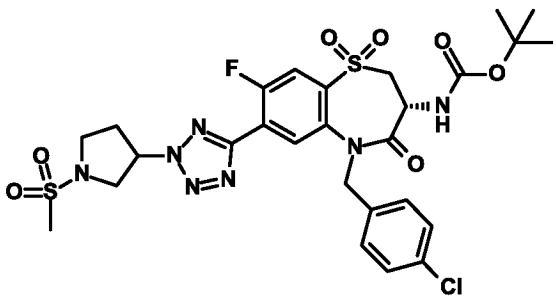
коричневого твердого вещества (47 мг, 0,06 ммоль, выход 62%). МС (ЭРИ): 640,2 [М изобутен-CO_2+H]$^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2-пирролидин-3-илтетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору бензил 3-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (47,0 мг, 0,06 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли Pd/C (0,03 мл, 0,13 ммоль, 2 экв.), смесь дегазировали при помощи H_2 в 3 раза, затем перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (28 мг, 0,05 ммоль, выход 34%, чистота 47%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ЭРИ): 606,2 [M+H]$^+$.

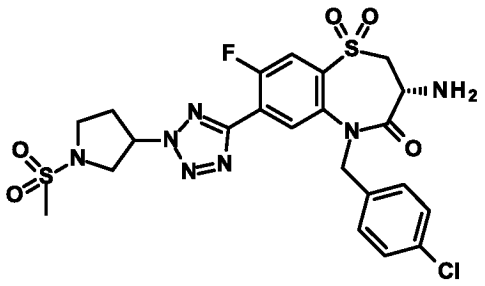
Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилсульфонилпирролидин-3-ил)тетразол-5-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2-пирролидин-3-илтетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (40 мг, 0,07 ммоль) и метансульфонил хлорида по аналогии с примером 17, шагом в) и получали

результат в виде светло-желтой резины (24 мг, 0,04 ммоль, выход 53%). МС (ЭРИ): 584,2 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

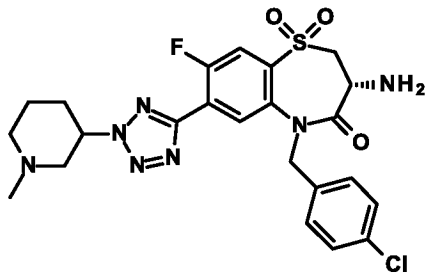
Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилсульфонилпирролидин-3-ил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



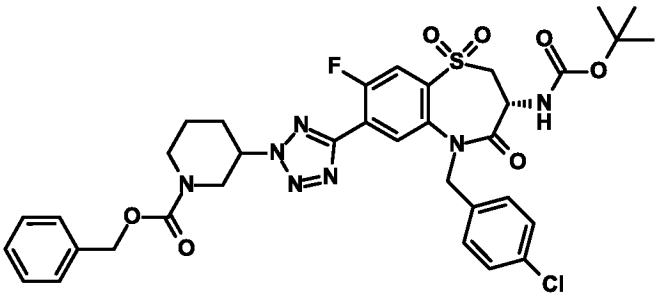
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилсульфонилпирролидин-3-ил)тетразол-5-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (60,0 мг, 0,11 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6a** и получали результат в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли (7,3 мг, 0,01 ммоль, выход 32%). МС (ЭРИ): 584,0 $[M+H]^+$.

Пример 20

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

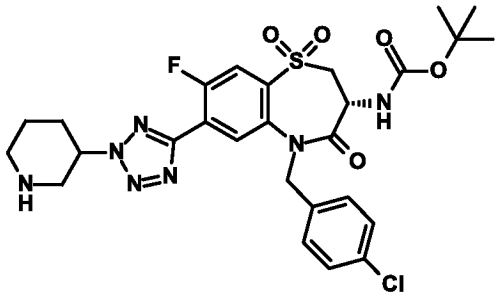


Шаг а) *бензил 3-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат*



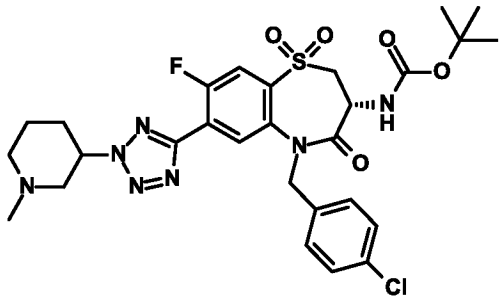
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50 мг, 0,09 ммоль) и бензил 3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата по аналогии с примером 9, шагом а) и получали результат в виде белого твердого вещества (20 мг, 0,03 ммоль, выход 26%). МС (ЭРИ): 754,2 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[2-(3-пиперидил)тетразол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



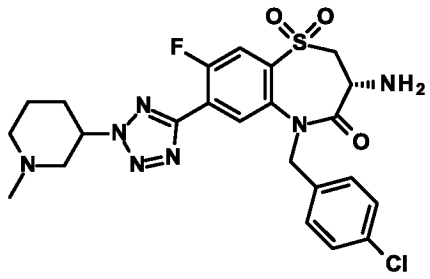
К раствору бензил 3-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (20 мг, 0,03 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли HCl\EtOAc (0,01 мл, 0,05 ммоль, 2 экв.) и $Pd(OH)_2/C$ (влаж. 10%) (10,0 мг), смесь дегазировали с помощью H_2 три раза, затем перемешивали при 25°C в течение 8 ч. К смеси дополнительно добавляли HCl\EtOAc (0,01 мл, 0,03 ммоль, 1 экв.), затем дегазировали с помощью H_2 три раза и перемешивали в течение еще 6 ч. Смесь фильтровали с помощью диатомита и промывали посредством EtOH (5 мл), концентрировали и очищали преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 620,2 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[2-(3-пиперидил)тетразол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли формальдегид (0,01 мл, 0,16 ммоль, 2 экв.) при 20°C. После перемешивания в течение 0,5 ч. добавляли цианоборгидрид натрия (9,88 мг, 0,16 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали в течение 16 ч. при 20°C. Реакционную смесь гасили водной 0,5 M HCl (1 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали преп-ВЭЖХ. Элюент концентрировали в вакууме, остаток сублимировали с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,04 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества, которое содержало 51% de-Boc. МС (ЭРИ): 634,1 $[M+H]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

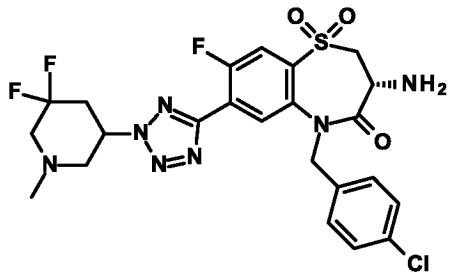


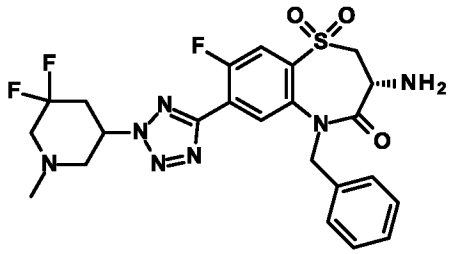
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (25 мг, 0,04 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого

вещества в виде гидрохлоридной соли (8,4 мг, 0,01 ммоль, выход 33%). МС (ЭРИ): 534,2 $[M+H]^+$.

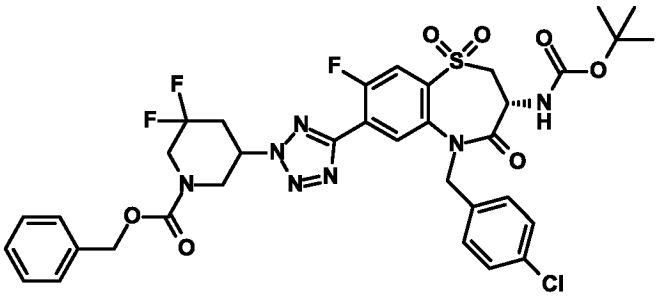
Пример 21 и 22

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он и (3R)-3-амино-5-бензил-7-[2-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он



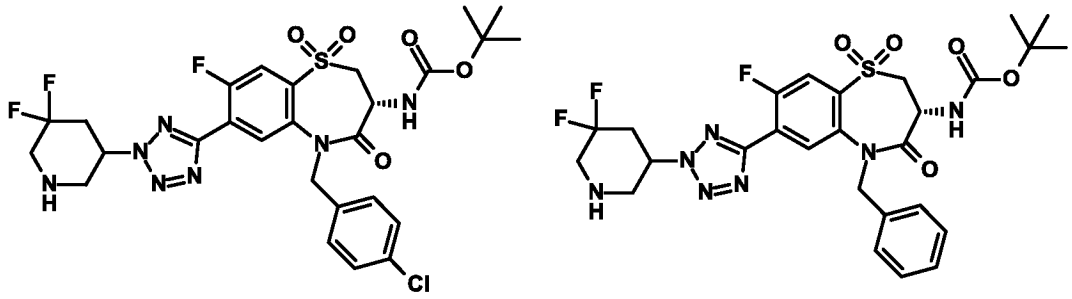


Шаг а) *бензил 3,3-дифтор-5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат*



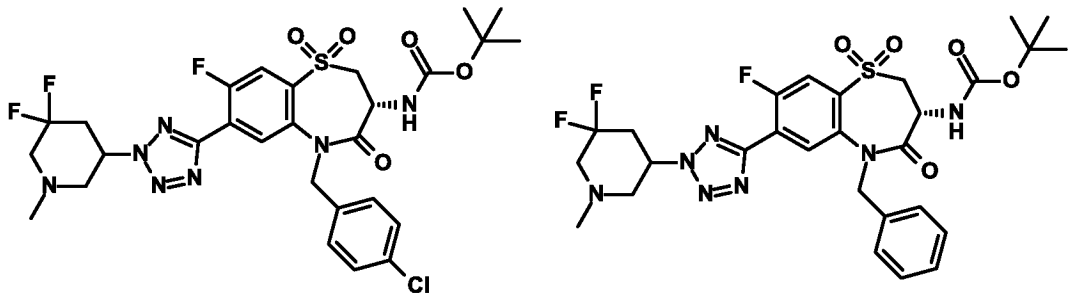
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50 мг, 0,09 ммоль) и бензил 3,3-дифтор-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (30,3 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв.) по аналогии с примером 9, шагом а) и получали результат в виде белого твердого вещества (32 мг, 0,04 ммоль, выход 41%). МС (ЭРИ): 690,2 $[M-изобутен-CO_2+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат и трет-бутил N-[(3R)-5-бензил-7-[2-(5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



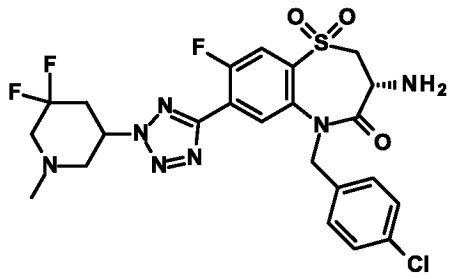
Указанное в заголовке соединение готовили из бензил 3,3-дифтор-5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,16 ммоль) по аналогии с примером 19, шагом б) и получали результат в виде белого твердого вещества (75 мг, выход 45%). МС (ЭРИ): 600,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

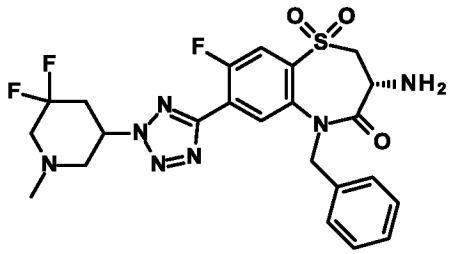
Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат и трет-бутил N-[(3R)-5-бензил-7-[2-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанные в заголовке соединения готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (24,0 мг, 0,04 ммоль) и трет-бутил N-[(3R)-5-бензил-7-[2-(5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (16,0 мг, 0,03 ммоль) по аналогии с примером 20, шагомв) и получали результат в виде белого твердого вещества в неочищенной смеси (16 мг, 0,030 ммоль, выход 68% и 21 мг, 0,030 ммоль, выход 85%)). МС (ЭРИ): 670,3 $[M+H]^+$ и МС (ЭРИ): 636,3 $[M+H]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он и (3R)-3-амино-5-бензил-7-[2-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

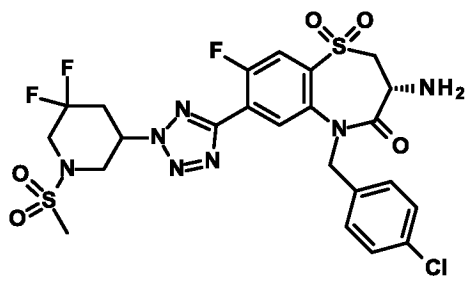




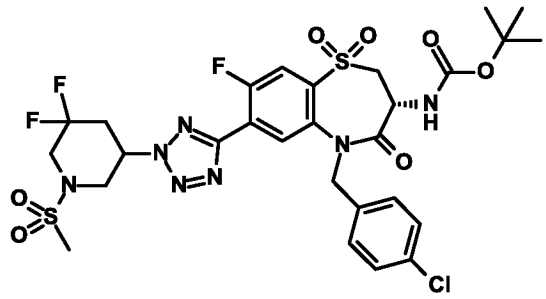
Указанные в заголовке соединения готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (21,0 мг, 0,03 ммоль) и трет-бутил N-[(3R)-5-бензил-7-[2-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (16,0 мг, 0,03 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и после преп-ВЭЖХ получали (3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он в виде белого твердого вещества (4,5 мг, выход 25%) (МС (ЭРИ): 570,2 $[M+H]^+$) и (3R)-3-амино-5-бензил-7-[2-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он в виде белого твердого вещества (4,4 мг, выход 25%) (МС (ЭРИ): 536,3 $[M+H]^+$).

Пример 23

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-1-метилсульфонил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

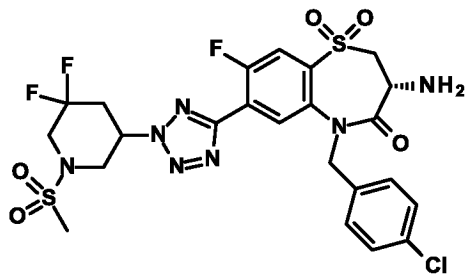


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-1-метилсульфонил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (90 мг, 0,06 ммоль) и метан сульфонилхлорида по аналогии с примером 17, шагом в) и получали результат в виде светло-желтой резины (46 мг, 0,06 ммоль, выход 96%). МС (ЭРИ): 678,0 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

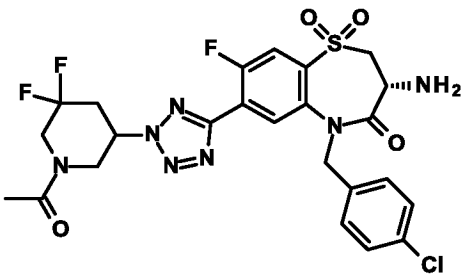
Шаг б) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-1-метилсульфонил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



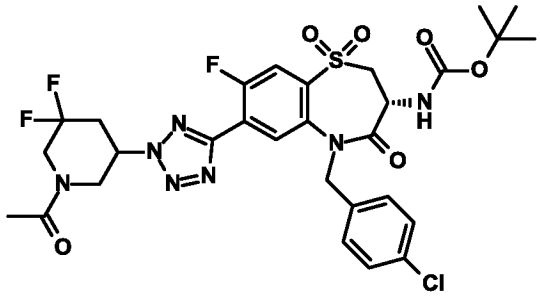
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-1-метилсульфонил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (46,0 мг, 0,06 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества (22,1 мг, 0,03 ммоль, выход 54%) после преп-ВЭЖХ. МС (ЭРИ): 634,1 $[M+H]^+$.

Пример 24

(3R)-7-[2-(1-ацетил-5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

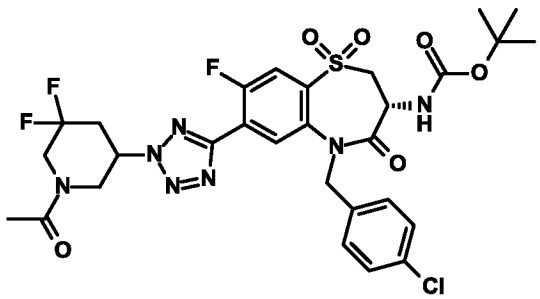


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-[2-(1-ацетил-5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (75 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,01 мл, 0,11 ммоль, 1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 3 ч. при 25°C. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и очищали с помощью преп-ТСХ (ПЭ:EtOAc = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,07 ммоль, выход 41%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 598,1 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг б) *(3R)-7-[2-(1-ацетил-5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

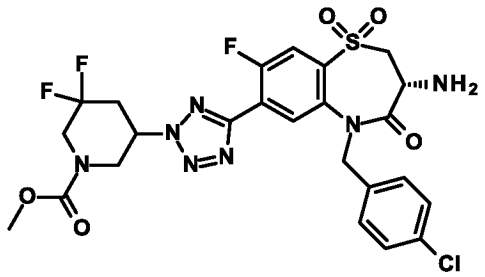


Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[2-(1-ацетил-5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-

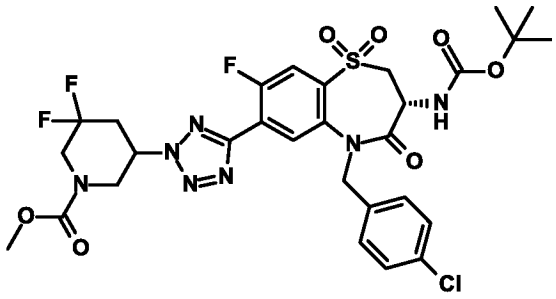
1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50 мг, 0,07 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества после преп-ВЭЖХ (10,9 мг, 0,02 ммоль, выход 24%). МС (ЭРИ): 598,2 $[M+H]^+$.

Пример 25

метил 3,3-дифтор-5-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат

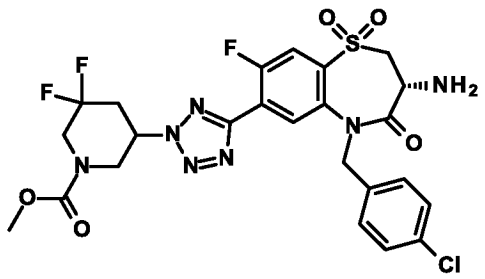


Шаг а) *метил 3,3-дифтор-5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (200 мг, 0,18 ммоль) и метилхлороформиата по аналогии с примером 17 шагом в) и получали результат в виде белого твердого вещества (66 мг, 0,09 ммоль, выход 46%) после преп-ТСХ. МС (ЭРИ): 614,1 $[M-изобутен-CO_2+H]^+$.

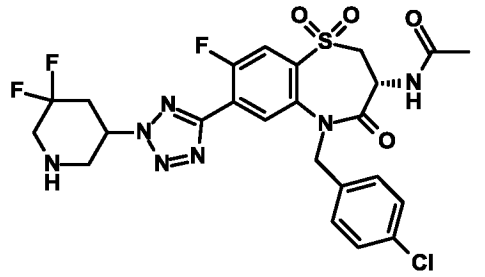
Шаг б) *метил 3,3-дифтор-5-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат*



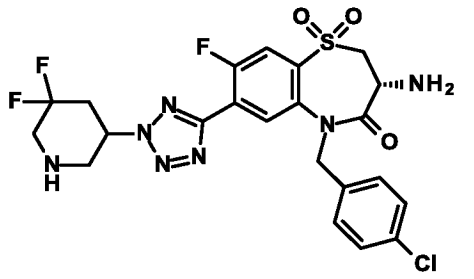
Указанное в заголовке соединение готовили из метил 3,3-дифтор-5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (66 мг, 0,09 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества (13 мг, 0,02 ммоль, выход 22%) после преп-ВЭЖХ. МС (ЭРИ): 614,1 $[M+H]^+$.

Пример 26

N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамид



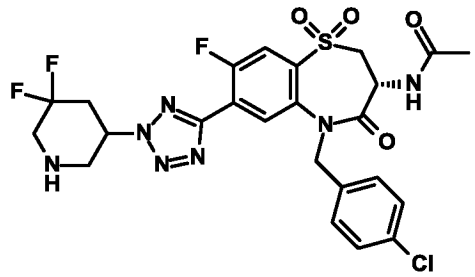
Шаг а) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



К раствору бензил 3,3-дифтор-5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,38 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли триметилсилил йодид (0,14 мл, 0,95 ммоль, 2,5 экв.), смесь

дегазировали посредством N_2 три раза, затем перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь гасили добавлением воды (10 мл) и подщелачивали насыщенным водным $NaHCO_3$ до pH = 8, затем экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта, который измельчали посредством EtOAc:ПЭ (2:1, 5 мл) и фильтровали, при этом фильтровальную лепешку высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (88 мг, 0,16 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 556,2 $[M+H]^+$.

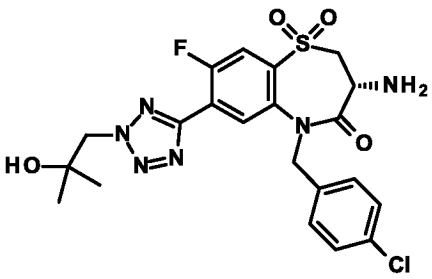
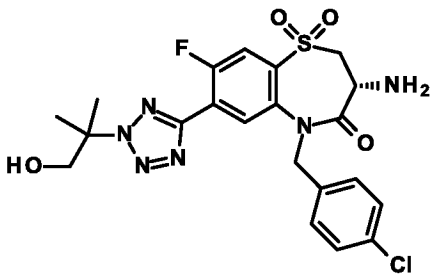
Шаг б) N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамид



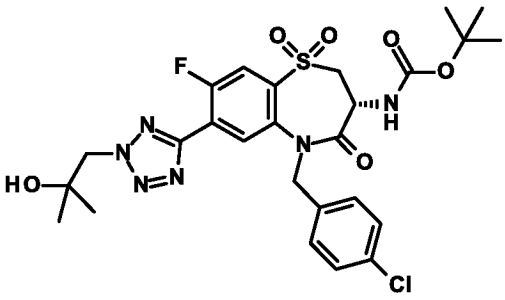
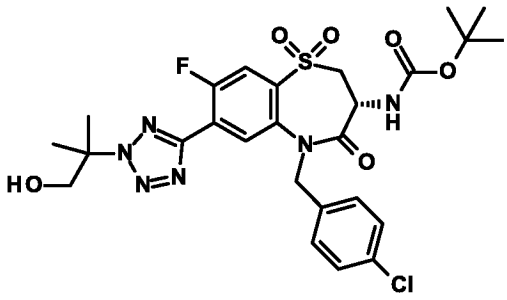
Указанное в заголовке соединение готовили из (3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она (88,0 мг, 0,13 ммоль) по аналогии с примером 24 шагом а) и получали результат в виде белого твердого вещества (21,3 мг, выход 25%) после преп-ВЭЖХ (вода(0,05%HCl)-MeCN) в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 598,1 $[M+H]^+$.

Пример 27 и 28

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(2-гидрокси-2-метилпропил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он и (3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

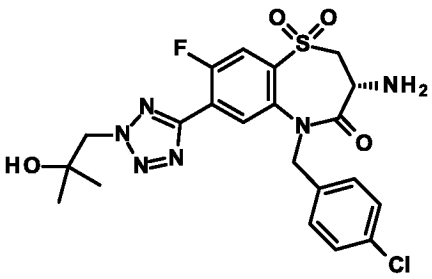
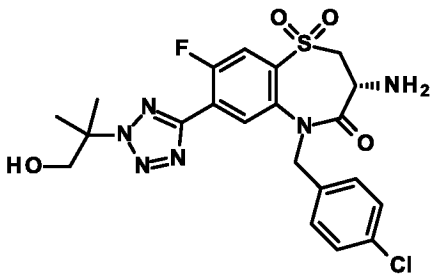



Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(2-гидрокси-2-метилпропил)тетразол-5-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат и трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)тетразол-5-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*

Суспензию трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (270 мг, 0,50 ммоль), 2,2-диметилоксирана (0,18 мл, 1,5 ммоль, 3 экв.) и CuS (53,9 мг, 0,55 ммоль, 1,1 экв.) в воде (5 мл) нагревали до 50°C и смесь перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь отфильтровывали, а лепешку промывали EtOAc (5 мл x 2). Водную фазу экстрагировали посредством EtOAc (5 мл x 2), объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали посредством преп-ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1) и последовательно посредством СЖХ (DAICEL CHIRALCEL OD, 0,1%NH_3 H2O MeOH) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (100 мг, 0,16 ммоль, выход 32%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 553,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

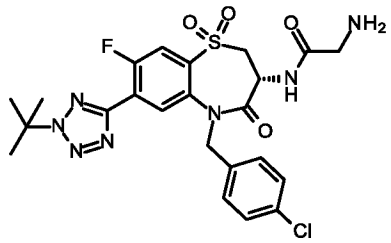
Шаг б) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(2-гидрокси-2-метилпропил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он и (3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

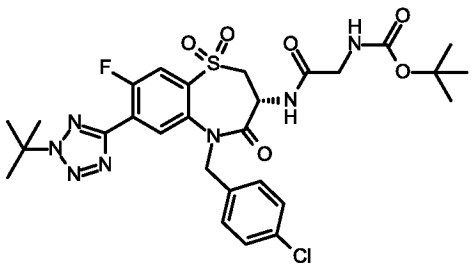
Указанные в заголовке соединения готовили из смеси трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(2-гидрокси-2-метилпропил)тетразол-5-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (82,0 мг, 0,13 ммоль) и трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)тетразол-5-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (15,0 мг, 0,02 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б**. (3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(2-гидрокси-2-метилпропил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-4-он (33,7 мг, 0,06 ммоль, выход 74%) получали в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли и получали (3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-4-он (4,6 мг, 0,01 ммоль, выход 9%) в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли после преп-ВЭЖХ (вода 0,05% HCl-MeCN). МС (ЭРИ): 509,1 $[M+H]^+$.

Пример 29

2-амино-N-[(3R)-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамид

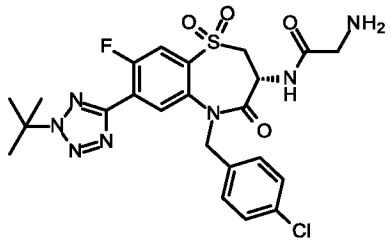


Шаг а) *трет-бутил N-[2-[[(3R)-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамат*



К раствору Boc-глицина (10,6 мг, 0,061 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (15,7 мг, 21,2 мкл, 0,12 ммоль, 3 экв.) и HATU (30,8 мг, 0,081 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (0,3 мл) добавляли (3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (пример 8, шаг в) (20 мг, 0,041 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Реакцию очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан:EtOAc от 1:0 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 113%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 594,3 $[M-изобутен+H]^+$.

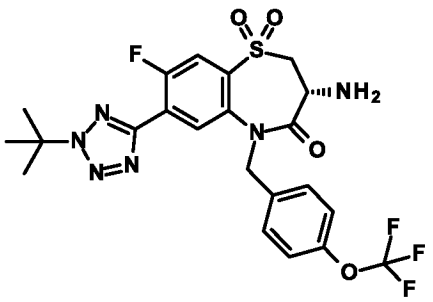
Шаг б) *2-амино-N-[(3R)-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамид*



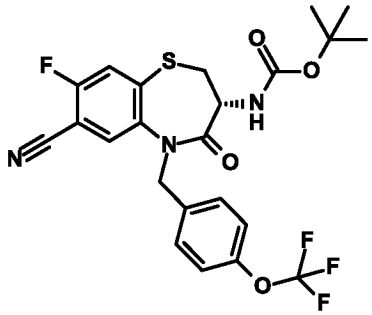
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[2-[[(3R)-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (30 мг, 0,046 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (14 мг, выход 55%). МС (ЭРИ): 550,3 $[M+H]^+$.

Пример 30

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

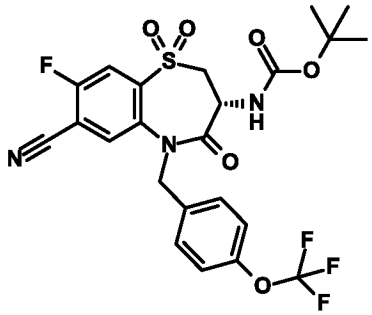


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутилового эфира N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-кето-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (600 мг, 1,78 ммоль) и 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензода в ДМФ по аналогии с общей процедурой **4** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (752 мг, выход 82%). МС (ЭРИ): 456,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

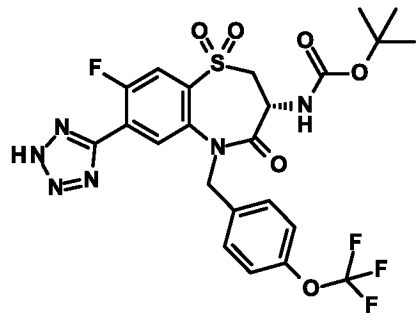
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (750 мг, 1,47 ммоль) по аналогии с общей

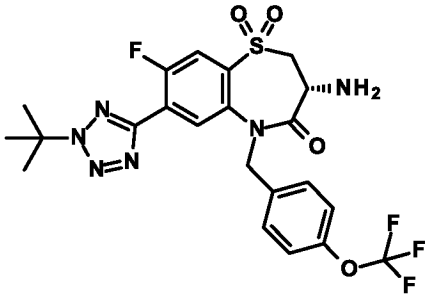
процедурой **5** и получали результат в виде грязно-белого твердого вещества (475 мг, выход 53%). МС (ЭРИ): 488,2 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2H-тетразол-5-ил)-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



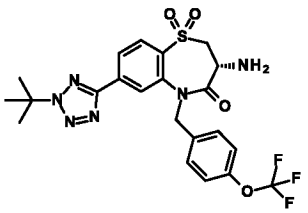
К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (200 мг, 0,370 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли триметилсилил азид (169 мг, 1,47 ммоль, 4 экв.) и дибутилтин оксид (13,7 мг, 0,06 ммоль, 0,15 экв.), смесь дегазировали посредством N_2 в течение 2 мин., затем перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь гасили водой (5 мл), насыщенным водным KF (5 мл), и перемешивали в течение 1 ч. Далее pH смеси доводили до 9 и перемешивали в течение 10 мин. После разделения водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл x 3), комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта, который измельчали с помощью толуола (5 мл) и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 0,41 ммоль, выход 92%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ЭРИ): 531,4 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

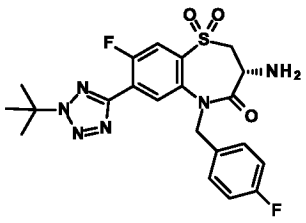


Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2H-тетразол-5-ил)-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (220 мг, 0,38 ммоль) по аналогии с примером 8 шагом в) и получали результат в виде белого твердого вещества (41,7 мг, 0,08 ммоль, выход 20%). МС (ЭРИ): 543,1 $[M+H]^+$.

Пример 31 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 30 в четыре шага с использованием соответствующего амидного структурного элемента.

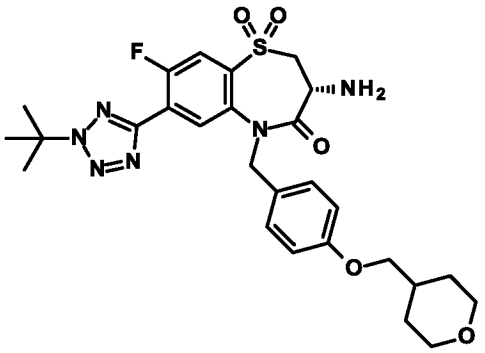
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурные элементы**	**МС, ЭРИ: м/з**
31		(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	трет-Бутил N-[(3R)-7-циано-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат	525,1 $[M+H]^+$

Пример 32 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 30 в четыре шага с использованием соответствующего алкилирующего структурного элемента.

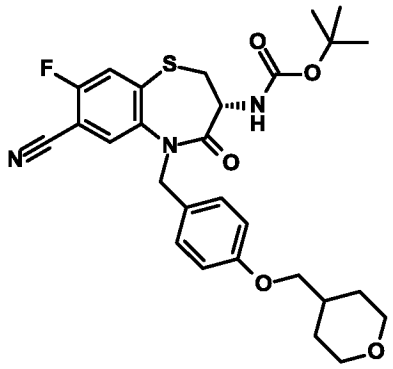
Пр.	Структура	Систематическое название	Структурные элементы	МС, ЭРИ: м/з
32		(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	4-Фторбензилбромид	477,3 [M+H]⁺

Пример 33

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

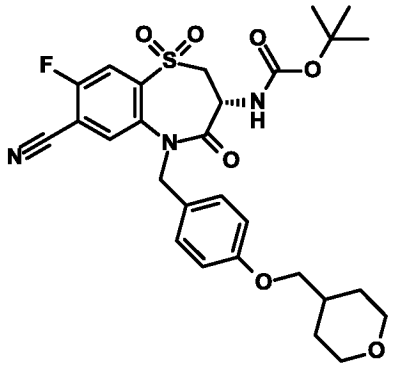


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



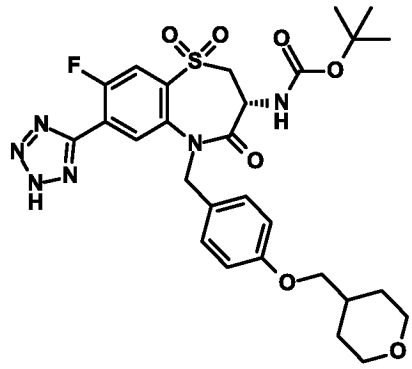
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутилового эфира N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-кето-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (250 мг, 0,74 ммоль) и 4-[[4-(хлорметил)фенокси]метил]тетрагидропирана (196 мг, 0,82 ммоль,) в ДМФ по аналогии с общей процедурой **4** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (200 мг, выход 49%). МС (ЭРИ): 564,2 $[M+Na]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



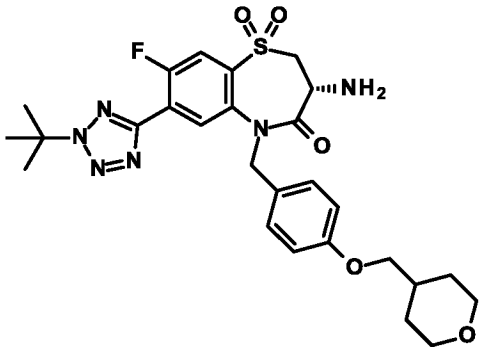
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (190 мг, 0,35 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (180 мг, выход 89%). МС (ЭРИ): 596,2 $[M+Na]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-7-(2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (180 мг, 0,31 ммоль) по аналогии с примером 30 шагом в) и получали результат в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 51%). МС (ЭРИ): 639,2 $[M+Na]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*

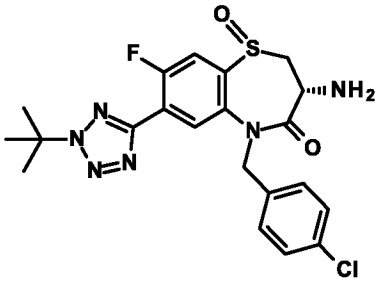


К трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-7-(2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамату (70 мг, 0,14 ммоль, 1 экв.) в трет-бутаноле (2 мл) добавляли ТФУ (4,0 мл, 53 ммоль, 397 экв.) при 25°C, затем нагревали до 30°C в течение 2 ч. Реакцию концентрировали, очищали с помощью преп-ВЭЖХ (нейтр.) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (26,5 мг, 0,05 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 573,3 $[M+H]^+$.

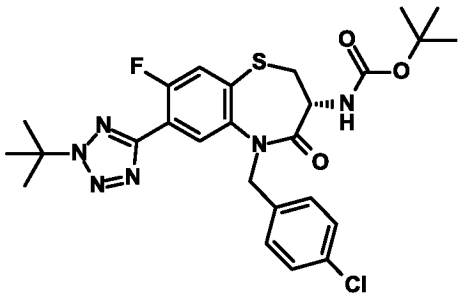
Пример 34 и пример 35

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер А) и (3R)-3-

амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер B)

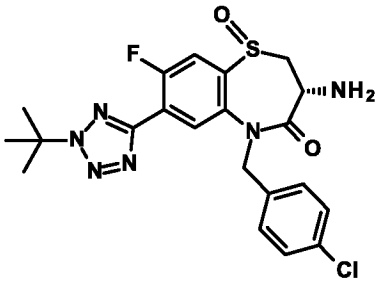


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-он (105 мг, 0,23 ммоль) перемешивали в ДХМ (2,5 мл) при комнатной температуре. Добавляли $(Boc)_2O$ (54,6 мг, 58,2 мкл, 0,25 ммоль, 1,1 экв.) и реакцию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан:EtOAc (0-100%)), получая указанное в заголовке соединение (88 мг, выход 55%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 505,2 $[M-изобутен+H]^+$.

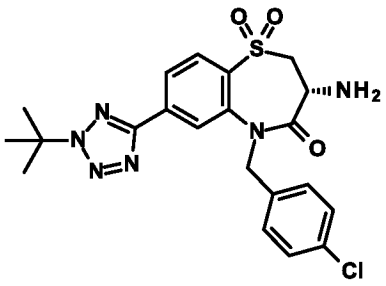
Шаг б) *(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер A) и (3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер B)*



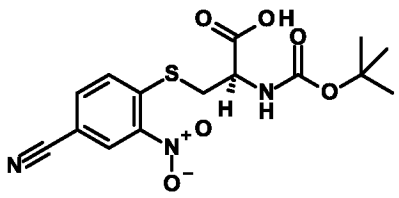
трет-бутил N-[(3R)-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (40 мг, 0,071 ммоль, 1 экв.) перемешивали с 3-хлорпероксибензойной кислотой (15,9 мг, 0,071 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали. Добавляли 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (1,5 мл), затем HCl в диоксане 4М (5 капель). Смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Растворитель выпаривали, неочищенную массу очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение - Эпимер A (9,1 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества и Эпимер B (12,5 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 477,1 $[M+H]^+$.

Пример 36

((3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он



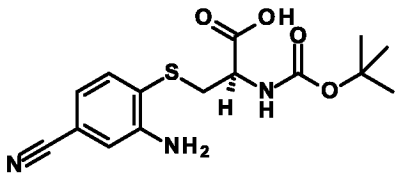
Шаг a) *(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-циано-2-нитрофенил)сульфанилпропановая кислота*



К раствору 4-фтор-3-нитробензонитрила (10,0 г, 60,2 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-сульфанилпропановую

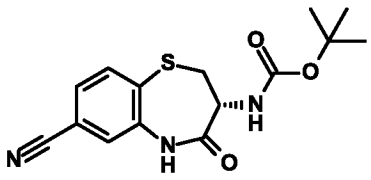
кислоту (14,65 г, 66,2 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (20,5 мл, 120,4 ммоль, 2 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. После концентрирования в вакууме остаток разводили с помощью EtOAc (200 мл) и промывали посредством 1 N водной HCl (50 мл) и водой (100 мл), затем обрабатывали солевым раствором (50 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (24 г, 65,3 ммоль, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 390,1 $[M+Na]^+$.

Шаг б) *(2R)-3-(2-амино-4-цианофенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановая кислота*



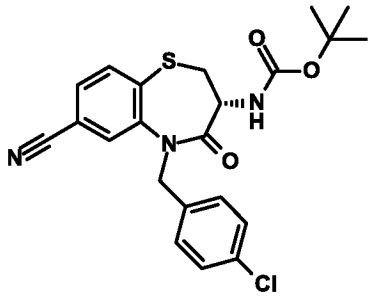
Указанное в заголовке соединение готовили из (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-циано-2-нитрофенил)сульфанилпропановой кислоты (10,0 г, 27,2 ммоль) по аналогии с общей процедурой **2** и получали результат в виде коричневого твердого вещества (10 г, выход 87%). МС (ЭРИ): 338,2 $[M+H]^+$.

Шаг в*)* *трет-бутил N-[(3R)-7-циано-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



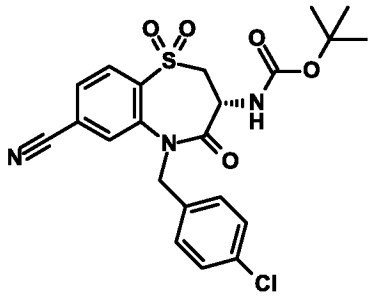
Указанное в заголовке соединение готовили из (2R)-3-(2-амино-4-цианофенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (11,3 г, 33,5 ммоль) по аналогии с общей процедурой **3** и получали результат в виде белого твердого вещества (5 г, выход 45%). МС (ЭРИ): 263,9 [M-изобутен+H]$^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-циано-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



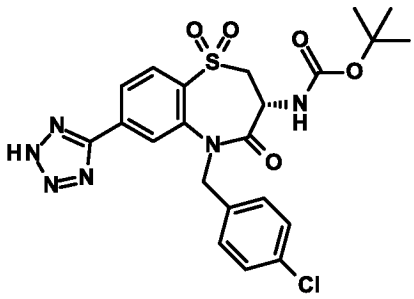
Указанное в заголовке неочищенное соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (1,0 г, 3,1 ммоль) по аналогии с общей процедурой **4** и получали результат в виде белого твердого вещества (2 г, выход 143%). МС (ЭРИ): 388,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-циано-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-циано-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (2000 мг, 4,51 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (1700 мг, выход 77%). МС (ЭРИ): 498,4 $[M+Na]^+$.

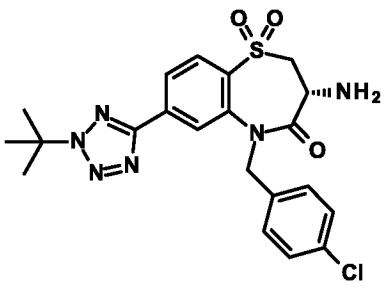
Шаг е) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-7-(2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-циано-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-

ил]карбамата (1500 мг, 3,15 ммоль) по аналогии с примером 30 шагом в) и получали результат в виде белого твердого вещества (940 мг, выход 55%) после преп-ВЭЖХ. МС (ЭРИ): 463,1 $[M-изобутен+H]^+$.

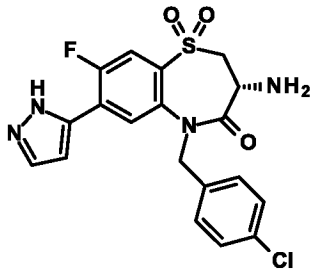
Шаг ж) *((3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



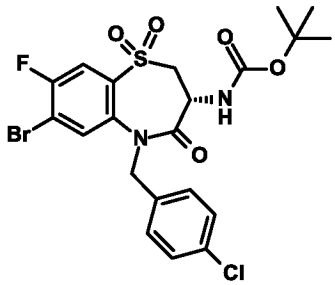
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-7-(2H-тетразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,19 ммоль) по аналогии с примером 8 шагом в) и получали результат в виде белого твердого вещества (18,6 мг, 0,04 ммоль, выход 20%) после преп-ВЭЖХ. МС (ЭРИ): 475,1 $[M+H]^+$.

Пример 37

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(1H-пиразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

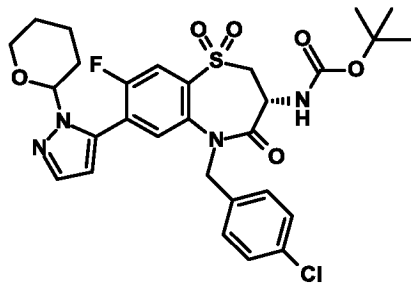


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-бром-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



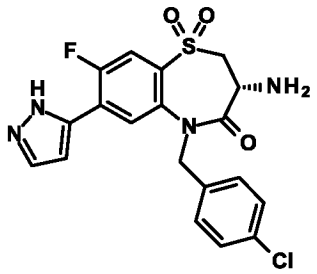
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-бром-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (пример 6, шаг в) (550,0 мг, 1,07 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (590 мг, 1,08 ммоль, выход 96%). МС (ЭРИ): 493,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-бром-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (130,0 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) и 1-(тетрагидро-2H-pyran-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (99,01 мг, 0,360 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (2,6 мл) добавляли бис(трифенилфосфин)палладия хлорид (16,66 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) и карбонат натрия (60,62 мг, 0,570 ммоль, 2,41 экв.) (как раствор в воде (0,650 мл)) при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем добавляли воду (2 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 2 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3 x 6 мл) и сушили над Na_2SO_4. После фильтрации органический слой концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (230 мг) в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 10% до 25% EtOAc в ПЭ) с получением требуемого указанного в заголовке соединения (160 мг, 0,26 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 479 $[M\text{-изобутен-дигидропиранил}+H]^+$.

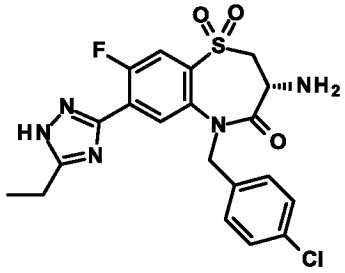
Шаг в) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(1H-пиразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



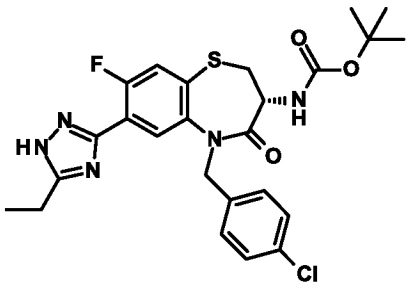
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2-тетрагидропиран-2-илпиразол-3-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (160,0 мг, 0,230 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (71,7 мг, 0,15 ммоль, выход 66%). МС (ЭРИ): 435,1 $[M+H]^+$.

Пример 38

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он



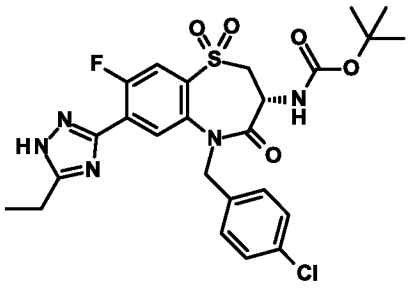
Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К перемешиваемому раствору (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксиловой кислоты (CAS 2002449-40-1) (200,0 мг, 0,420 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляли NEt_3 (0,12 мл, 0,830 ммоль, 2 экв.) и HATU (173,92 мг, 0,460 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали в течение 10 мин. при 20°C. Затем добавляли N-аминопропанамидин (40,25 мг, 0,420 ммоль, 1 экв.) и реакционную

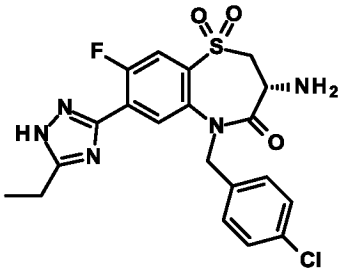
смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли с помощью H_2O (15 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (2 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (5 мл), насыщенного раствора $CaCl_2$ (5 мл) и солевого раствора (5 мл), а затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 10% до 50% EtOAc в ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, 0,250 ммоль, выход 61%) в виде светло-желтой резины. МС (ЭРИ): 532,2 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (65,0 мг, 0,120 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде светло-желтой резины (45 мг, 0,080 ммоль, выход 65%). МС (ЭРИ): 564,2 $[M+H]^+$.

Шаг в) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

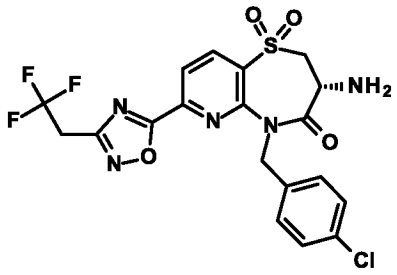


Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (45,0 мг, 0,080 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества, в

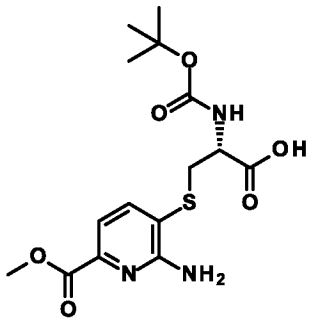
виде гидрохлоридной соли (13 мг, 0,030 ммоль, выход 32%). МС (ЭРИ): 463,9 $[M+H]^+$.

Пример 39

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]тиазепин-4-он

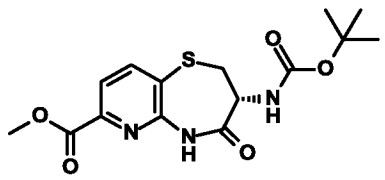


Шаг а) *(2R)-3-[(2-амино-6-метоксикарбонил-3-пиридил)сульфанил]-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановая кислота*



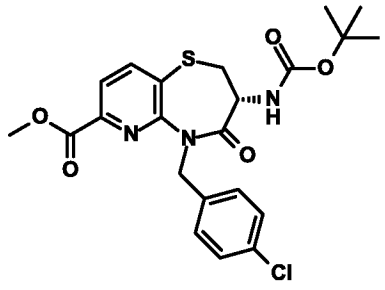
К раствору метил 6-амино-5-бромпиридин-2-карбоксилата (CAS 178876-82-9) (4500 мг, 19,48 ммоль, 1 экв.) в толуоле (54,15 мл) добавляли ДИПЭА (6,78 мл, 38,95 ммоль, 2 экв.), (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-сульфанилпропановую кислоту (4309,52 мг, 19,48 ммоль, 1 экв.), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантена (2253 мг, 3,9 ммоль, 0,2 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (1783 мг, 1,95 ммоль, 0,1 экв.) при 25°C. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1,5 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь затем отфильтровывали, фильтровальную лепешку промывали EtOAc (3 x 20 мл) и объем фильтрата уменьшали в вакууме. Фильтрат экстрагировали с помощью H_2O (3 x 60 мл) и объединенные водные слои сушили лиофилизацией с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (7,84 г, 21,11 ммоль, выход 97%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующем шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 372 $[M+H]^+$.

Шаг б) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]тиазепин-7-карбоксилат*



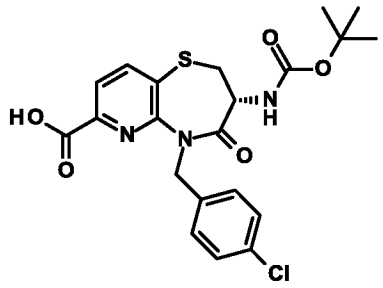
К раствору (2R)-3-[(2-амино-6-метоксикарбонил-3-пиридил)сульфанил]-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (7,48 г, 18,13 ммоль, 1 экв.) и ДИПЭА (6,31 мл, 36,25 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (74,8 мл) добавляли раствор пропилфосфонового ангидрида (50% в EtOAC) (16,69 г, 36,25 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 4 ч. при 25°C и затем концентрировали в вакууме. Оставшийся осадок разбавляли EtOAc (100 мл) и органический слой промывали солевым раствором (3 x 100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (4,92 г) в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = 10:1 - 3:1) для получения требуемого указанного в заголовке соединения (2,6 г, 7,36 ммоль, выход 41%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 354 $[M+H]^+$.

Шаг в) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидропиридо [3,2-b][1,4]тиазепин-7-карбоксилат*



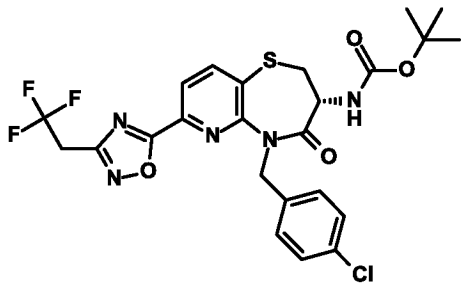
Указанное в заголовке соединение готовили из метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]тиазепин-7-карбоксилата (12,5 г, 35,3 ммоль) и 1-(бромметил)-4-хлорбензола (7,6 г, 37,0 ммоль) по аналогии с общей процедурой **4** и получали результат в виде белого твердого вещества (14,0 г). МС (ЭРИ): 478,2 $[M+H]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]тиазепин-7-карбоновая кислота*



К раствору метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]тиазепин-7-карбоксилата (500,0 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли раствор LiOH•H2O (50,48 мг, 1,2 ммоль, 1,15 экв.) в воде (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при 0°C. Реакционную смесь выливали в смесь водной раствора HCl (0,5 M, 3,6 мл) и EtOAc (20 мл) при 0°C при перемешивании. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (3 x 20 мл),сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, 1,03 ммоль, выход 97%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующем шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 408,0 $[M-изобутен+H]^+$.

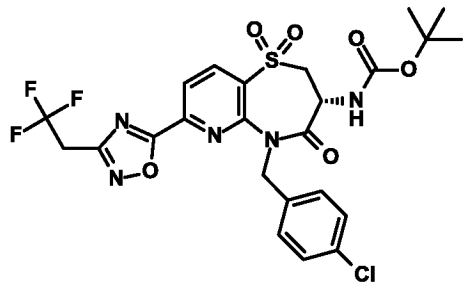
Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]тиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]тиазепин-7-карбоновой кислоты (220,0 мг, 0,470 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляли КДИ (84,58 мг, 0,520 ммоль, 1,1 экв.) при 25°C. После того, как смесь перемешивали в течение 1 ч. при 25°C, в нее добавляли раствор 3,3,3-трифтор-N'-гидрокси-пропанамидина (CAS 1016726-53-6) (0,3 M в ДМФ, 8,4 мл, 2,52 ммоль, 5,31 экв.). Затем смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. После того, как смесь охлаждали до к.т., ее

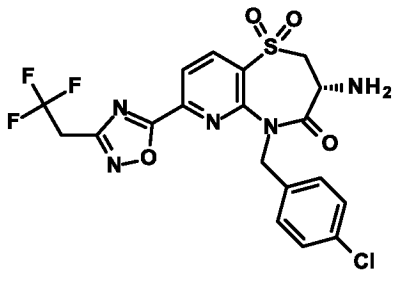
разбавляли EtOAc (20 мл), затем промывали солевым раствором (3 x 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный оставшийся продукт (300 мг) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 5:1 - 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (68 мг, 0,120 ммоль, выход 22%) в виде светло-коричневой резины. МС (ЭРИ): 514,0 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг е) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]тиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]тиазепин-3-ил]карбамата (68,0 мг, 0,120 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (55 мг, 0,090 ммоль, выход 67%). МС (ЭРИ): 546 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг ж) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]тиазепин-4-он*

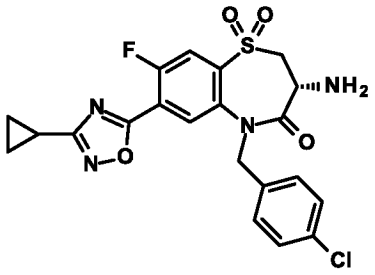


Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]тиазепин-3-ил]карбамата (55,0 мг, 0,090

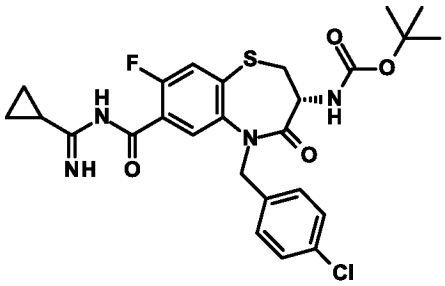
ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества (15,1 мг, 0,030 ммоль, выход 32%). МС (ЭРИ): 502,0 $[M+H]^+$.

Пример 40

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

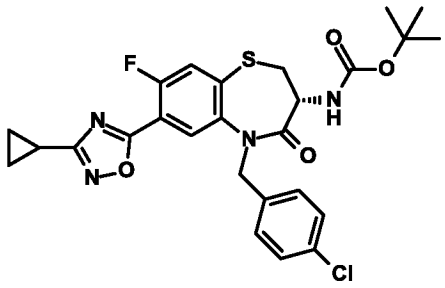


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(циклопропанкарбоксимидоилкарбамоил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



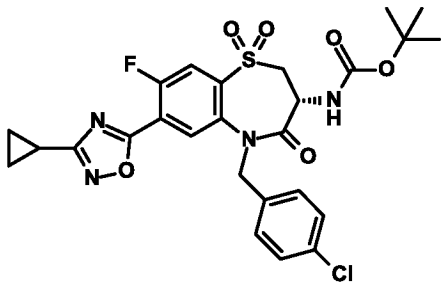
(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновую кислоту (CAS 2002449-40-1) (50 мг, 104 мкмоль, экв.: 1) объединяли с циклопропанкарбоксимидамид гидрохлоридом (12,5 мг, 104 мкмоль, экв.: 1), HBTU (43,4 мг, 114 мкмоль, экв.: 1,1) и ДИПЭА (53,7 мг, 72,6 мкл, 416 мкмоль, экв.: 4) в ДМФ (500 мкл). Реакцию перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением коричневого масла (73 мг), содержащего указанное в заголовке соединение. МС (ЭРИ): 547,3 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



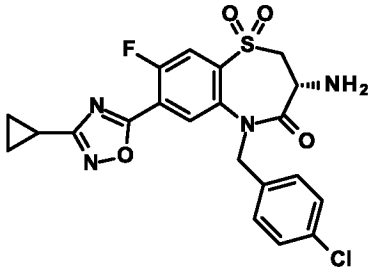
NBS (27,3 мг, 154 мкмоль, экв.: 1,2) и ДБУ (23,4 мг, 23,1 мкл, 154 мкмоль, экв.: 1,2) добавляли к раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(циклопропанкарбоксимидоилкарбамоил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (70 мг, 128 мкмоль, экв.: 1) в EtOAc (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане), получая указанное в заголовке соединение (37 мг, 67,9 мкмоль, выход 53%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 489,2 [М-изобутен+Н]$^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



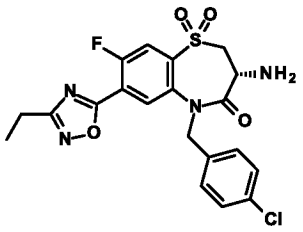
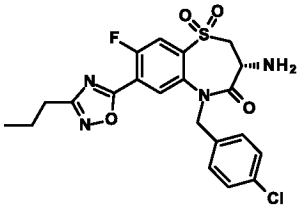
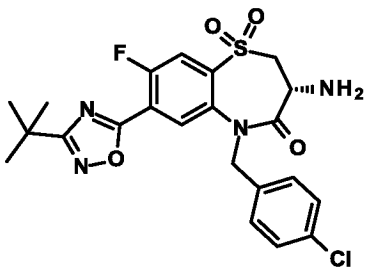
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (35 мг, 64,2 мкмоль, экв.: 1) по аналогии с общей процедурой **5** с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 57,2 мкмоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 521,2 [М-изобутен+Н]$^+$.

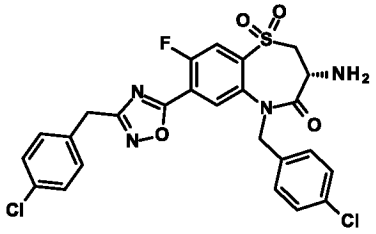
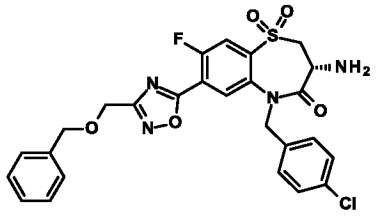
Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (30 мг, 52 мкмоль, экв.: 1) по аналогии с общей процедурой **6a** с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 50,6 мкмоль, выход 97%) в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 477,1 $[M+H]^+$.

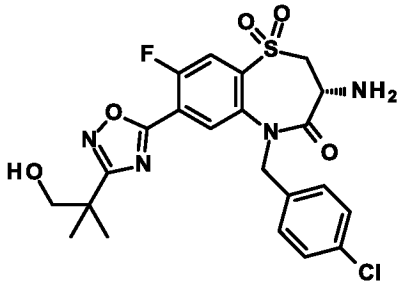
Примеры 41-45 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 40, с использованием соответствующих амидиновых структурных элементов.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
41		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	Пропанамидин;гидрохлорид (CAS 3599-89-1)	465,2 $[M+H]^+$
42		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	Бутанамидин;гидрохлорид (CAS 3020-81-3)	479,3 $[M+H]^+$
43		(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	2,2-диметилпропанамидин;гидрохлорид (CAS 18202-73-8)	493,2 $[M+H]^+$

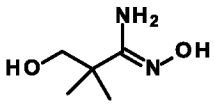
44		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[3-[(4-хлорфенил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	2-(4-хлорфенил)ацетамидин;гидрохлорид (CAS 6487-93-0)	561,2 [M+H]⁺
45		(3R)-3-амино-7-[3-(бензилоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	2-Бензилоксиацетамидин;гидрохлорид (CAS 22018-43-5)	557,3 [M+H]⁺

Пример 46

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

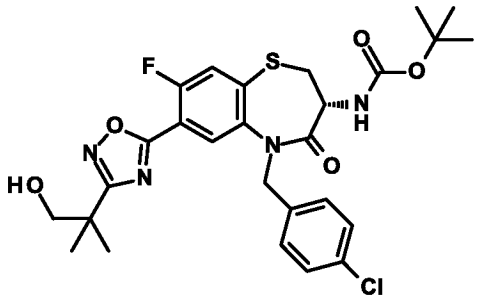


Шаг а) *N',3-дигидрокси-2,2-диметилпропанамидин*



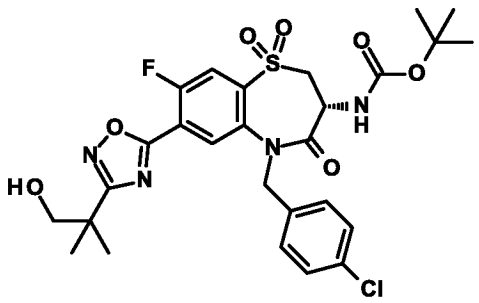
3-гидрокси-2,2-диметилпропионитрил (50 мг, 0,504 ммоль) объединяли с гидроксиламином гидрохлоридом (175 мг, 2,5 ммоль, 5 экв.) и Et_3N (306 мг, 421 мкл, 3,0 ммоль, 6 экв.) в ТГФ (0,5 мл). Реакцию нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Добавляли EtOAc и реакцию экстрагировали водн. насыщ. $NaHCO_3$. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали, получая неочищенное указанное в заголовке соединение (27 мг, выход 40%) в виде бесцветного масла.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



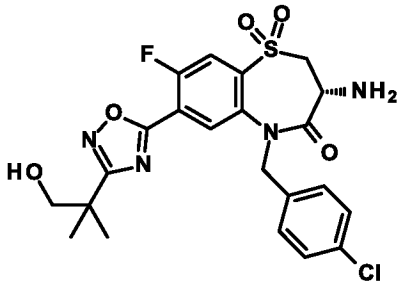
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **10б** из 3-гидрокси-2,2-диметилпропангидроксамовой кислоты (27 мг, 0,204 ммоль) и (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-4-кето-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (98,2 мг, 0,204 ммоль) после колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:EtOAc = 1:0 - 1:1) в виде белого твердого вещества (22 мг, выход 18%). МС (ЭРИ): 521,3 [М-изобутен+Н]$^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (22 мг, 0,037 ммоль) после колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:EtOAc = 1:0 - 1:1) в виде белого твердого вещества (14 мг, выход 61%). МС (ЭРИ): 553,2 [М-изобутен+Н]$^+$.

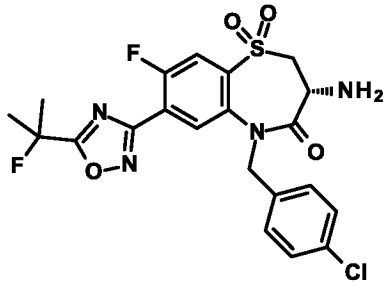
Шаг г) *рац-(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



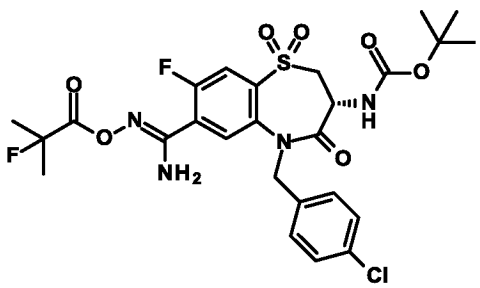
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (14 мг, 0,023 ммоль) в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли (12 мг, выход 95%). МС (ЭРИ): 509,2 $[M+H]^+$.

Пример 47

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-фтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

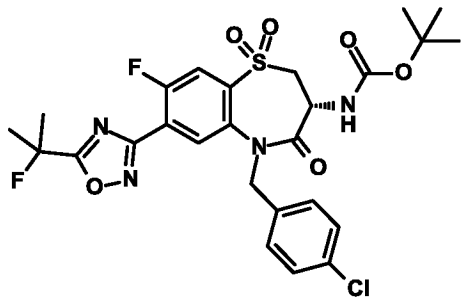


Шаг а) *[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 2-фтор-2-метилпропаноат*



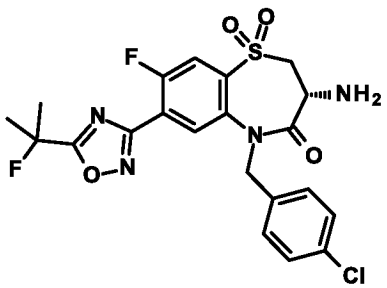
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **10в** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (130 мг, 0,32 ммоль) и 2-фторизомасляной кислоты (68,5 мг, 0,65 ммоль, 2 экв.) в виде желтого масла (70 мг, 0,14 ммоль, выход 25%). МС (ЭРИ): 636,9 $[M+Na]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-фтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **11а** из [[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино] 2-фтор-2-метилпропаноата (70 мг, 0,11 ммоль) в виде желтого масла (60 мг, 0,10 ммоль, выход 37%). МС (ЭРИ): 618,9 $[M+Na]^+$.

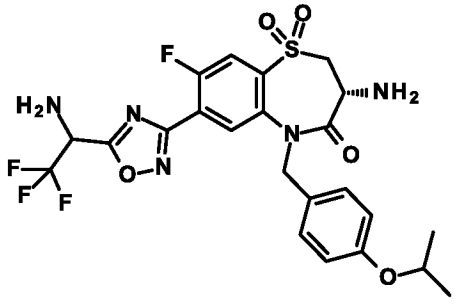
Шаг в) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-фтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



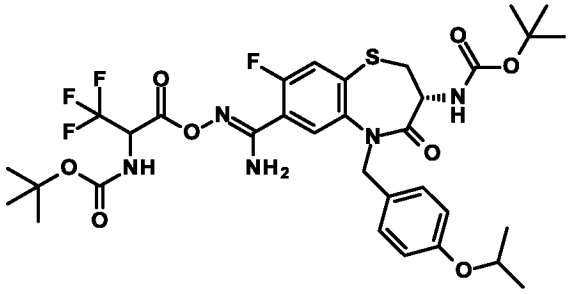
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-фтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (60 мг, 0,10 ммоль) после преп-ВЭЖХ (HCl) в виде оранжевого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (11,9 мг, 0,02 ммоль, выход 21%). МС (ЭРИ): 496,8 $[M+H]^+$.

Пример 48

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

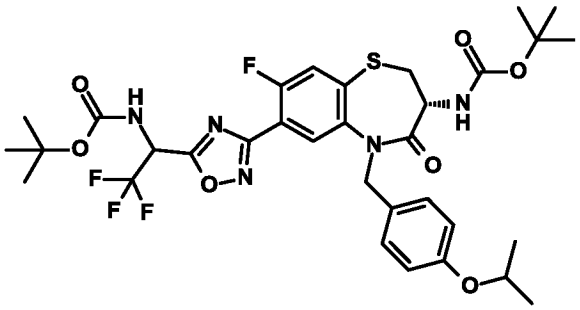


Шаг а) *[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифторпропаноат*



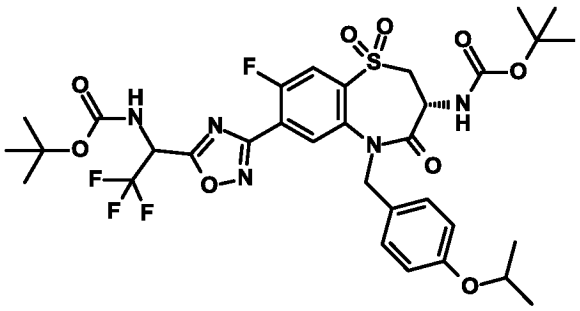
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **10a** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (350 мг, 0,67 ммоль) и 2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифторпропановой кислоты (229 мг, 0,94 ммоль, 1,4 экв.) после преп-ВЭЖХ в виде желтого масла (200 мг, 0,27 ммоль, выход 37%). МС (ЭРИ): 688,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[1-(трет-бутоксикарбониламино)-2,2,2-трифторэтил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



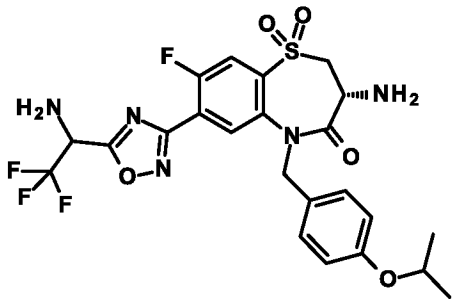
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **11a** из [[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино] 2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифторпропаноата (50 мг, 0,07 ммоль) после преп-ТСХ (ПЭ:ЭА = 3:1) в виде белого твердого вещества (70 мг, 0,10 ммоль, выход 129%). МС (ЭРИ): 726,4 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[1-(трет-бутоксикарбониламино)-2,2,2-трифторэтил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[1-(трет-бутоксикарбониламино)-2,2,2-трифторэтил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (60 мг, 0,08 ммоль) и получали результат после преп-ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1) в виде белого твердого вещества (60 мг, 0,08 ммоль, выход 87%). МС (ЭРИ): 780,2 $[M+Na]^+$.

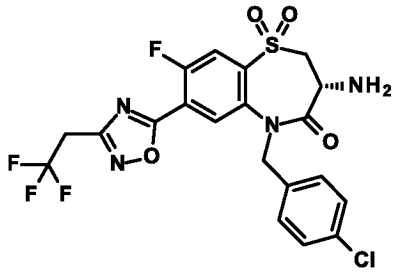
Шаг г) *(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



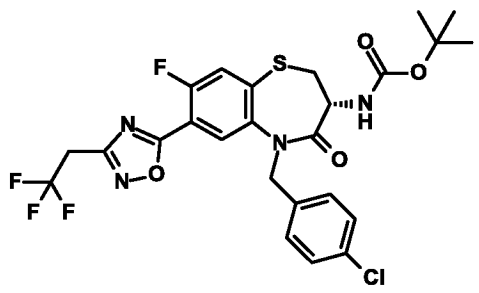
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[1-(трет-бутоксикарбониламино)-2,2,2-трифторэтил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (54 мг, 0,07 ммоль) и получали результат после преп-ВЭЖХ в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли (12,5 мг, 0,020 ммоль, выход 27%). МС (ЭРИ): 558,1 $[M+H]^+$.

Пример 49

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он



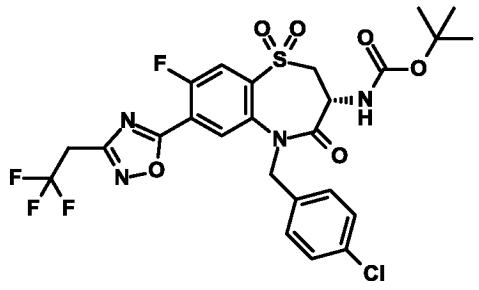
Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновую кислоту (200 мг, 416 мкмоль, экв.: 1) объединяли с (Z)-3,3,3-трифтор-N'-гидроксипропанимидамид (59,1 мг,

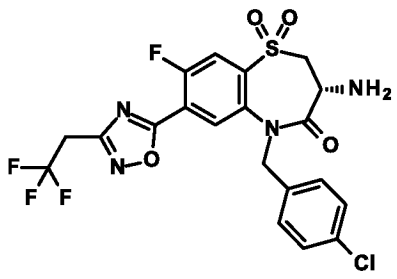
416 мкмоль, экв.: 1), HATU (174 мг, 457 мкмоль, экв.: 1,1) и ДИПЭА (107 мг, 145 мкл, 832 мкмоль, экв.: 2) в ТГФ (4 мл) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 2 ч. для образования промежуточного соединения трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[[(Z)-N-гидрокси-C-(2,2,2-трифторэтил)карбонимидоил]карбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата. Добавляли реактив Берджесса (495 мг, 2,08 ммоль, экв: 5), реакцию нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в гептане), получая указанное в заголовке соединение (85 мг, 89,8 мкмоль, выход 22%) в виде желтого масла. МС (ЭРИ): 531,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



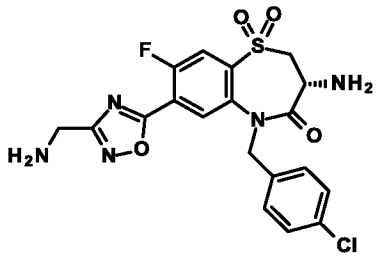
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (85 мг, 89,8 мкмоль, экв.: 1) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (84 мг, 89,6 мкмоль, выход 100%). МС (ЭРИ): 563,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг в) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



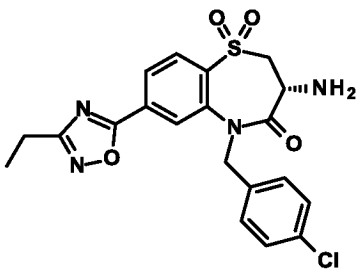
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (80 мг, 85,3 мкмоль, экв.: 1) по аналогии с общей процедурой **6a** и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (43 мг, 82,9 мкмоль, выход 97%). МС (ЭРИ): 519,1 $[M+H]^+$.

Пример 50 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 49, с использованием соответствующего имидамидного структурного элемента.

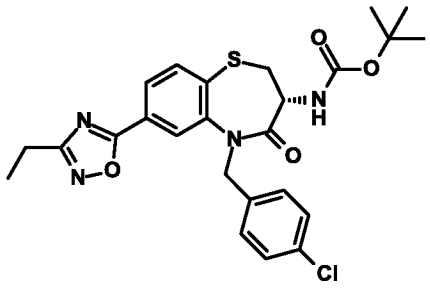
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
50		(3R)-3-амино-7-[3-(аминометил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	трет-Бутил N-[(2Z)-2-амино-2-гидроксиимино-этил]карбамат (CAS 479079-15-7)	466,0740 $[M+H]^+$

Пример 51

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

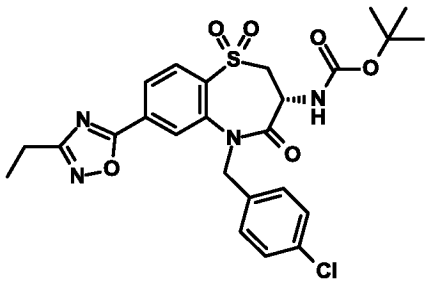


Шаг a) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновую кислоту (CAS 2002449-61-6) (50 мг, 108 мкмоль, экв.: 1) объединяли с пропионимидамидом гидрохлоридом (11,7 мг, 108 мкмоль, экв.: 1), HBTU (45,1 мг, 119 мкмоль, экв.: 1,1) и ДИПЭА (55,8 мг, 75,5 мкл, 432 мкмоль, экв.: 4) в ДМФ (500 мкл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-7-(пропанимидоилкарбамоил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат в виде оранжевого масла. Этот материал растворяли в EtOAc (1 мл). NBS (23,1 мг, 130 мкмоль, экв.: 1,2) и ДБУ (19,7 мг, 19,5 мкл, 130 мкмоль, экв.: 1,2) добавляли последовательно и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане), получая указанное в заголовке соединение (30 мг, 56,5 мкмоль, выход 52%) в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 459,2 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

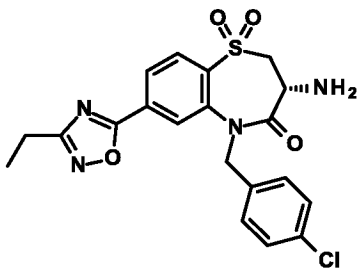
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-

бензотиазепин-3-ил]карбамата (30 мг, 58,2 мкмоль, экв.: 1) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (13 мг, 23,3 мкмоль, выход 40%). МС (ЭРИ): 491,1 $[M-изобутен+H]^+$.

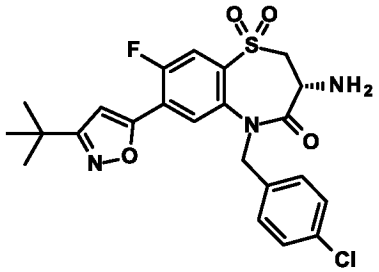
Шаг в) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



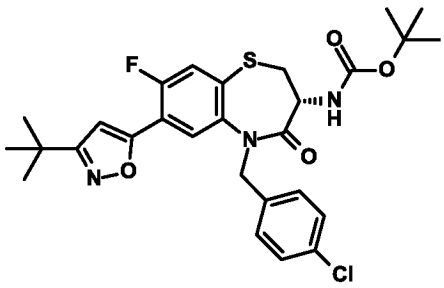
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (11 мг, 20,1 мкмоль, экв.: 1) по аналогии с общей процедурой **6a** и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (7 мг, 14,5 мкмоль, выход 72%). МС (ЭРИ): 447,2 $[M+H]^+$.

Пример 52

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

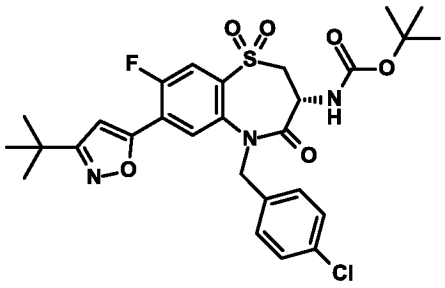


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



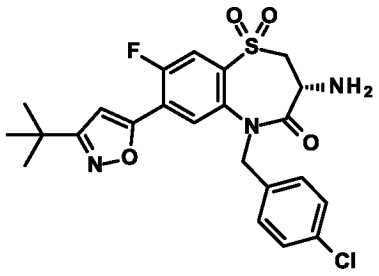
трет-бутил-N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-этинил-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (пример 6, шаг д) (100 мг, 217 мкмоль, экв.: 1) растворяли в ДХМ (3 мл) и бесцветный раствор охлаждали до 0°C. Добавляли последовательно (1E)-2,2-диметилпропаналь оксим (35,1 мг, 40,8 мкл, 347 мкмоль, экв.: 1,6), NEt_3 (439 мг, 605 мкл, 4,34 ммоль, экв.: 20) и гипохлорит натрия 12% в воде (2,02 г, 1,67 мл, 3,25 ммоль, экв.: 15). Реакцию нагревали до 30°C и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали. Добавляли EtOAc и промывали смесь насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в гептане), получая указанное в заголовке соединение (103 мг, 153 мкмоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 504,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 179 мкмоль, экв.: 1) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (64 мг, 94 мкмоль, выход 53%). МС (ЭРИ): 536,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

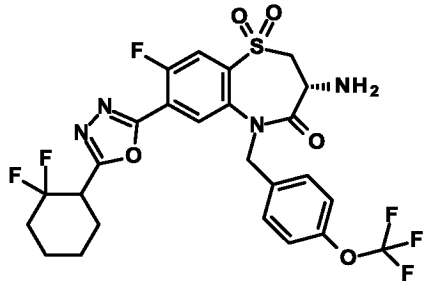
Шаг в) *(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



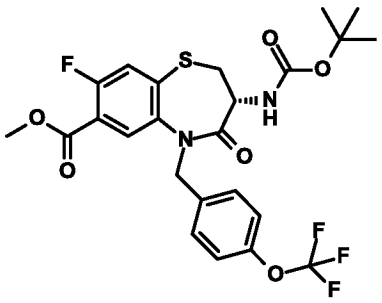
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (60 мг, 101 мкмоль, экв.: 1) по аналогии с общей процедурой **6a** и получали результат в виде белого твердого вещества (21 мг, 42,7 мкмоль, выход 42%). МС (ЭРИ): 492,1 $[M+H]^+$.

Пример 53

(3R)-3-амино-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он



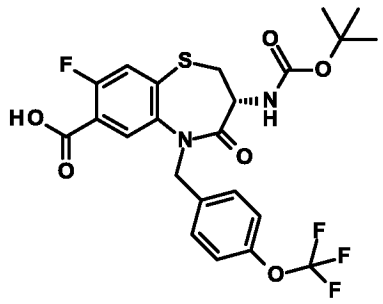
Шаг a) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



К раствору метил (R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-фтор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]тиазепин-7-карбоксилат (1,24 г, 3,35 ммоль, экв.: 1) (CAS: 2002449-38-7) в ДМСО (15 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензол (1,28 г, 803 мкл, 5,02 ммоль, экв.: 1,5), карбонат калия (1,39 г, 10 ммоль, экв.: 3) и йодид калия (278 мг, 1,67 ммоль, экв.: 0,5) и

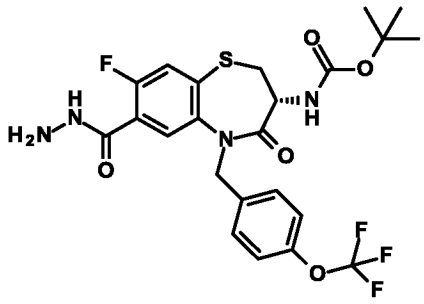
реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% EtOAc в гептане), получая указанное в заголовке соединение (1,535 г, 2,26 мкмоль, выход 68%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 489,0 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



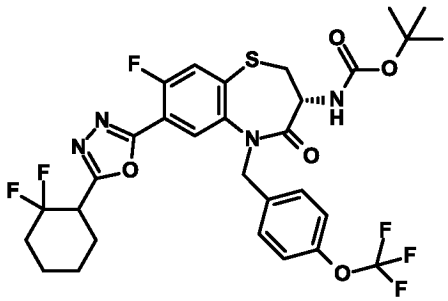
Метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат (1,535 г, 2,82 ммоль, экв.: 1) растворяли в смеси ТГФ (28 мл), MeOH (4 мл) и воде (8 мл). Добавляли гидроксид лития (135 мг, 5,64 ммоль, экв.: 2) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали водным раствором 1M HCl и солевым раствором. Органический слой высушивали сульфатом магния. После фильтрации растворитель выпаривали, получая неочищенное указанное в заголовке соединение (1,53 г, 2,81 ммоль, выход 99%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 529,1 $[M-H]^-$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



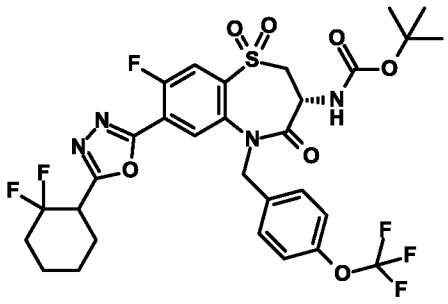
Смесь (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (250 мг, 471 мкмоль, экв.: 1) и КДИ (99,3 мг, 613 ммоль, экв.: 1,3) в ТГФ (3 мл) перемешивали в течение 30 мин. при к.т., а затем добавляли раствор гидразингидрата (70,8 мг, 68,6 мкл, 1,41 ммоль, экв.: 3) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0% - 50% EtOAc в гептане), получая указанное в заголовке соединение (167 мг, 307 мкмоль, выход 65%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ЭРИ): 489,0 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



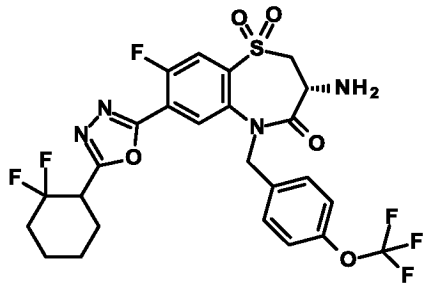
Смесь трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (50 мг, 91,8 мкмоль, экв.: 1), 2,2-дифторциклогексан-1-карбоновой кислоты (16,6 мг, 101 мкмоль, экв: 1,1) в ТГФ (1 мл), HATU (38,4 мг, 101 мкмоль, экв.: 1,1) и ДИПЭА (23,7 мг, 32,1 мкл, 184 мкмоль, экв.: 2) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли реактив Берджесса (109 мг, 459 мкмоль, экв.: 5) и перемешивание продолжали при к.т. в течение ночи. Растворитель выпаривали и неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане), получая указанное в заголовке соединение (33 мг, 41,1 мкмоль, выход 45%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 617,0 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (33 мг, 49,1 мкмоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (18,3 мг, 22,1 мкмоль, выход 45%). МС (ЭРИ): 649,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

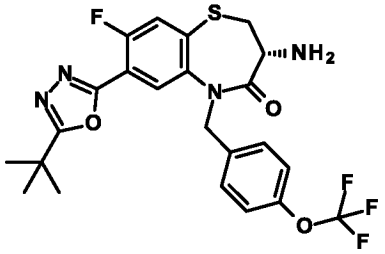
Шаг e) *(3R)-3-амино-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



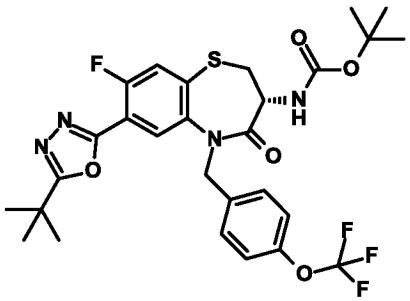
Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **6в** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (16 мг, 22,7 мкмоль, экв.: 1) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества, в виде производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола. (17,5 мг, 20,6 мкмоль, выход 91%). МС (ЭРИ): 605,4 $[M+H]^+$.

Пример 54

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-он

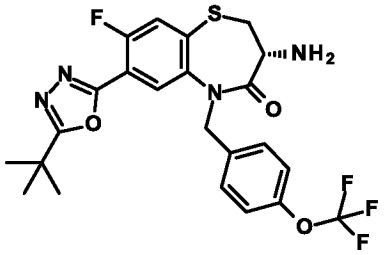


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с методикой, используемой в примере 53 шаге г) из (R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-фтор-4-оксо-5-(4-(трифторметокси)бензил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]тиазепин-7-карбоновой кислоты (50 мг, 94,3 мкмоль) и получали результат (45 мг, 73,7 мкмоль, выход 78%) в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 555,3 $[M-изобутен+H]^+$.

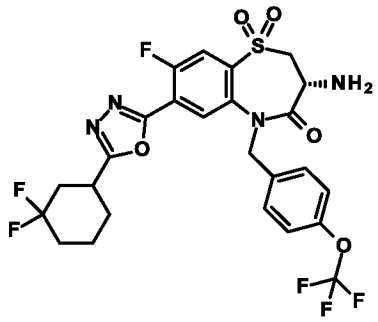
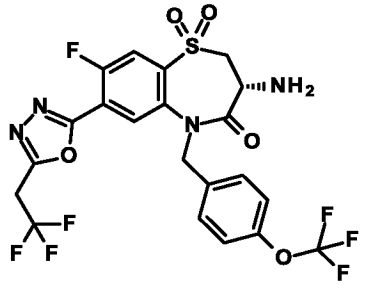
Шаг б) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-он*

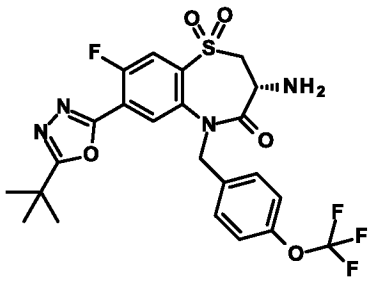
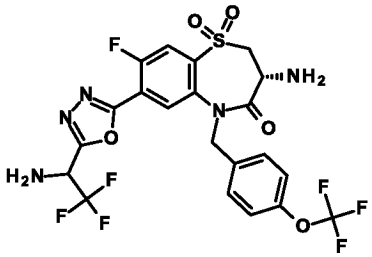
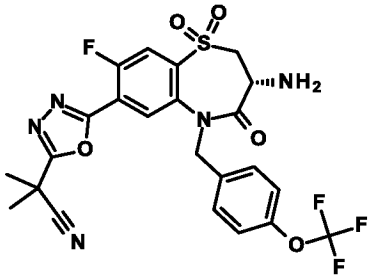


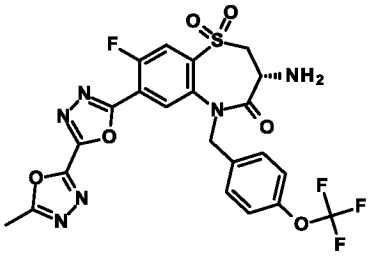
Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **6в** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (12 мг, 19,7 мкмоль) с дополнительными 500 мкл

HCl (4M в диоксане) и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (11 мг). МС (ЭРИ): 511,2 $[M+H]^+$.

Примеры 55-60 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 53, с использованием соответствующих карбоновых кислот.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурные элементы**	**МС, ЭРИ: м/з**
55		(3R)-3-амино-7-[5-(3,3-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (***)	3,3-Дифторциклогексан-1-карбоновая кислота (CAS 849669-20-1)	605,4 $[M+H]^+$
56		(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	3,3,3-Трифторпропионовая кислота (CAS 2516-99-6)	569,2 $[M+H]^+$

57		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	2,2-Диметилпропановая кислота (CAS 75-98-9)	543,2 [M+H]⁺
58		(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	2-(трет-Бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифторпропановая кислота (CAS 188030-43-5)	584,1 [M+H]⁺
59		(2-метил-2-[5-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропаннитрил	2-Циано-2-метилпропановая кислота (CAS 22426-	554,5 [M+H]⁺

		(*)	30-8)	
60		(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбонила хлорид (CAS 889131-28-6)	569,3 [M+H]$^+$

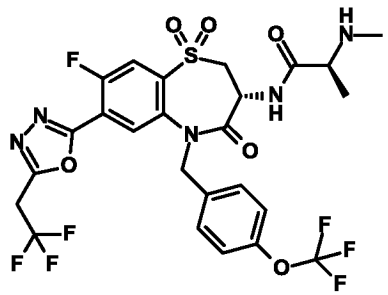
* в виде гидрохлоридной соли

** в виде производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

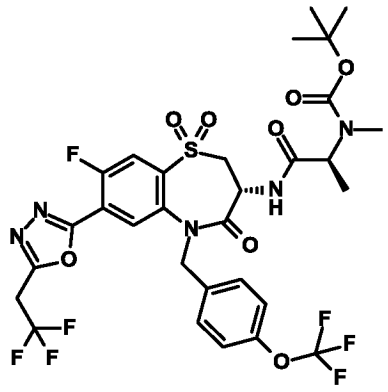
*** в виде гидрохлоридной соли и производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

Пример 61

(2S)-N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)пропанамид

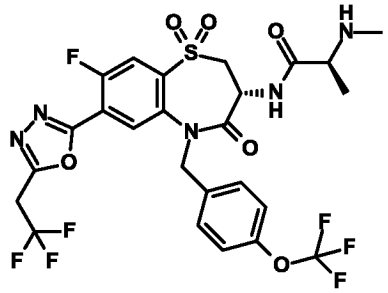


Шаг а) *трет-бутил N-[(1S)-2-[[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-N-метилкарбамат*



К раствору (R)-3-амино-8-фтор-7-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(4-(трифторметокси)бензил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]тиазепин-4(5H)-она, 1,1-диоксид гидрохлорида (пример 56) (20 мг, 33,1 мкмоль, экв.: 1) в ДМФ (200 мкл) добавляли N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-L-аланин (10,1 мг, 49,6 мкмоль, экв.: 1,5), HATU (37,7 мг, 99,2 мкмоль, экв.: 3) и ДИПЭА (17,1 мг, 23,1 мкл, 132 мкмоль, экв.: 4) и полученный желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Растворитель выпаривали и остальной остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане), получая указанное в заголовке соединение (16,5 мг, 21,9 мкмоль, выход 66,2%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 752,3 $[M-H]^-$.

Шаг б) *2S)-N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)пропанамид*

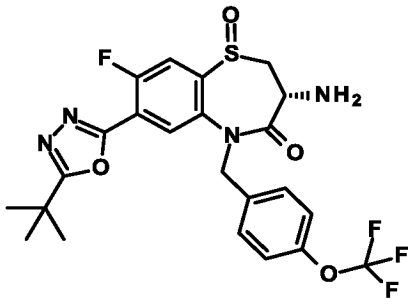


Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с методикой **6в** из трет-бутил N-[(1S)-2-[[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-

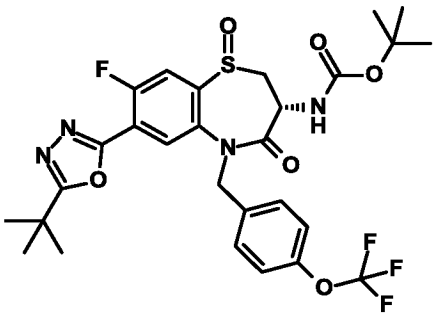
бензотиазепин-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-N-метилкарбамата (16 мг, 21,2 мкмоль) с дополнительными 4 каплями HCl (4M в диоксане) и получали результат в виде грязно-белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли и производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (17 мг, 19,8 мкмоль, выход 93%). МС (ЭРИ): 654,5 $[M+H]^+$.

Пример 62

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он (Эпимеры 1:1)



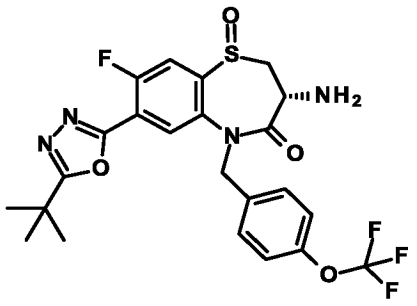
Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (Эпимер А) и трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (Эпимер В)*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли m-CPBA (16,6 мг, 0,08 ммоль, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч., гасили насыщ. водным Na_2SO_3 (5 мл), экстрагировали ДХМ (10 мл), промывали с помощью H_2O (5 мл), солевого раствора (5 мл), высушивали над

Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:ПЭ = 9:1 - 1:4) с получением указанного в заголовке соединения, эпимера A (32 мг, 0,05 ммоль, выход 24%) и эпимера B (35 мг, 0,06 ммоль, выход 27%) в виде светло-желтой резины. МС (ЭРИ): 571,1 [M-изобутен+H]$^+$.

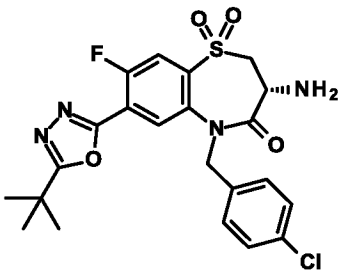
Шаг б) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он (Эпимеры 1:1)*



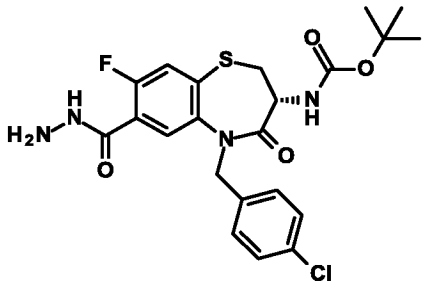
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с методикой **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,16 ммоль) и получали результат после преп-ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (35 мг, 0,070 ммоль, выход 41%). МС (ЭРИ): 527,1 [M+H]$^+$.

Пример 63

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

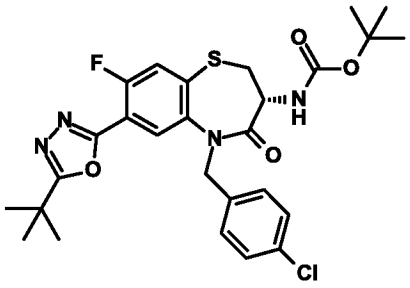


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



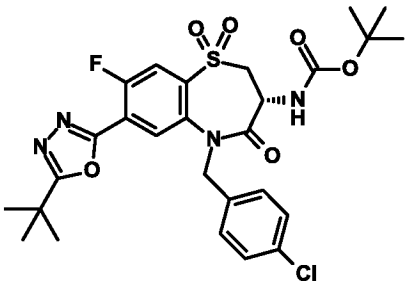
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с методикой, используемой в примере 53 шаге в), из (R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]тиазепин-7-карбоновой кислоты (CAS:2002449-40-1) (284 мг, 467 мкмоль, экв.) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (306 мг, 402 мкмоль, выход 86%). МС (ЭРИ): 439,1 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



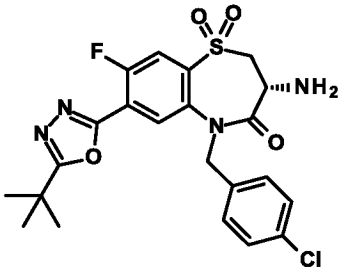
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с методикой, используемой в примере 53 шаге г), из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (250 мг, 505 мкмоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (158 мг, 268 мкмоль, выход 53%). МС (ЭРИ): 505,1 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (176 мг, 314 мкмоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (80 мг, 135 мкмоль, выход 43%). МС (ЭРИ): 537,1 $[M\text{-изобутенH}]^+$.

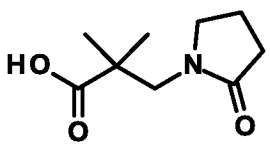
Шаг г) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



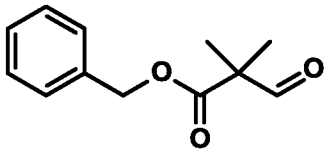
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с методикой, используемой в **6a** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (133 мг, 224 мкмоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (88 мг, 170 мкмоль, выход 76%). МС (ЭРИ): 493,97 $[M+H]^+$.

Исходный материал для примера 64

2,2-Диметил-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропановая кислота

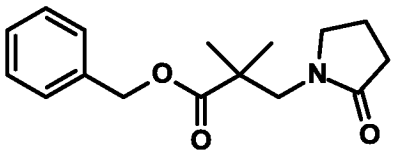


Шаг а) *бензил 2,2-диметил-3-оксопропаноат*



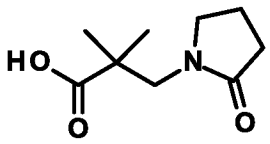
К раствору оксалилдихлорида (0,25 мл, 2,9 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (12 мл) добавляли по каплям ДМСО (0,27 мл, 3,87 ммоль, 1,6 экв.) с перемешиванием при -78°C в течение 5 мин. в атмосфере азота N_2. После перемешивания в течение 10 минут при -78°C, к смеси по каплям добавляли раствор бензил 3-гидрокси-2,2-диметилпропаноата (500 мг, 2,4 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (9 мл), в течение 15 мин. поддерживая температуру ниже -65°C. После перемешивания в течение 40 мин. при -78°C, в смесь по каплям добавляли NEt_3 (0,95 мл, 6,79 ммоль, 2,83 экв.) в течении 10 мин. при температуре ниже -65°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин., затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали солевым раствором (50 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 1:0 - 3:2) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,45 ммоль, выход 52%) в виде бесцветного масла. МС (ЭРИ): 229,1 $[M+Na]^+$.

Шаг б) *бензил 2,2-диметил-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропаноат*



К раствору бензил 2,2-диметил-3-оксопропаноата (400 мг, 1,94 ммоль) в ДХЭ (16 мл) добавляли 4-аминомасляную кислоту (0,31 мл, 3,1 ммоль, 1,6 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (739 мг, 3,49 ммоль, 1,8 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь гасили водой (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (15 x 2) , объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл x 2), концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=15:1 - 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 1,0 ммоль, выход 48%) в виде бесцветного масла. МС (ЭРИ): 276,2 $[M+H]^+$.

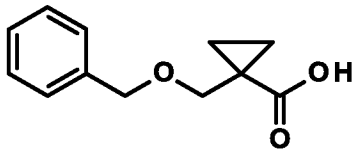
Шаг в*) 2,2-диметил-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропановая кислота*



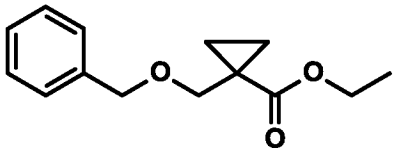
К раствору бензил 2,2-диметил-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропаноат (180 мг, 0,65 ммоль,) в метаноле (6 мл) добавляли Pd/C (69,5 мг, 0,07 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. После 3-кратной дегазации смеси баллоном H_2 ее перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,49 ммоль, выход 74%) в виде серого твердого вещества, которое использовали в неочищенном виде на следующем шаге. МС (ЭРИ): 186,0 $[M+H]^+$.

Исходный материал для примера 65

1-(Бензилоксиметил)циклопропанкарбоновая кислота

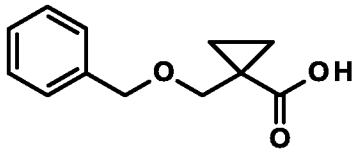


Шаг а) *этил 1-(бензилоксиметил)циклопропанкарбоксилат*



К раствору этилового эфира 1-гидроксиметилциклопропанкарбоновой кислоты (1500 мг, 10,4 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли NaH (499 мг, 12,5 ммоль, 1,2 экв.) при 0-10°C в атмосфере N_2. После перемешивания при 25°C в течение 0,5 ч. добавляли бензилбромид (1,48 мл, 12,5 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (5 мл) при 0-10°C в атмосфере N_2. Реакцию перемешивали при к.т. в течение 12 ч., гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = 100:1) с получением указанного в заголовке соединения (1600 мг, 6,83 ммоль, выход 65%) в виде бесцветного масла. МС (ЭРИ): 235,1 $[M+H]^+$.

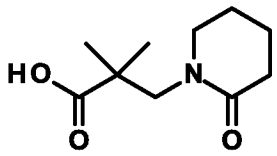
Шаг б) *1-(бензилоксиметил)циклопропанкарбоновая кислота*



К раствору этил 1-(бензилоксиметил)циклопропанкарбоксилата (700 мг, 2,99 ммоль) в ТГФ (7 мл), MeOH (3,5 мл) и воде (7 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (376 мг, 8,96 ммоль, 3 экв.) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч., концентрировали в вакууме и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл x 2). Водную фазу тщательно подкисляли 2 N водной HCl до pH = 3-4 и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1000 мг, 4,85 ммоль, выход 162%) в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 229,1 $[M+Na]^+$.

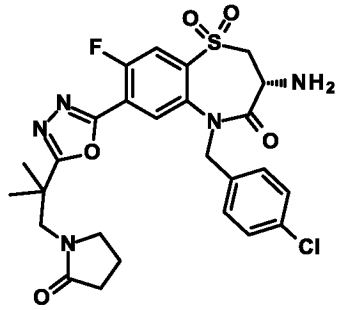
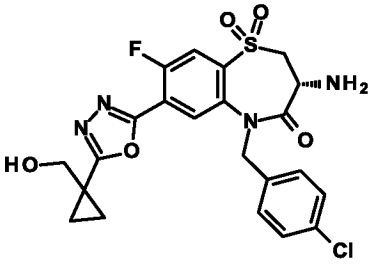
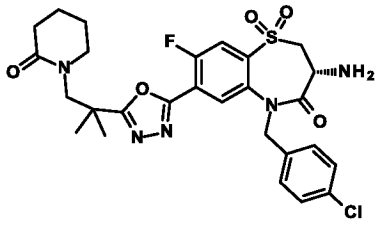
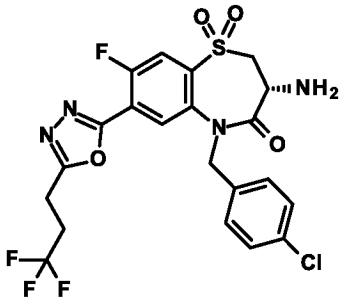
Исходный материал для примера 66

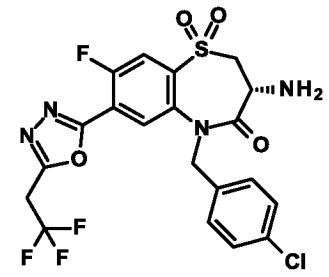
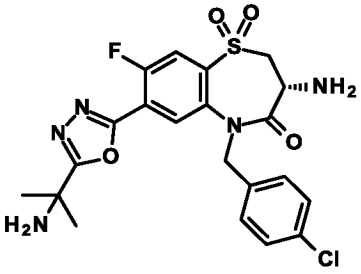
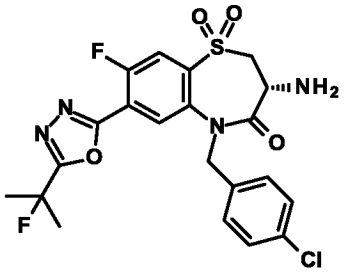
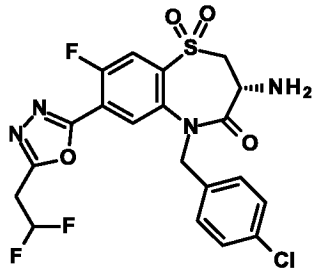
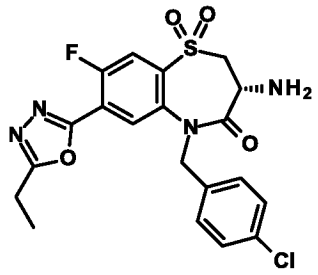
2,2-Диметил-3-(2-оксо-1-пиперидил)пропановая кислота

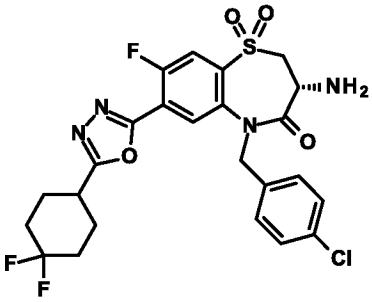
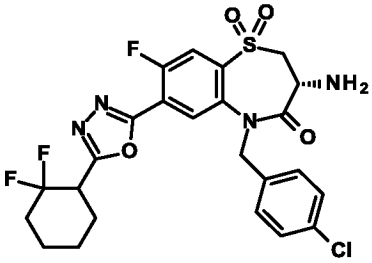
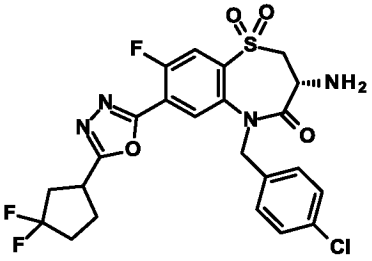
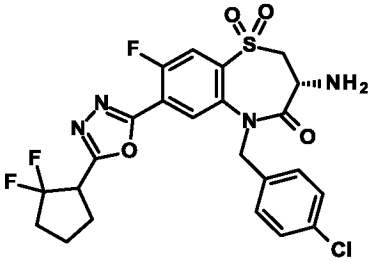


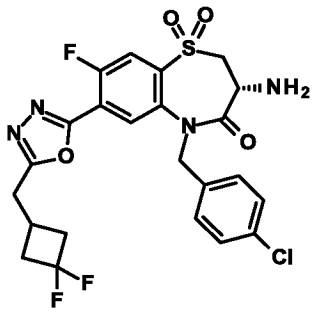
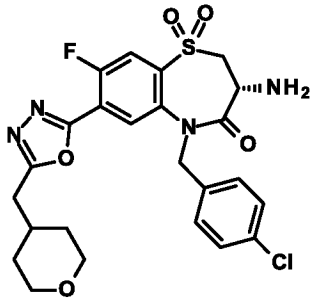
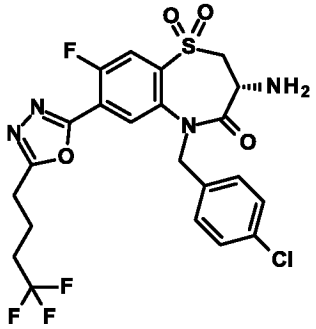
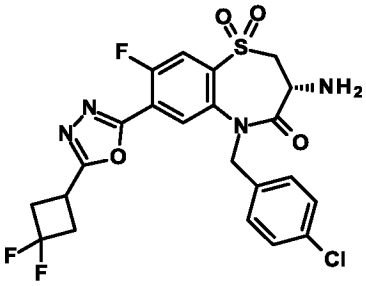
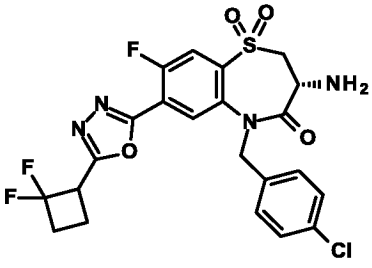
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с исходным материалом для примера 64 шага б и в) из бензил 2,2-диметил-3-оксопропаноата (400 мг, 1,94 ммоль) и 5-аминовалериановой кислоты (0,35 мл, 3,1 ммоль, 1,6 экв.) и получали результат в виде серого твердого вещества. МС (ЭРИ): 200,0,$[M-изобутен+H]^+$.

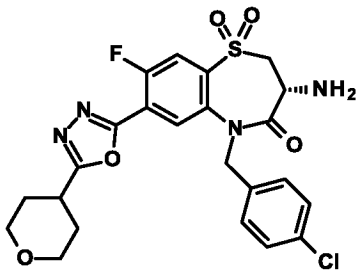
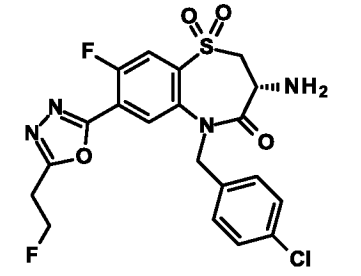
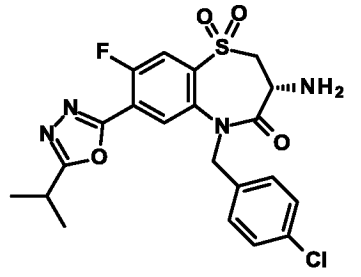
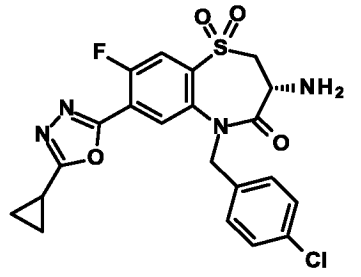
Примеры 64-122 и промежуточное соединение 120 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 63, с использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

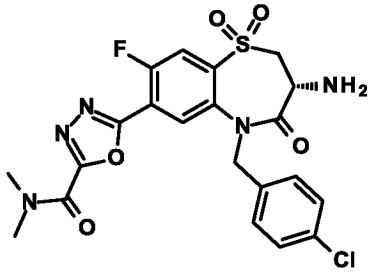
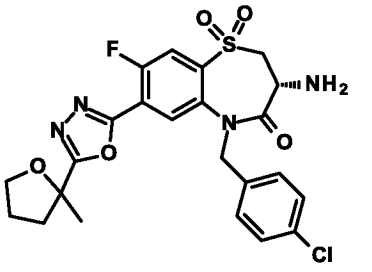
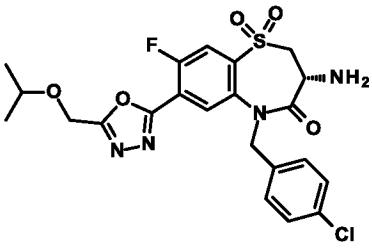
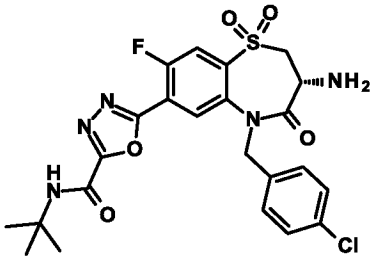
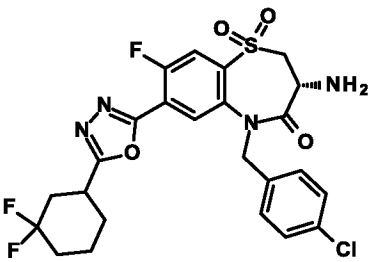
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент, общие мето-дики**	**МС, ЭРИ: м/з**
64		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*****)	2,2-Диметил-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропановая кислота **7а, 8а, 5, 6б**	576,3 [M+H]$^+$
65		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*****)	1-(Бензилоксиметил)циклопропан карбоновая кислота, **7а, 8а, дебензилирование, 5, 6д**	507,2 [M+H]$^+$
66		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(2-оксо-1-пиперидил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2,2-Диметил-3-(2-оксо-1-пиперидил)пропановая кислота **7а, 8б, 5, 6б**	590,4 [M+H]$^+$
67		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(3,3,3-трифторпропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	4,4,4 Трифторомасляная кислота (CAS 406-93-9) **7а, 8а, 5, 6б**	533,2 [M+H]$^+$

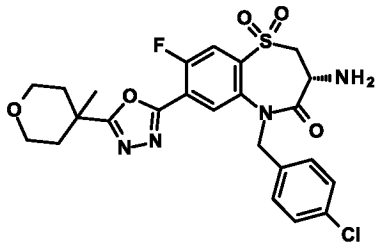
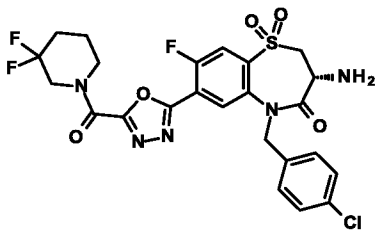
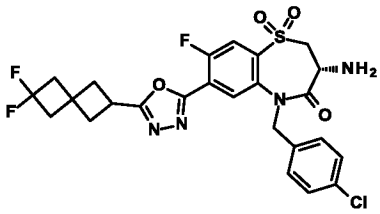
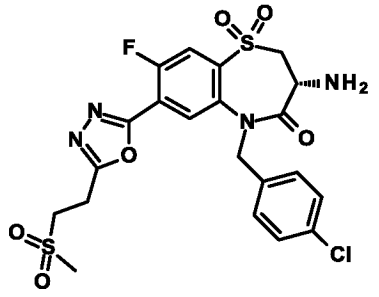
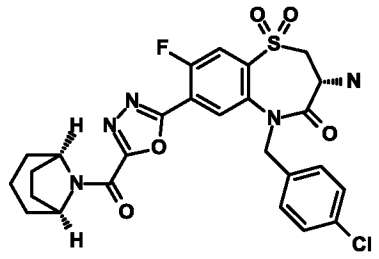
68		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	3,3,3-Трифторпропионовая кислота (CAS 2516-99-6) **7а, 8а, 5, 6б**	519,2 [M+H]⁺
69		(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	Boc-2-Аминоизомасляная кислота (CAS 30992-29-1) **7а, 8а, 5, 6б**	494,1 [M+H]⁺
70		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-фтор-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (****)	2-Фтор-2-метилпропановая кислота (CAS 63812-15-7) **7а, 8а, 5, 6б**	497,1 [M+H]⁺
71		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	3,3-Дифторпропановая кислота (CAS 155142-69-1) **7а, 8а, 5, 6б**	500,9 [M+H]⁺
72		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	Пропановая кислота (CAS 79-09-4) **7а, 8а, 5, 6б**	565,2 [M+H]⁺

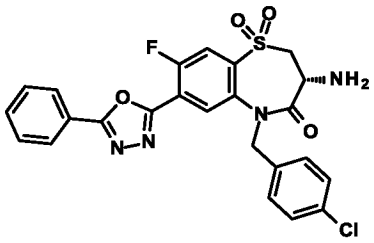
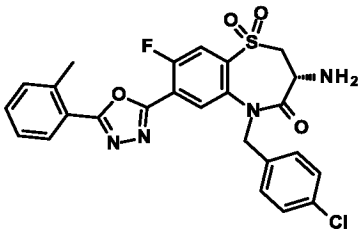
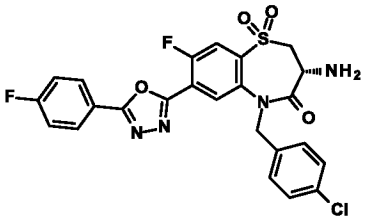
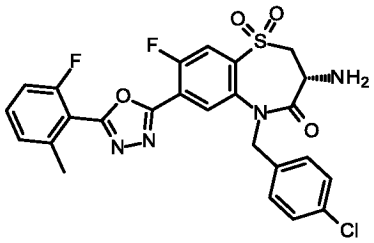
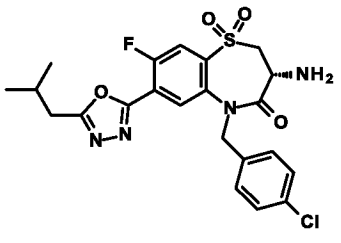
73		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	4,4-Дифторциклогексан-1-карбоновая кислота (CAS 122665-97-8) **7а, 8а, 5, 6б**	555,1 [M+H]$^+$
74		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	2,2-Дифторциклогексан-1-карбоновая кислота (CAS 1461714-25-9) **7а, 8а, 5, 6б**	555,1 [M+H]$^+$
75		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	3,3-Дифторциклопентанкарбоновая кислота (CAS 1260897-05-9) **7а, 8а, 5, 6б**	541,1 [M+H]$^+$
76		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	2,2-Дифторциклопентан-1-карбоновая кислота (CAS 1378525-26-8) **7а, 8а, 5, 6б**	541,1 [M+H]$^+$

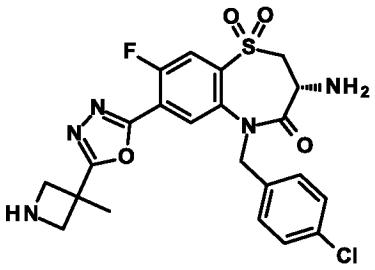
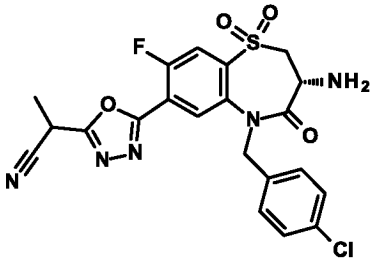
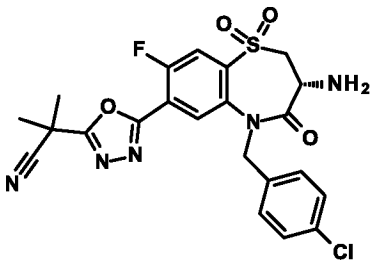
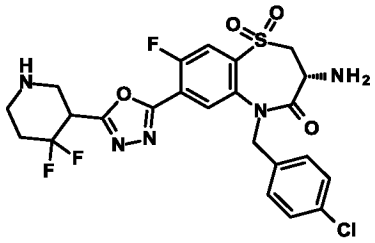
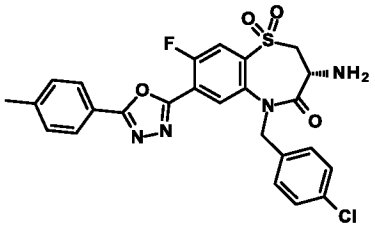
77		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-(3,3-Дифторциклобутил)уксусная кислота (CAS 1373503-48-0) **7а, 8а, 5, 6б**	541,1 [M+H]$^+$
78		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(тетрагидропиран-4-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	Тетрагидропиранил-4-уксусная кислота (CAS 85064-61-5) **7а, 8а, 5, 6б**	535,1 [M+H]$^+$
79		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(4,4,4-трифторбутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	5,5,5-Трифторпентановая кислота (CAS 407-62-5) **7а, 8а, 5, 6б**	547,2 [M+H]$^+$
80		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	3,3-Дифторциклобутанкарбоновая кислота (CAS 107496-54-8) **7а, 8а, 5, 6б**	527,1 [M+H]$^+$
81		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	2,2-Дифторциклобутан-1-карбоновая кислота (CAS 1150518-74-3) **7а, 8а, 5, 6б**	527,1 [M+H]$^+$

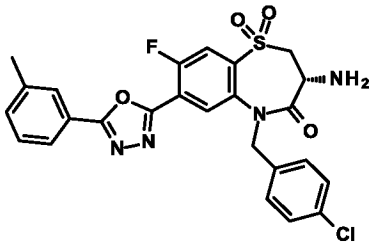
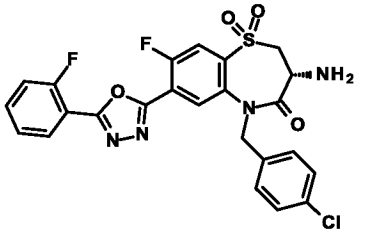
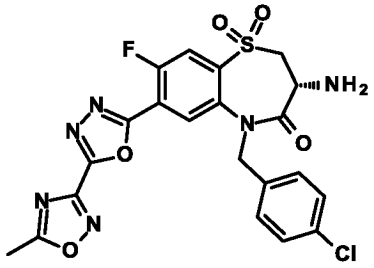
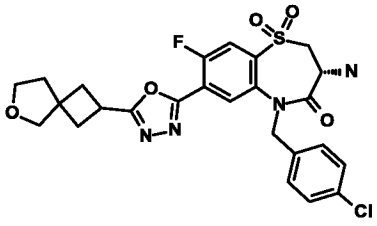
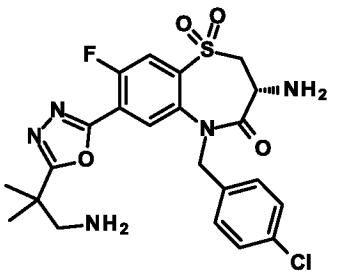
82		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(5-тетрагидропиран-4-ил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	Тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновая кислота (5337-03-1) **7а, 8а, 5, 6б**	521,1 [M+H]$^+$
83		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	3-фторпропановая кислота (CAS 461-56-3) **7а, 8а, 5, 6б**	483,1 [M+H]$^+$
84		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	Изомасляная кислота (CAS 79-31-2) **7а, 8а, 5, 6б**	479,1 [M+H]$^+$
85		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	Циклопропанкарбоновая кислота (CAS 1759-53-1) **7а, 8а, 5, 6б**	477,1 [M+H]$^+$
86	Да	(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропановая кислота (CAS 528602-18-8) **7а, 8а, 5, 6б**	509,0 [M+H]$^+$

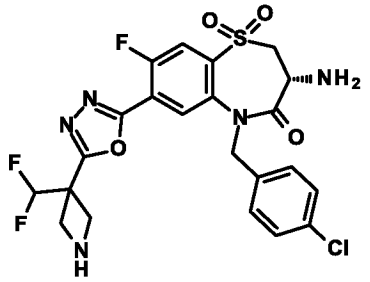
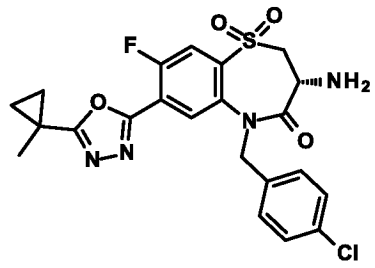
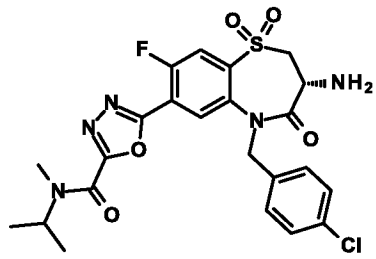
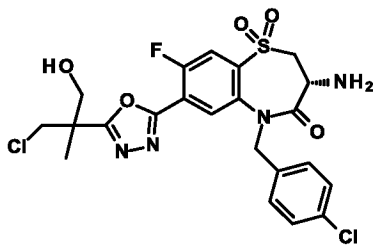
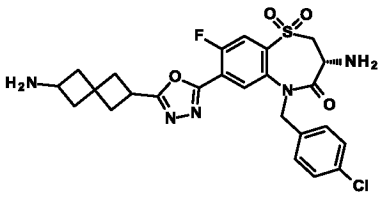
87		N,N-диметил-5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (*****)	N,N-диметилоксамовая кислота **7а, 8а, 5, 6б**	509,1 $[M+H]^+$
88		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-Метилтетрагидрофуран-2-карбоновая кислота **7а, 8а, 5, 6г**	521,2 $[M+H]^+$
89		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(изопропоксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*****)	2-Изопропоксиуксусная кислота **7а, 8а, 5, 6а**	509,2 $[M+H]^+$
90		N-трет-бутил-5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (*****)	2-(Трет-бутиламино)-2-оксоуксусная кислота **7а, 8а, 5, 6б**	536,4 $[M+H]^+$
91		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	3,3-Дифторциклогексан-1-карбоновая кислота **7а, 8а, 5, 6в**	555,1 $[M+H]^+$

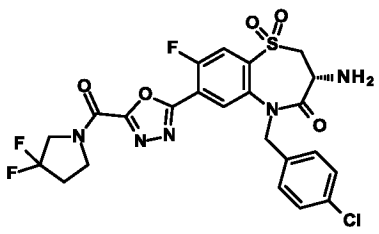
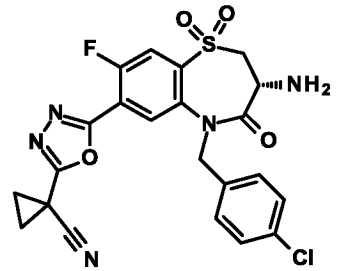
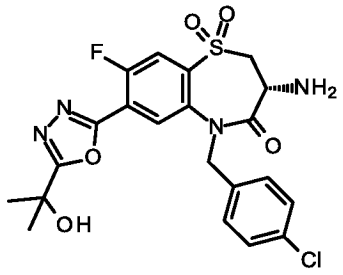
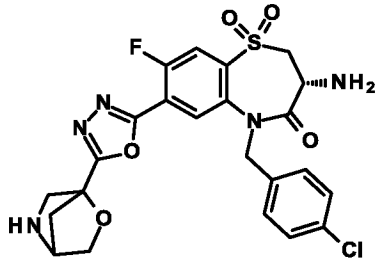
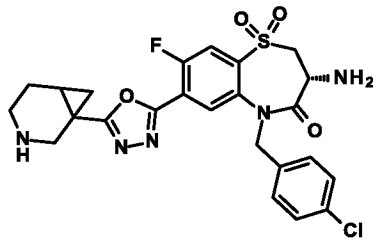
92		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (******)	4-Метил-тетрагидро-пиран-4-карбоновая кислота **7а, 8а, 5, 6б**	535,2 [M+H]$^+$
93		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*****)	2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)-2-оксоуксусная кислота **7а, 8а, 5, 6д**	584,0 [M+H]$^+$
94		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (***)	2,2-дифторспиро[3.3]гептан-6-карбоновая кислота **7а, 8а, 5, 6а**	567,2 [M+H]$^+$
95		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-метилсульфонилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	3-(Метилтио)пропановая кислота **7а, 8а, 5, 6а**	543,2 [M+H]$^+$
96		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*****)	2-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-оксоуксусная кислота **7а, 8а, 5, 6б**	574,1 [M+H]$^+$

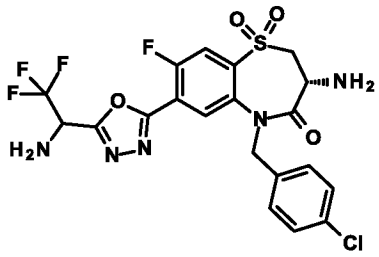
97		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*****)	Бензойная кислота **7а, 8а, 5, 6б**	513,0 [M+H]⁺
98		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(о-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*****)	о-Толуиловая кислота **7а, 8а, 5, 6б**	527,0 [M+H]⁺
99		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*****)	4-Фторбензойная кислота **7а, 8а, 5, 6б**	530,8 [M+H]⁺
100		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-фтор-6-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-Фтор-6-метилбензойная кислота **7а, 8а, 5, 6г**	545,3 [M+H]⁺
101		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-изобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	3-Метилмасляная кислота **7а, 8а, 5, 6г**	493,2 [M+H]⁺

102		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-метилазетидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-трет-Бутоксикарбонил-3-метилазетидин-3-карбоновая кислота **7а, 8а, 5, 6г**	506,2 [M+H]$^+$
103		2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропаннитрил (*)	2-Цианопропионовая кислота **7а, 8а, 5, 6а**	490,2 [M+H]$^+$
104		2-метил-2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропаннитрил (*)	2-Циано-2-метилпропионовая кислота **7а, 8а, 5, 6а**	504,2 [M+H]$^+$
105		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*****)	1-трет-Бутоксикарбонил-4,4-дифторпиперидин-3-карбоновая кислота **7в, 8а, 5, 6б**	556,1 [M+H]$^+$
106		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(п-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (******)	п-Толуиловая кислота **7в, 8а, 5, 6б**	527,2 [M+H]$^+$

107		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(м-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*****)	м-Толуиловая кислота, **7в 8а, 5, 6б**	527,1 [M+H]$^+$
108		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*****)	2-Фторбензойная кислота **7в 8а, 5, 6б**	530,8 [M+H]$^+$
109		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил хлорид (ДХЭ, пиридин, 0 С), **8а, 5, 6г**	519,2 [M+H]$^+$
110		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-оксаспиро[3.4]октан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*****)	6-Оксаспиро[3.4]октан-2-карбоновая кислота, **7а, 8а, 5, 6г**	547,2 [M+H]$^+$
111		(3R)-3-амино-7-[5-(2-амино-1,1-диметилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*****)	{[(трет-Бутокси)карбонил]амино}-2,2-диметилпропановая кислота, **7а, 8а, 5, 6б**	508,2 [M+H]$^+$

112		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[3-(дифторметил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (***)	1-трет-Бутоксикарбонил-3-(дифторметил)азетидин-3-карбоновая кислота, **7а, 8а, 5, 7г**	586,2 [M+COOH]⁻
113		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-метилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (***)	1-Метилциклопропанкарбоновая кислота, **7а, 8а, 5, 6г**	491,2 [M+H]⁺
114		N-изопропил-N-метил-5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (*****)	2-[Изопропил(метил)амино]-2-оксоуксусная кислота **7а, 8а, 5, 6б**	536,4 [M+H]⁺
115		(3R)-3-амино-7-[5-[1-(хлорметил)-2-гидрокси-1-метилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	3-Метилоксетан-3-карбоновая кислота, **7а, 8а, 5, 7d**	543,2 [M+H]⁺
116		(3R)-3-амино-7-[5-(2-аминоспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-(трет-Бутоксикарбонилами но)спиро[3.3]гептан-6-карбоновая кислота **7а, 8а, 5, 6г**	590,4 [M+HCOO]⁻

117		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*****)	2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-оксоуксусная кислота **7а, 8а, 5, 6б**	570,4 [M+H]$^+$
118		1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]циклопропан (*)	1-Цианоциклопропанкарбоновая кислота, **7а, 8а, 5, 6а**	502,2 [M+H]$^+$
119		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (******)	2-Гидроксиизомасляная кислота **7а, защита ТБДМС, 8а, 5, 6д**	495,0 [M+H]$^+$
Промежуточное соединение 120		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	4-трет-Бутоксикарбонил-2-этил-морфолин-2-карбоновая кислота, **7а, 8а, 5, 6г**	534,3 [M+H]$^+$
121		(3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*****)	3-трет-Бутоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-карбоновая кислота **7а, 8а, 5, 6д**	532,1 [M+H]$^+$

122		(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (Эпимеры 1:1) (*)	2-(трет-Бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифторпропионовая кислота **7а, 8а, 5, 6Г**	534,1 $[M+H]^+$

* в виде гидрохлоридной соли

** в виде производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

*** в виде гидрохлоридной соли и производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

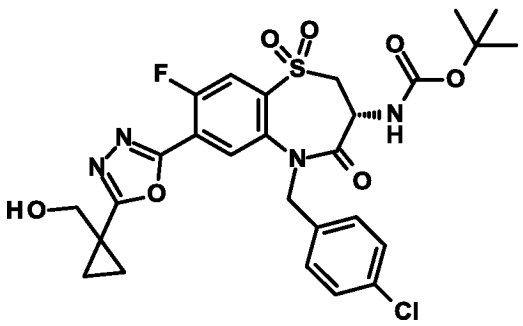
**** в виде соли муравьиной кислоты

***** в виде свободного основания после преп-ВЭЖХ

****** Соль ТФУ после преп-ВЭЖХ

Пример дебензилирования 65

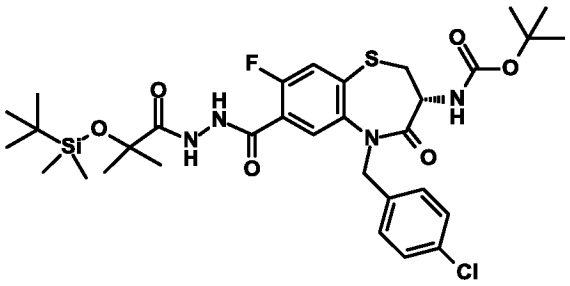
трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат



К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[1-(бензилоксиметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (450 мг, 0,65 ммоль) в MeOH (5 мл) и ДХМ (5 мл) добавляли Pd/C (300 мг) в атмосфере N_2 при 25°C. Реакцию перемешивали при 25°C в течение 1 ч. в атмосфере H_2, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 0,26 ммоль, выход 40%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 607,2 $[M+H]^+$.

Пример защиты ТБДМС 119

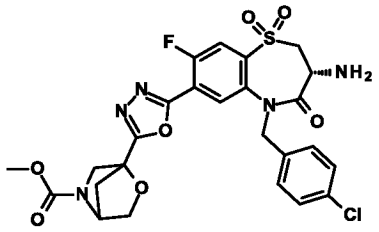
трет-бутил N-[(3R)-7-[[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-метилпропаноил]амино]карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[[(2-гидрокси-2-метилпропаноил)амино]карбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (290 мг, 0,5 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (487 мг, 4,0 ммоль, 8 экв.) и трет-бутилдиметилхлорсилан (188 мг, 1,25 ммоль, 2,5 экв.) при 25°C и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали солевым раствором (20 мл x 3). Органический слой высушивали с помощью Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc 9:1 - 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, 0,46 ммоль, выход 91%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 639,4 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Пример 120

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилат

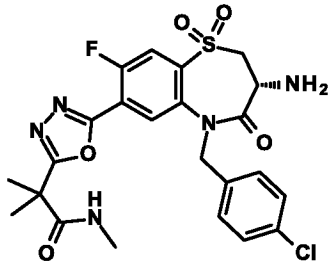


(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он 1:2 гидрохлоридную соль (Промежуточное соединение 120, 12 мг, 0,019 ммоль) перемешивали с метилхлорформиатом (1,81 мг, 1,49

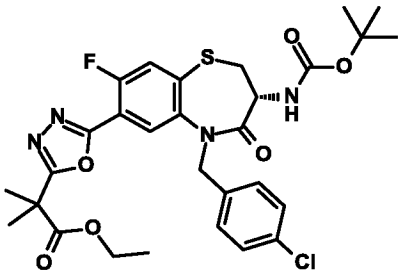
мкл, 0,019 ммоль, 1 экв.) и ДИПЭА (7,44 мг, 10,05 мкл, 0,058 ммоль, 3 экв.) в ДХМ при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Растворитель выпаривали и подвергали преп-ВЭЖХ получая указанное в заголовке соединение (4 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 592,4 $[M+H]^+$.

Пример 124

N,2-диметил-2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропанамид

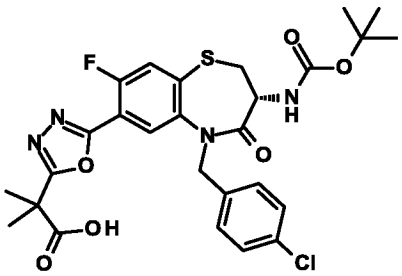


Шаг а) *этил 2-метил-2-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропаноат*



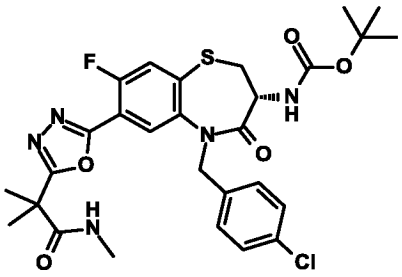
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **7a** и **8a** из трет-бутилового эфира N-[(3R)-7-карбазоил-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-4-кето-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (400 мг, 0,727 ммоль) и 3-этокси-3-кето-2,2-диметилпропионовой кислоты (128 мг, 114 мкл, 0,80 ммоль, 1,1 экв.) в одной емкости и получали результат в виде желтого масла (320 мг, выход 71%). МС (ЭРИ): 619,3 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг б) *2-метил-2-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропановая кислота*



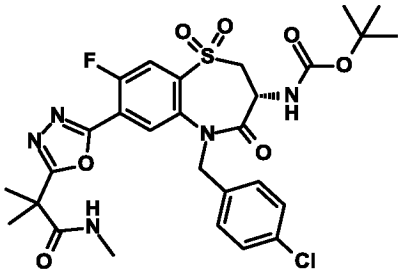
этил 2-метил-2-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропаноат (320 мг, 0,517 ммоль) растворяли в ТГФ (2,6 мл) и добавляли 1М водном NaOH (620 мкл, 0,62 ммоль, 1,2 экв.) и реакцию перемешивали при к.т. в течение ночи. 1 М водную HCl (620 мкл, 0,620 ммоль, 1,2 экв.) добавляли до достижения pH = 1. Реакцию экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали, получая указанное в заголовке соединение (140 мг, 38%) в виде белой пены. МС (ЭРИ): 591,4 (M+H).

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(метиламино)-2-оксоэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



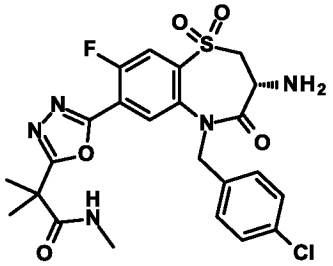
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **7a** из 2-метил-2-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропановой кислоты (70 мг, 0,101 ммоль) и метиламина (15 мг, 20 мкл, 0,2 ммоль, 2 экв.) и получали результат после хроматографии на силикагеле (гептан:EtOAc = 7:3 - 0:1) в виде бесцветного твердого вещества (30 мг, выход 42%). МС (ЭРИ): 604,2 (M+H), $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(метиламино)-2-оксоэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



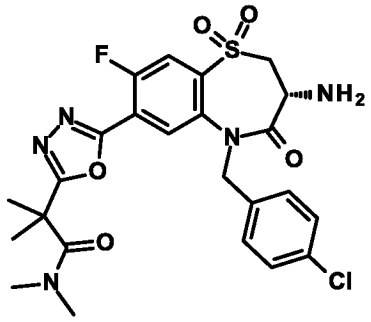
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(метиламино)-2-оксоэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (30 мг, 0,05 ммоль) и получали результат после хроматографии на силикагеле (гептан:EtOAc = 1:0 - 1:1) в виде бесцветного масла (12 мг, выход 32%). МС (ЭРИ): 591,4 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг д) *N,2-диметил-2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропанамид*



Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(метиламино)-2-оксоэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (12 мг, 0,019 ммоль) и получали результат в виде грязно-белого порошка (5 мг, выход 45%). МС (ЭРИ): 536,3 $[M+H]^+$.

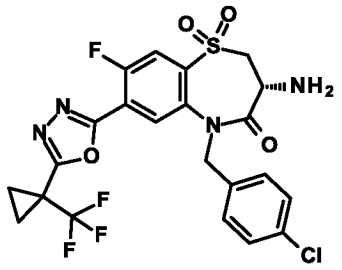
Пример 125 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 124, шагами в - д), с использованием соответствующего аминного структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент Методика снятия защитной группы**	**МС, ЭРИ: м/з**
125		N,N,2-триметил-2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропанамид (*)	Диметиламин, **6г**	550,2 [M+H]$^+$

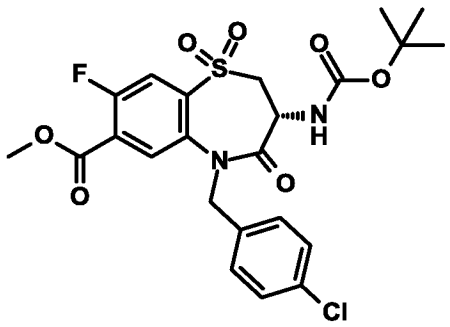
* в виде гидрохлоридной соли и производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

Пример 126

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

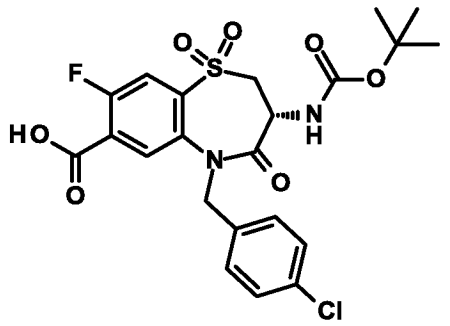


Шаг а) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



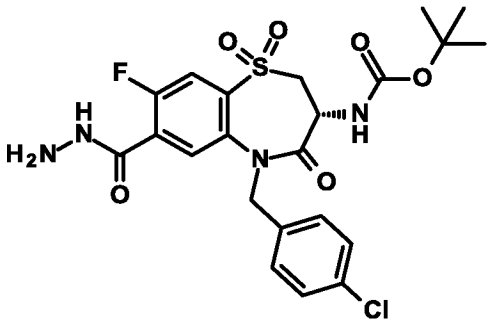
Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **5** из метил (R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-4-оксо-2,3,4,5-тетраидробензо[b][1,4]тиазепин-7-карбоксилата (1,0 г, 2,0 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (1,14 г, выход 96%). МС (ЭРИ): 471,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



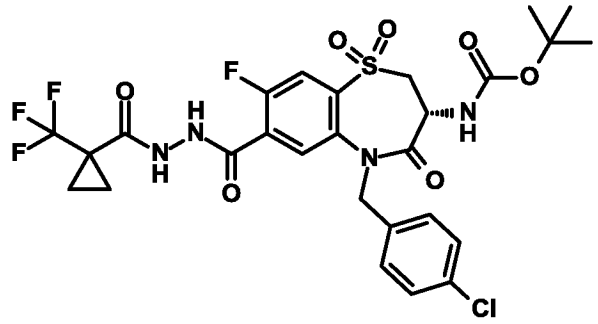
К раствору метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (1 г, 1,9 ммоль, 1) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (106 мг, 2,52 ммоль, 1,33 экв.) в воде (8 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К реакции добавляли по каплям 0,5 М водную HCl (6 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (8 мл), ДХМ (5 мл). Органический слой промывали солевым раствором (15 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (1020 мг, 1,9 ммоль, выход 103%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 457,0 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



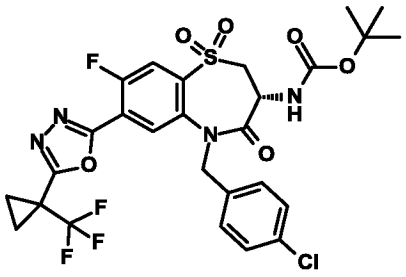
Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **7б** из (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (819 мг, 1,6 ммоль) и гидрата гидразина (374 мг, 363 мкл, 4,79 ммоль, 3 экв.) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (659 мг, выход 78%). МС (ЭРИ): 471,2 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[[[1-(трифторметил)циклопропанкарбонил]амино]карбамоил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



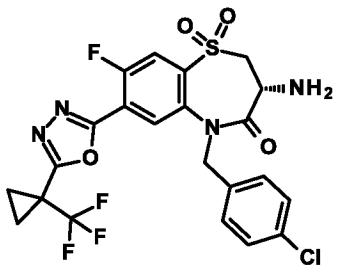
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **7а** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (30 мг, 0,057 ммоль) и 1-(трифторметил)циклопропанкарбоновой кислоты ((9,65 мг, 0,063 ммоль, 1,1 экв.) и получали результат в виде желтого масла (48,8 мг, выход 108%). МС (ЭРИ): 607,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



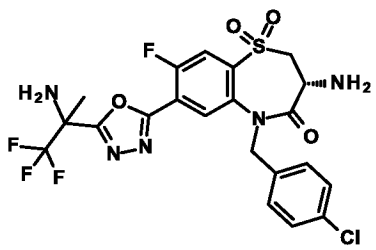
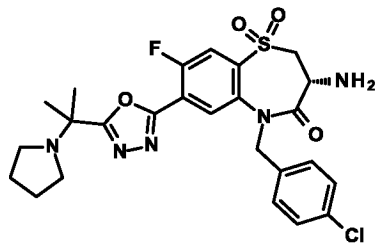
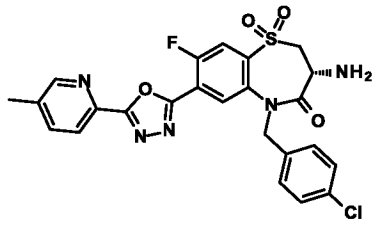
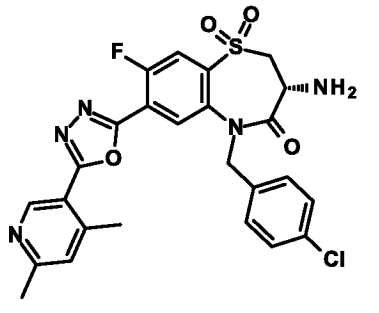
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **8б** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[[[1-(трифторметил)циклопропанкарбонил]амино]карбамоил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (48,8 мг, 0,074 ммоль) и получали результат в виде грязно-белого твердого вещества (24,9 мг, выход 51%). МС (ЭРИ): 589,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

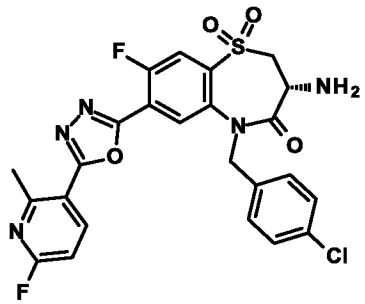
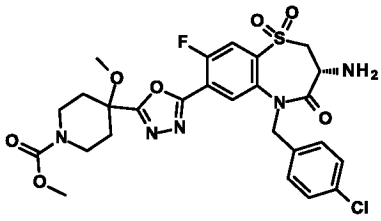
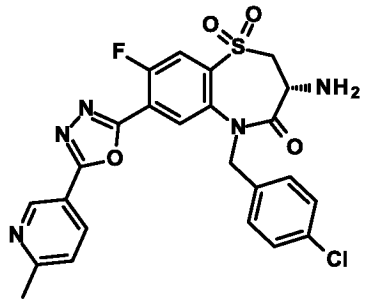
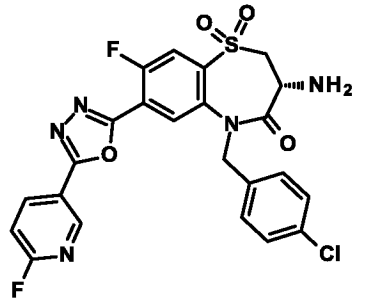
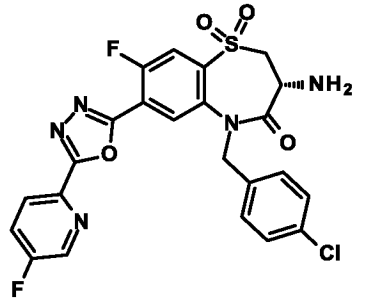
Шаг е) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с методикой, используемой в **6г,** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (24,9 мг, 0,038 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли (18,6 мг, выход 83%). МС (ЭРИ): 545,3 $[M+H]^+$.

Примеры 127-135, приведенные в следующей таблице, были осуществлены по аналогии с шагами г-е) примера 126, с использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

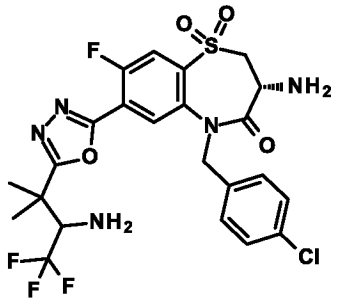
Пр.	Структура	Систематическое название	Структурный элемент Общие процедуры	МС, ЭРИ: м/з
127		(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-(трет-Бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифтор-2-метилпропионовая кислота, **7а, 8б, 6а**	548,3 [M+H]$^+$
128		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-метил-1-пирролидин-1-ил-этил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-метил-2-пирролидино-пропионовая кислота, **7а, 8а**, **6г**	274,9 [M/2+H]$^+$
129		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метил-2-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	5-Метилпиколиновая кислота, **7а, 8а**, **6г**	528,3 [M+H]$^+$
130		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,6-диметил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	4,6-Диметилникотиновая кислота, **7а, 8а**, **6г**	586,4 [M+HCOO]$^-$

131		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-фтор-2-метил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	6-Фтор-2-метил-никотиновая кислота, **7а, 8а**, **6г**	546,3 [M+H]$^+$
132		метил 4-метокси-4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат	1-Карбоксиметокси-4-метоксиизонипекотовая кислота **7а, 8а**, **6б**	608,4 [M+H]$^+$
133		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-метил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	6-Метилникотиновая кислота, **7в**, **8а**, **6г**	528,3 [M+H]$^+$
134		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-фтор-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	6-Фторникотиновая кислота, **7а, 8а, 6г**	532,1 [M+H]$^+$
135		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-фтор-2-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	Фторпиколиновая кислота, **7а, 8а, 6г**	532,2 [M+H]$^+$

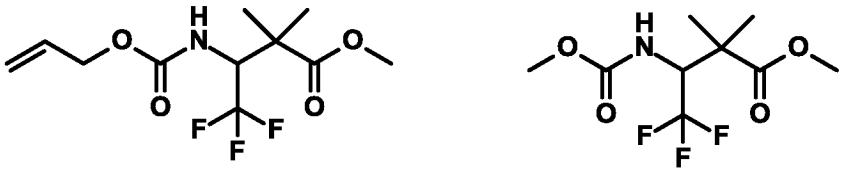
* в виде гидрохлоридной соли

Пример 136

(3R)-3-амино-7-[5-(2-амино-3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

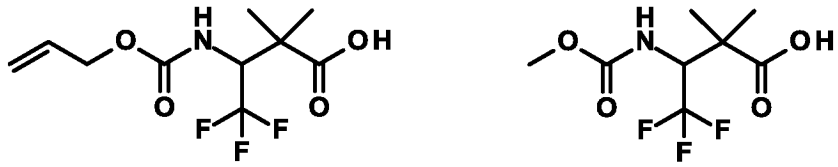


Шаг а) *метил 3-(аллилоксикарбониламино)-4,4,4-трифтор-2,2-диметилбутаноат и метил 4,4,4-трифтор-3-(метоксикарбониламино)-2,2-диметилбутаноат*



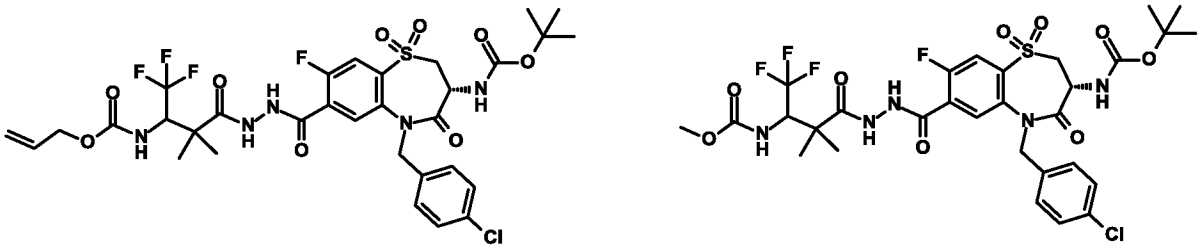
К гидрохлориду метилового эфира 3-амино-4,4,4-трифтор-2,2-диметилмасляной кислоты (116 мг, 0,49 ммоль) в ДМФ (2 мл) осторожно добавляли NEt_3 (149 мг, 205 мкл, 1,48 ммоль, 3 экв.) и хлорформиат аллила (71 мг, 63 мкл, 0,59 ммоль, 1,2 экв.; это была смесь аллила и метилхлорформиата в соотношении 1:1), поддерживая температуру реакционной смеси 20-25°C, и энергично перемешивали в течение 1 ч. Осторожно добавляли аллилхлороформиат (71 мг, 63 мкл, 0,59 ммоль, 1,2 экв.) и NEt_3 (149 мг, 205 мкл, 1,48 ммоль, 3 экв.) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и экстрагировали 1N водной HCl. Слои разделяли, водный слой трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан:EtOAc =1:0 - 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (59,4 мг, выход 38%) в виде белого полутвердого вещества. МС (ЭРИ): 284,2 $[M+H]^+$, МС (ЭРИ): 244,1 $[M+H]^+$.

Шаг б) *3-(аллилоксикарбониламино)-4,4,4-трифтор-2,2-диметилбутановая кислота и 3-(метоксикарбониламино)-4,4,4-трифтор-2,2-диметилбутановая кислота*



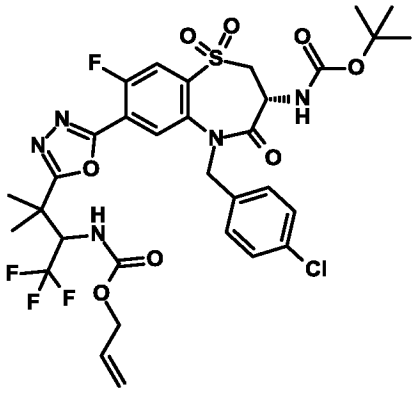
Метиловый эфир 3-(аллилокси/метоксикарбониламино)-4,4,4-трифтор-2,2-диметил-диметилмасляной кислоты (59,4 мг, 0,19 ммоль) растворяли в ТГФ (0,5 мл), MeOH (0,5 мл) и воде (0,3 мл). Добавляли моногидрат LiOH (16 мг, 0,38 ммоль, 2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Водн. фазу подкисляли 1N водной HCl и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл)). Объединенную органическую фазу сушили $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (46,8 мг, выход 46%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ЭРИ): 270,1 $[M+H]^+$. МС (ЭРИ): 258,2 $[M+H]^+$.

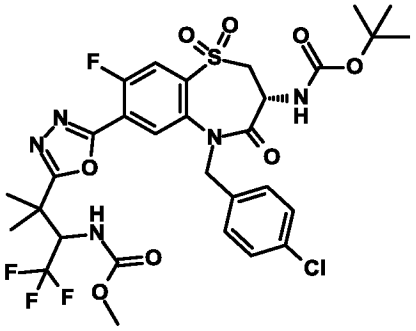
Шаг в) *аллил N-[2,2-диметил-3-оксо-3-[2-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-карбонил]гидразино]-1-(трифторметил)пропил]карбамат и метил N-[2,2-диметил-3-оксо-3-[2-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-карбонил]гидразино]-1-(трифторметил)пропил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей процедурой **7a** из 3-(аллил/метоксикарбониламино)-4,4,4-трифтор-2,2-диметилмасляной кислоты (45 мг, 0,17 ммоль, 1,1 экв.) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (161 мг, выход 27%) в виде желтой резины. МС (ЭРИ): 776,4 $[M+H]^+$. МС (ЭРИ): 750,4 $[M+H]^+$.

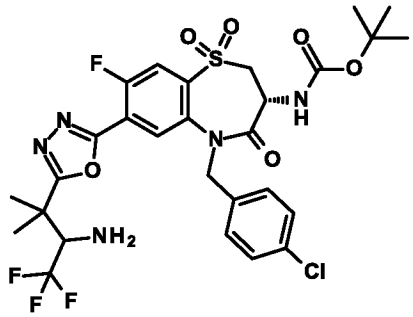
Шаг г) *аллил N-[2-метил-2-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-(трифторметил)пропил]карбамат и метил N-[2-метил-2-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-(трифторметил)пропил]карбамат*





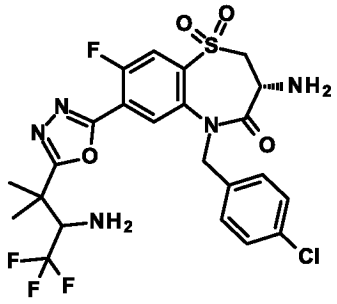
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей процедурой **8a** из аллил N-[2,2-диметил-3-оксо-3-[2-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-карбонил]гидразино]-1-(трифторметил)пропил]карбамата и метил N-[2,2-диметил-3-оксо-3-[2-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-карбонил]гидразино]-1-(трифторметил)пропил]карбамата (161 мг, 0,042 ммоль) с получением после колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc =1:0 - 1:1) указанного в заголовке соединения (30 мг) в виде желтого твердого вещества и второго указанного в заголовке соединения (49,6 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 758,4 $[M-H]^-$. МС (ЭРИ): 732,4 $[M-H]^-$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(2-амино-3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Раствор тетракис(трифенилфосфин) палладия (2,17 мг, 0,002 ммоль, 0,05 экв.) и трет-бутилового эфира N-[(3R)-7-[5-[2-(аллил/метоксикарбониламино)-3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-1,1,4-трикето-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (30 мг, 0,037 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) дегазировали 3 раза с использованием аргона и добавляли фенилсилан (20,9 мг, 23,8 мкл, 0,19 ммоль, 5 экв.). Реакцию перемешивали при к.т. в течение 2 ч., разбавляли водой и ДХМ. Добавляли водн. $NaHCO_3$ и 1М водный раствор NaOH к водному слою до достижения pH 13. Водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (11,2 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 620,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

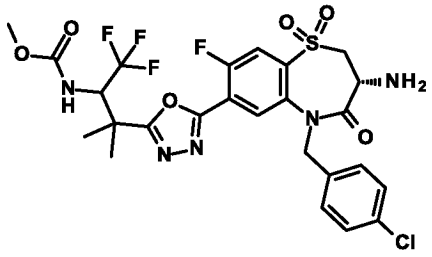
Шаг e) *(3R)-3-амино-7-[5-(2-амино-3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с методикой, используемой в **6г** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(2-амино-3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (11,2 мг, 0,017 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли (9,3 мг, выход 86%). МС (ЭРИ): 620,3 $[M+HCOO]^-$.

Пример 137

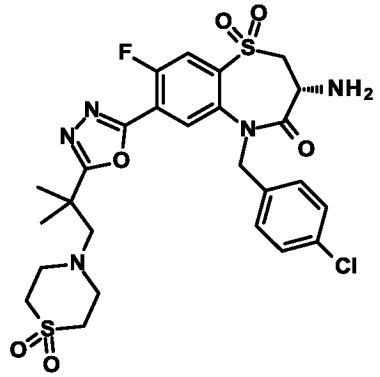
метил N-[2-метил-2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-(трифторметил)пропил]карбамат



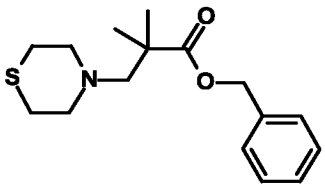
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой **6г** из метилового эфира N-[2-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-1,1,4-трикето-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метил-1-(трифторметил)пропил]карбаминовой кислоты (49,6 мг, 0,066) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли (28,6 мг, выход 61%). МС (ЭРИ): 634,3 $[M+H]^+$.

Пример 138

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

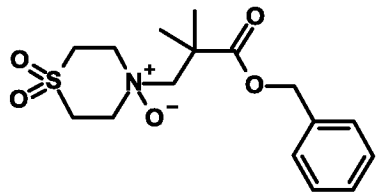


Шаг а) *бензил 2,2-диметил-3-тиоморфолинопропаноат*



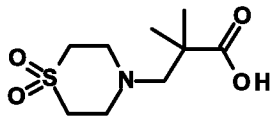
К раствору бензил 2,2-диметил-3-оксопропаноата (500 мг, 2,42 ммоль) в ДХЭ (25 мл) добавляли тиоморфолин (0,39 мл, 3,88 ммоль, 1,6 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч., добавляли триацетоксиборогидрид натрия (925 мг, 4,36 ммоль, 1,8 экв.) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли водный NH_4Cl (30 мл) для гашения $NaBH(OAc)_3$. Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, органическую фазу концентрировали, разбавляли MeOH (6 мл) и очищали преп-ВЭЖХ, затем сублимировали с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 0,61 ммоль, выход 25%) в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 294,4 $[M+H]^+$.

Шаг б) *бензил 2,2-диметил-3-(4-оксидо-1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ий-4-ил)пропаноат*



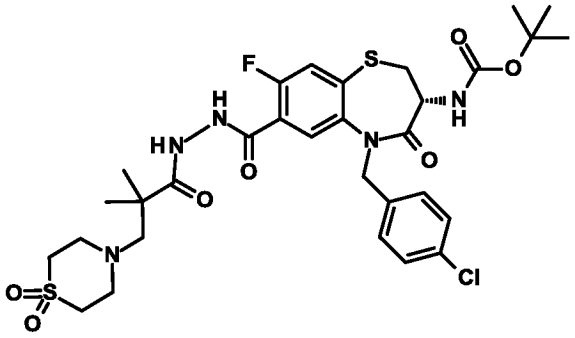
Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **5** из бензил 2,2-диметил-3-тиоморфолинопропаноата (180 мг, 0,61 ммоль) с использованием 4,5 экв. MCPBA и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества после преп-ТСХ (EtOAc) (140 мг, 0,41 ммоль, выход 54%). МС (ЭРИ): 342,1 $[M+H]^+$.

Шаг в) *3-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)-2,2-диметилпропановая кислота*



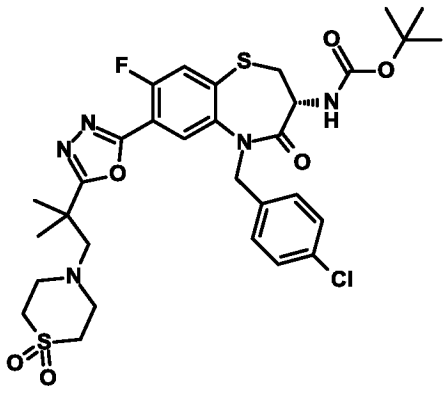
К раствору бензил 2,2-диметил-3-(4-оксидо-1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ий-4-ил)пропаноата (120 мг, 0,30 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли Pd/C (37,4 мг, 0,04 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 и дегазировали 3 раза с помощью H_2. Реакцию перемешивали при 25°C в течение 16 ч., отфильтровали через диатомит, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,42 ммоль, выход 99%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 236,1 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[[3-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)-2,2-диметилпропаноил]амино]карбамоил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



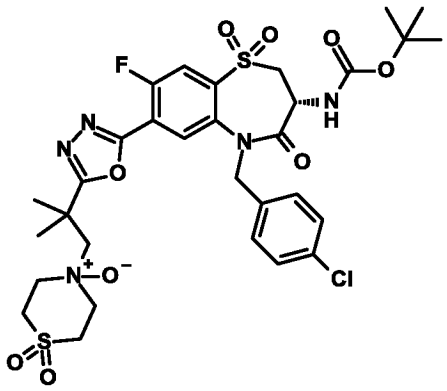
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **7a** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (180 мг, 0,36 ммоль) и 3-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)-2,2-диметилпропановойкислоты (100 мг, 0,42 ммоль, 1,2 экв.) и получали результат после преп-ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:3) в виде светло-желтого твердого вещества (170 мг, 0,24 ммоль, выход 59%). МС (ЭРИ): 712,2 $[M+H]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



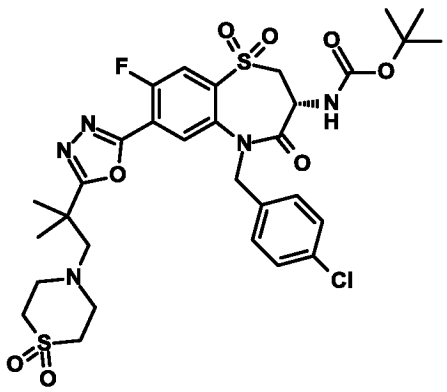
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **8a** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[[3-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)-2,2-диметилпропаноил]амино]карбамоил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (170 мг, 0,24 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (155 мг, 0,22 ммоль, выход 93%). МС (ЭРИ): 638,1 [M-изобутен+H]$^+$.

Шаг е) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(4-оксидо-1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ий-4-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (155 мг, 0,22 ммоль) с использованием 5,5 экв. MCPBA и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (360 мг, 0,49 ммоль, выход 50%). МС (ЭРИ): 742,2 $[M+H]^+$.

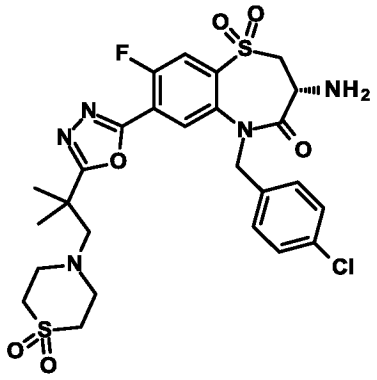
Шаг ж) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(4-оксидо-1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ий-4-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (360 мг, 0,49 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (8 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (147 мг, 1,2 ммоль, 2,5 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл), промывали водой (3 х

15 мл), затем солевым раствором (15 мл). Органический слой сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью преп-ТСХ (ПЭ:ЭА=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 0,19 ммоль, выход 29%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 670,1 [М-изобутен+Н]$^+$.

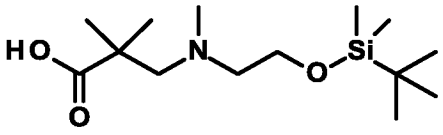
Шаг и) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с методикой, используемой в **6б**, из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (140 мг, 0,19 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества после преп-ВЭЖХ (52,7 мг, выход 43%). МС (ЭРИ): 626,2 [М+Н]$^+$.

Исходный материал для примера 139

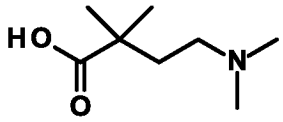
3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтилметиламино]-2,2-диметилпропановая кислота



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с исходным материалом для примера 64 шага б и в) из бензил 2,2-диметил-3-оксопропаноата (500 мг, 2,42 ммоль) и 2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-N-метилэтанамина (734,56 мг, 3,88 ммоль, 1,6 экв.) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 290,1 [М-изобутен+Н]$^+$.

Исходный материал для примера 140

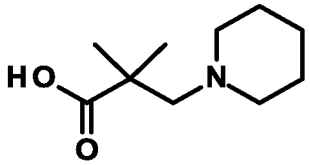
4-(Диметиламино)-2,2-диметилбутановая кислота



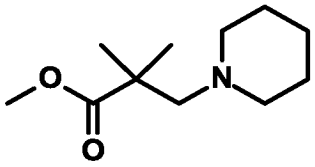
К раствору 4-амино-2,2-диметилбутановой кислоты;гидрохлорида (пример 149, шаг б)) 400 мг, 2,39 ммоль) и формальдегида (0,85 мл, 7,16 ммоль, 3 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (599 мг, 9,54 ммоль, 4 экв.) при 25°C. Смесь дегазировали с помощью N_2 и перемешивали в течение 16 ч. Затем в реакционную смесь добавляли дополнительные $NaBH_3CN$ (599 мг, 9,54 ммоль, 4 экв.) и формальдегид (0,85 мл, 7,16 ммоль, 3 экв.) и перемешивали в течение еще 16 ч. Реакцию разбавляли водой (10 мл), подкисляли с помощью 1N водной HCl до pH =6 и концентрировали в вакууме, экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органическую фазу концентрировали и подвергали сублимационной сушке с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде гигроскопичного белого твердого вещества (110 мг, 0,69 ммоль, выход 29%). МС (ЭРИ): 160,2 $[M+H]^+$.

Исходный материал для примера 141

2,2-диметил-3-(1-пиперидил)пропановая кислота



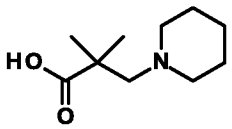
Шаг а) *метил 2,2-диметил-3-(1-пиперидил)пропаноат*



К раствору трет-бутил-(1-метокси-2-метилпроп-1-енокси)-диметилсилана (500 мг, 2,31 ммоль, 1 экв.) в ДХЭ (6 мл) добавляли 2,6-дитрет-бутил-4-метилпиридин (0,36 мл, 2,57 ммоль, 1,1 экв.). После охлаждения до 0°C, в смесь быстро добавляли Tf_2O (0,43 мл, 2,57 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали в течение 2 мин. Затем добавляли N-формилпиперидин (0,26 мл, 2,31 ммоль, 1 экв.) и смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали до 0°C и добавляли

$NaBH_3CN$ (871 мг, 13,8 ммоль, 6 экв.). Реакцию перемешивали в течение 16 ч., разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1 - 0:1) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (500 мг, 2,51 ммоль, выход 108%) в виде бесцветной резины. МС (ЭРИ): 200,2 $[M+H]^+$.

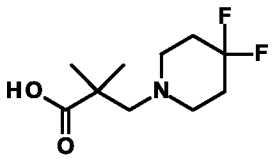
Шаг а) *2,2-диметил-3-(1-пиперидил)пропановая кислота*



К раствору метил 2,2-диметил-3-(1-пиперидил)пропаноата (400 мг, 2,0 ммоль,) в ТГФ (6 мл) и воде (6 мл) добавляли LiOH (63,9 мг, 2,67 ммоль, 1,3 экв.). Полученную в результате смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 22 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь подщелачивали с помощью 1N водного NaOH до pH=8, экстрагировали EtOAc (5 мл), водный слой подкисляли до pH=5 с помощью 1N водной HCl. Водную фазу подвергали сублимационной сушке с получением неочищенного продукта, который промывали EtOAc (10 мл x 4), органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 1,35 ммоль, выход 67%) в виде бесцветной резины. МС (ЭРИ): 186,1 $[M+H]^+$.

Исходный материал для примера 142

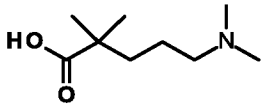
3-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-2,2-диметилпропановая кислота



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с исходным материалом для примера 64, в 2 шагах из бензил 2,2-диметил-3-оксопропаноата (500 мг, 2,42 ммоль) и 4,4-дифторпиперидина (0,3 мл, 2,67 ммоль, 1,1 экв.) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 222,1 $[M+H]^+$.

Исходный материал для примера 143

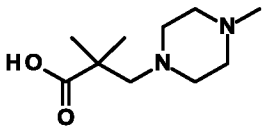
5-(диметиламино)-2,2-диметилпентановая кислота



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с исходным материалом для примера 140 из гидрохлорида 5-амино-2,2-диметилпентановой кислоты (пример 149, шаг б)) (500 мг, 2,75 ммоль) и формальдегида (0,98 мл, 8,26 ммоль, 3 экв.) и получали результат после преп-ВЭЖХ в виде светло-коричневой резины (330 мг, 1,9 ммоль, выход 69%). МС (ЭРИ): 174,2 $[M+H]^+$.

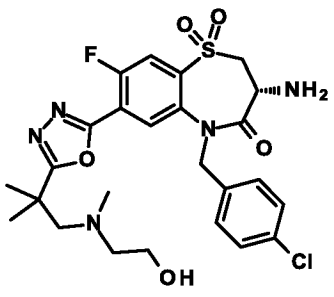
Исходный материал для примера 148

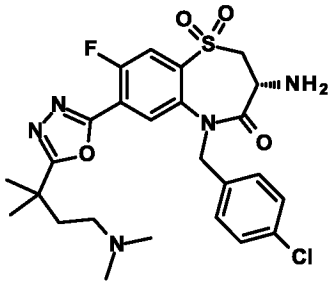
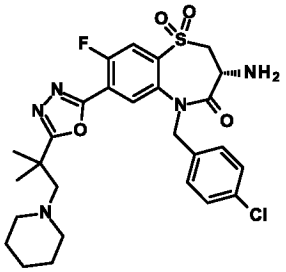
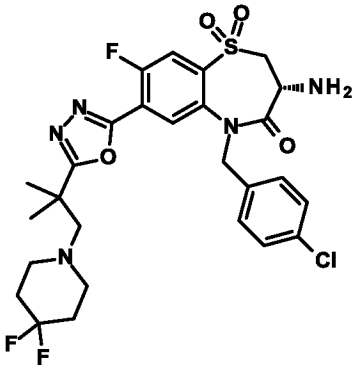
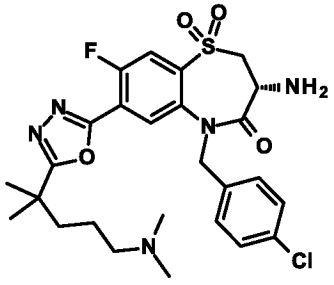
2,2-диметил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропановая кислота

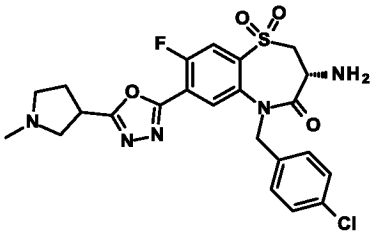
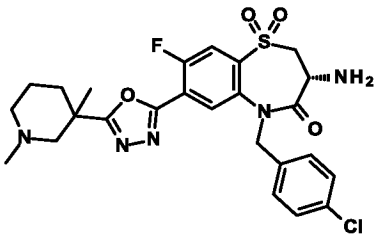
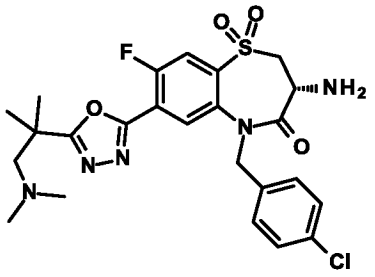
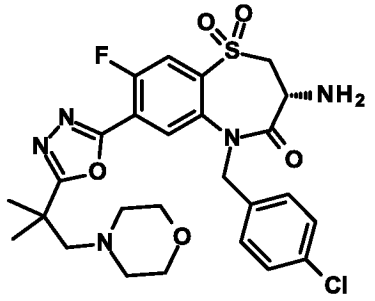
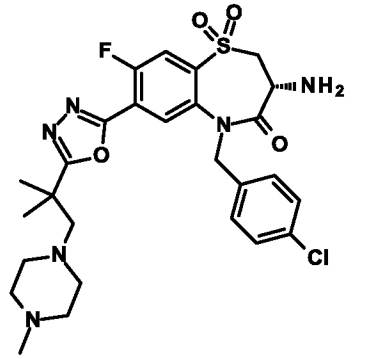


Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с исходным материалом для примера 64, шага б и в) из бензил 2,2-диметил-3-оксопропаноата (500 мг, 2,42 ммоль) и 1-метилпиперазина (0,43 мл, 3,88 ммоль, 1,6 экв.) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (100 мг). МС (ЭРИ): 201,1 $[M+H]^+$.

Примеры 139-148, приведенные в следующей таблице, были осуществлены по аналогии с шагами г-и) примера 138, с использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент Общая процедура**	**МС, ЭРИ: м/з**
139		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (**)	3-[2-[трет-Бутил(диметил)силил]оксиэтил-метил-амино]-2,2-диметилпропановая кислота,	566,3 $[M+H]^+$

			7а, 8а, 5, 6б	
140		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[3-(диметиламино)-1,1-диметилпропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	4-(Диметиламино)-2,2-диметилбутановая кислота, **7в, 8а, 5, 6б**	550,1 $[M+H]^+$
141		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(1-пиперидил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	2,2-диметил-3-(1-пиперидил)пропановая кислота, **7а, 8а, 5, 6б**	576,2 $[M+H]^+$
142		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	3-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-2,2-диметилпропановая кислота, **7а, 8а, 5, 6б**	612,1 $[M+H]^+$
143		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[4-(диметиламино)-1,1-диметил-бутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	5-(Диметиламино)-2,2-диметилпентановая кислота, **7а, 8а, 5, 6б**	564,2 $[M+H]^+$

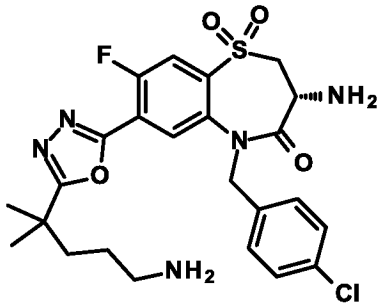
144		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	1-Метилпирролидин-3-карбоновая кислота **7в 8а, 5, 6б**	520,2 [M+H]$^+$
145		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1,3-диметил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	1,3-Диметилникотовая кислота, **7а, 8а, 5, 6г**	548,2 [M+H]$^+$
146		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(диметиламино)-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	3-(Диметиламино)-2,2-диметилпропановая кислота, **7а, 8а, 5, 6б**	536,0 [M+H]$^+$
147		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1,1-диметил-2-морфолиноэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	2,2-диметил-3-морфолино-пропановая кислота, **7а, 8а, 5, 6б**	578,1 [M+H]$^+$
148		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	2,2-диметил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропановая кислота, **7а, 8а, 5, 6б**	591,2 [M+H]$^+$

* в виде гидрохлоридной соли

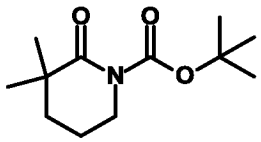
** в виде свободного основания после преп-ВЭЖХ

Пример 149

(3R)-3-амино-7-[5-(4-амино-1,1-диметил-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

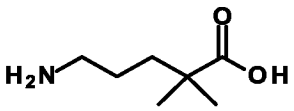


Шаг а) *трет-бутил 3,3-диметил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат*



К раствору LiHMDS (13,8 мл, 13,8 ммоль, 2,75 экв.) в ТГФ (14 мл) добавляли по каплям раствор 1-Boc-2-пиперидона (1г, 5,0 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (6 мл) при -70°C в атмосфере N_2, затем смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь повторно охлаждали до -70 °C и по каплям добавляли MeI (1,56 мл, 25 ммоль, 5 экв.). Полученную в результате смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (20 мл) при 0°C. После разделения водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=15:1 - 5:1), концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (470 мг, 2,1 ммоль, выход 33%) в виде светло-коричневого масла. МС (ЭРИ): 172,2 $[M-изобутен+H]^+$.

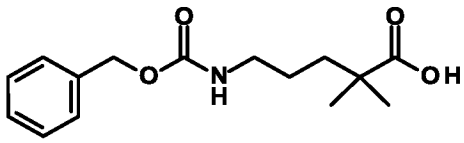
Шаг б) *5-амино-2,2-диметилпентановая кислота*



трет-бутил 3,3-диметил-2-оксо-пиперидин-1-карбоксилат (370 мг, 1,63 ммоль) растворяли в 6N водном HCl (7,4 мл, 44,4 ммоль, 27 экв.) и выдерживали при температуре рефлюкса в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной

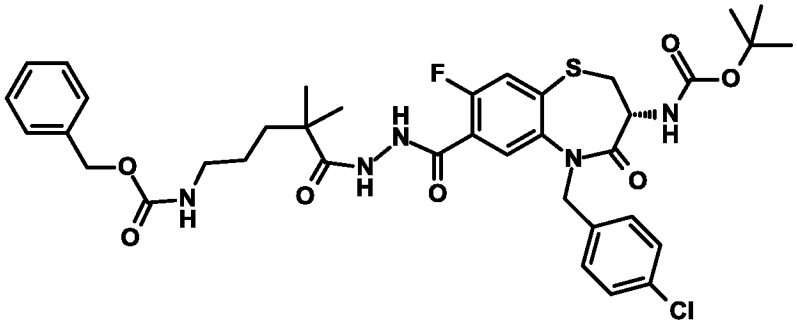
температуры, концентрировали в вакууме дважды при помощи ТГФ с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли (220 мг, 1,2 ммоль, выход 74%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭРИ): 146,1 [M+H]+.

Шаг в) *5-(бензилоксикарбониламино)-2,2-диметилпентановая кислота*



К раствору гидрохлорида 5-амино-2,2-диметилпентановой кислоты (220 мг, 1,2 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) по каплям добавляли раствор 1N водного NaOH (5,45 мл, 5,45 ммоль, 4,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали 0,25 ч. при 0°C. К раствору добавляли бензил хлорформиат (413 мг, 2,42 ммоль, 2 экв.) при 0°C, и перемешивали в течение 5 ч. при 25°C. Смесь разбавляли водой (3 мл), экстрагировали ПЭ:EtOAc (4:1, 5 мл*3). Водный слой подкисляли 1N водной HCl до pH ~5, экстрагировали EtOAc (10 мл*2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали в вакууме для получения неочищенного указанного в заголовке соединения (380 мг, 1,36 ммоль, выход 70%) в виде подтвержденного коричневого масла. МС (ЭРИ): 280,3 $[M+H]^+$.

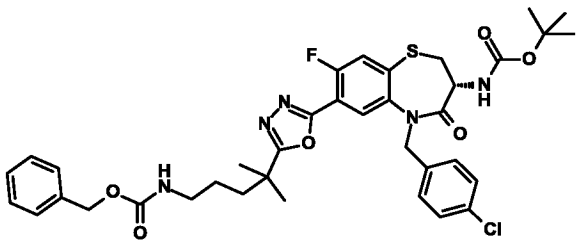
Шаг г) *бензил N-[4,4-диметил-5-оксо-5-[2-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]гидразино]пентил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **7a** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (290 мг, 0,59 ммоль) и 5-(бензилоксикарбониламино)-2,2-диметилпентановой кислоты (280 мг, 0,63 ммоль, 1,1 экв.) и получали результат после колоночной хроматографии на

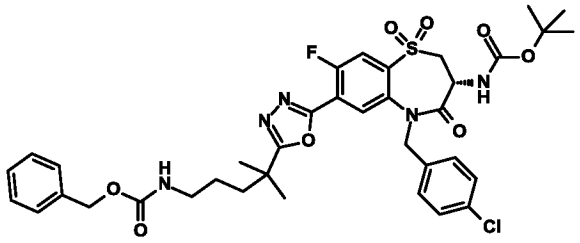
силикагеле (ПЭ:ЭА = 5:1 - 2:1) в виде белого твердого вещества (450 мг, 0,6 ммоль, выход 100%). МС (ЭРИ): 756,3 $[M+H]^+$.

Шаг д) *бензил N-[4-метил-4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пентил]карбамат*



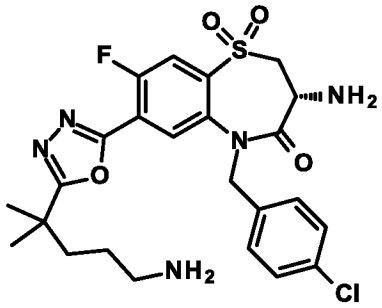
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **8a** из бензил N-[4,4-диметил-5-оксо-5-[2-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]гидразино]пентил]карбамата (300 мг, 0,4 ммоль) и получали результат в виде светло-коричневой резины (400 мг, 0,54 ммоль, выход 132%). МС (ЭРИ): 738,3 $[M+H]^+$.

Шаг е) *бензил N-[4-метил-4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пентил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **5** из бензил N-[4-метил-4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пентил]карбамата (300 мг, 0,41 ммоль) с результатом в виде светло-желтого твердого вещества (210 мг, 0,27 ммоль, выход 61%). МС (ЭРИ): 770,3 $[M+H]^+$.

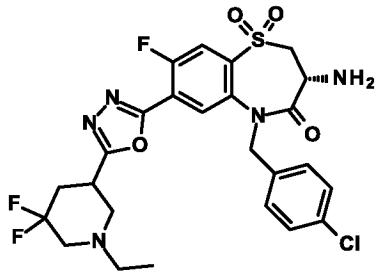
Шаг ж) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



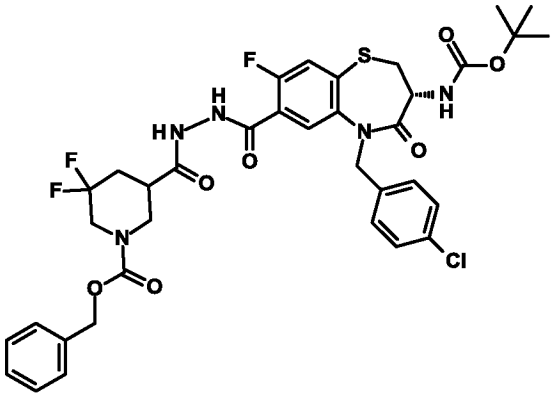
К раствору бензил N-[4-метил-4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пентил]карбаматв (160 мг, 0,21 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляли EtOAc\HCl (1,04 мл, 4,15 ммоль, 20 экв.) и Pd/C (44 мг, 0,42 ммоль, 2 экв.), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. под баллоном с водородом. Затем к смеси добавляли EtOAc\HCl (1,56 мл, 6,23 ммоль, 30 экв.) и перемешивали в течение 1 ч. Затем фильтровали с помощью диатомита, фильтрат высушивали потоком N_2 до 2 мл, остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ и подвергали сублимационной сушке с получением указанного в заголовке соединения в виде бис-гидрохлоридной соли (68 мг, 0,11 ммоль, выход 51%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 536,2 $[M+H]^+$.

Пример 150

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-этил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

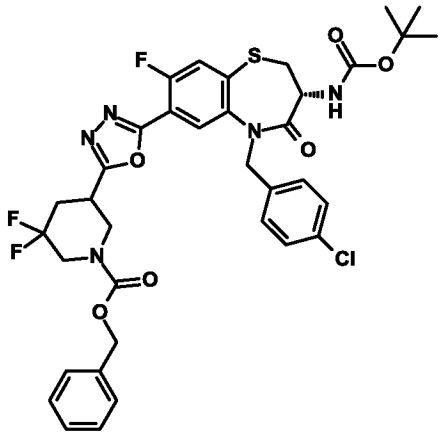


Шаг а) *бензил 3,3-дифтор-5-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат*



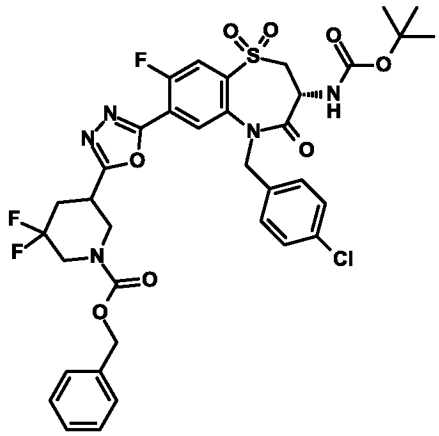
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **7a** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (2,9 г, 5,86 ммоль) и 1-бензилоксикарбонил-5,5-дифторпиперидин-3-карбоновой кислоты (2,1 г, 7,03 ммоль, 1,2 экв.) и получали результат после хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 10:1 - 1:1) в виде белого твердого вещества (4,77 г, 6,14 ммоль, выход 105%). МС (ЭРИ): 776,3 $[M+H]^+$.

Шаг б) *бензил 3,3-дифтор-5-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат*



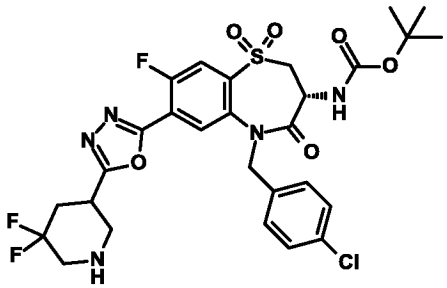
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **8a** из бензил 3,3-дифтор-5-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (4,0 г, 5,15 ммоль) и получали результат после хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 10:1 - 1:1) в виде белого твердого вещества (2,66 г, 3,51 ммоль, выход 68%). МС (ЭРИ): 758,2 $[M+H]^+$.

Шаг в) *бензил 3,3-дифтор-5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат*



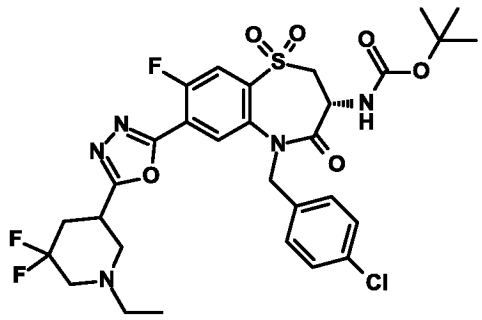
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **5** из бензил 3,3-дифтор-5-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (42,6 г, 3,43 ммоль) и получали результат после хроматографии на силикагеле в виде белого твердого вещества (2,6 г, 3,29 ммоль, выход 94%). МС (ЭРИ): 734,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



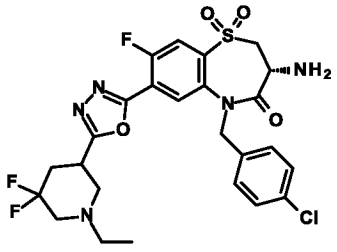
К раствору бензил 3,3-дифтор-5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 0,51 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли $Pd/C/H_2O$ (100 мг).Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. при H_2. Смесь фильтровали и очищали с помощью преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 1,22 ммоль, выход 240%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 656,3 $[M+H]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-этил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору ацетальдегида (0,1 мл, 1,79 ммоль, 14 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (80,0 мг, 0,12 ммоль). После того, как смесь перемешивали в течение 30 мин., добавляли триацетоксиборогидрид натрия (259 мг, 1,2 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч., выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл x 2). Органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1 - 1:1) до получения указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,1 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 684,2 $[M+H]^+$.

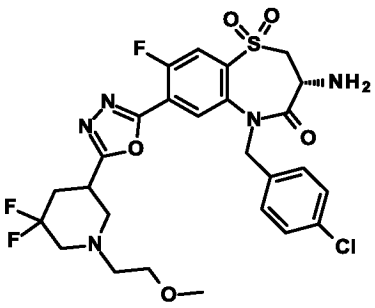
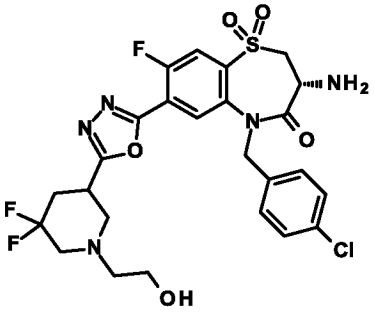
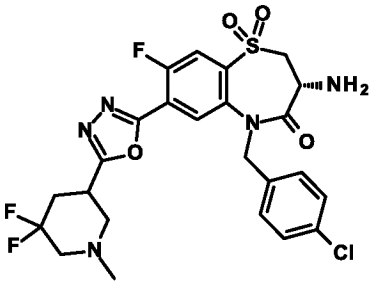
Шаг е) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-этил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-этил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (70,0 мг, 0,1 ммоль) и получали результат после

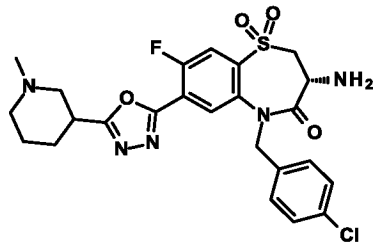
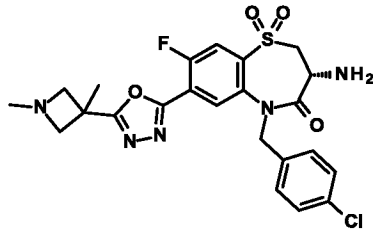
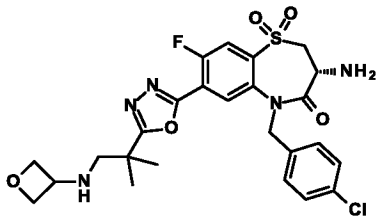
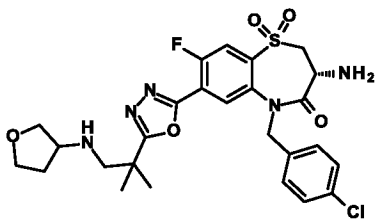
преп-ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (35,4 мг, 0,06 ммоль, выход 37%). МС (ЭРИ): 584,1 $[M+H]^+$.

Примеры 151-153 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 150 шаги д-е), с использованием соответствующего альдегидного структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент Методика снятия защитной группы**	**МС, ЭРИ: м/з**
151		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[5,5-дифтор-1-(2-метоксиэтил)-3-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	Метоксиацетальдегид, **6а**	614,2 $[M+H]^+$
152		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[5,5-дифтор-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	(трет-Бутилдиметилсилилокси)ацетальдегид, **6б**	600,2 $[M+H]^+$
153		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	Формальдегид, **6б**	570,4 $[M+H]^+$

* в виде свободного основания после преп-ВЭЖХ

Примеры 154-157 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 150 шаги a-e), с использованием соответствующей кислоты и альдегидного структурного элемента.

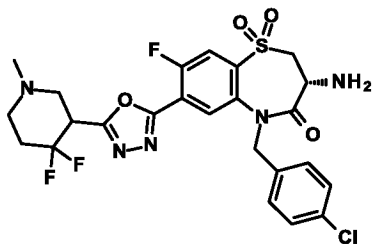
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент Общие процедуры**	**МС, ЭРИ: м/з**
154		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	1-[(Бензилокси)карбонил]пиперидин-3-карбоновая кислота, формальдегид **7в, 8а, 5, 6б**	534,4 $[M+H]^+$
155		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-Карбобензокси-3-метилазетидин-3-карбоновая кислота, формальдегид **7а, 8а, 5, 6г**	520,2 $[M+H]^+$
156		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(оксетан-3-иламино)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-он (**)	3-(Бензилоксикарбониламино)-2,2-диметилпропановая кислота, 3-оксетанон, **7а, 8а, 5, 6д**	564,4 $[M+H]^+$
157		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(тетрагидрофуран-3-иламино)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	3-(Бензилоксикарбониламино)-2,2-диметилпропановая кислота, дигидрофуран-3(2H)-он, **7а, 8а, 5, 6д**	578,4 $[M+H]^+$

* в виде гидрохлоридной соли

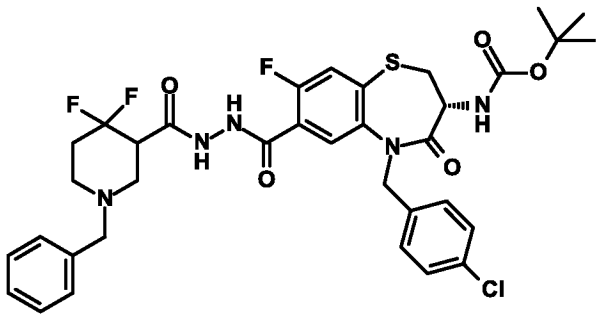
** в виде свободного основания после преп-ВЭЖХ

Пример 158

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

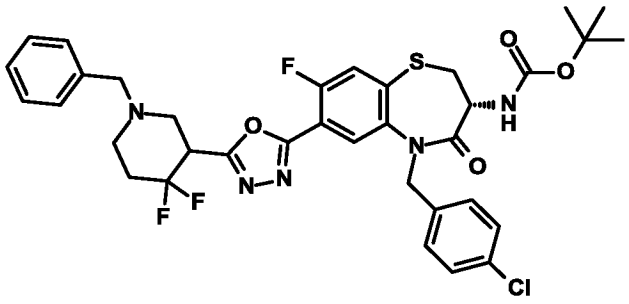


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-[[(1-бензил-4,4-дифторпиперидин-3-карбонил)амино]карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



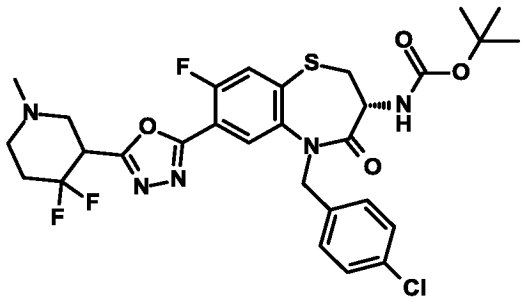
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре 7б из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (1,0 г, 2,02 ммоль) и 1-бензил-4,4-дифторпиперидин-3-карбоновой кислоты (860,0 мг, 3,37 ммоль, 1,67 экв.) и получали результат после преп-ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (1,24 г, 1,69 ммоль, выход 83%).

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1-бензил-4,4-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



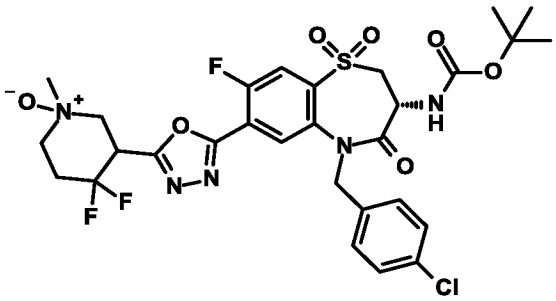
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **8a** из трет-бутил N-[(3R)-7-[[(1-бензил-4,4-дифторпиперидин-3-карбонил)амино]карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (0,9 г, 1,23 ммоль) и получали результат после преп-ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (430 мг, 0,6 ммоль, выход 48%). МС (ЭРИ): 714,2 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



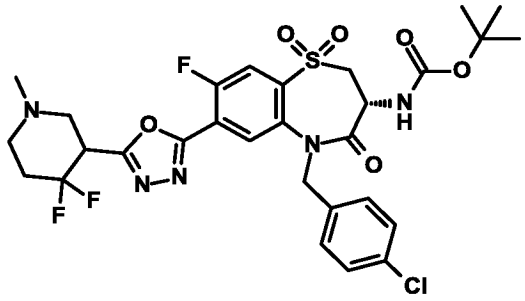
К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1-бензил-4,4-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (210 мг, 0,29 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли формальдегид (0,02 г, 0,29 ммоль, 1 экв.) и $Pd/C/H_2O$ (100) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. В атмосфере H_2, фильтровали и очищали с помощью преп-ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,19 ммоль, выход 63%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 638,2 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-метил-1-оксидо-пиперидин-1-ий-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



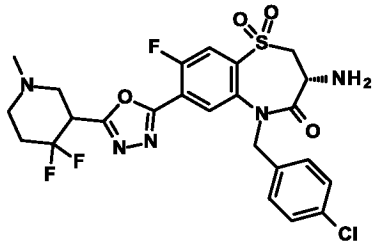
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (120 мг, 0,19 ммоль) и получали результат в виде желтого твердого вещества (120 мг, 0,17 ммоль, выход 93%). МС (ЭРИ): 686,3 $[M+H]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с примером 138, шагом ж) из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-метил-1-оксидо-пиперидин-1-ий-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (90 мг, 0,13 ммоль) и получали результат после преп-ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) в виде белого твердого вещества (40 мг, 0,060 ммоль, выход 45%). МС (ЭРИ): 670,4 $[M+H]^+$.

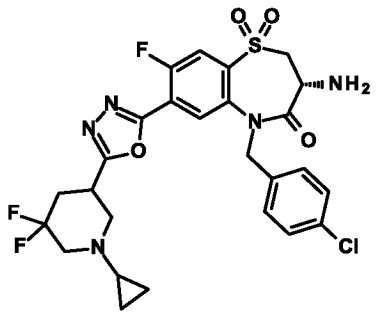
Шаг е) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



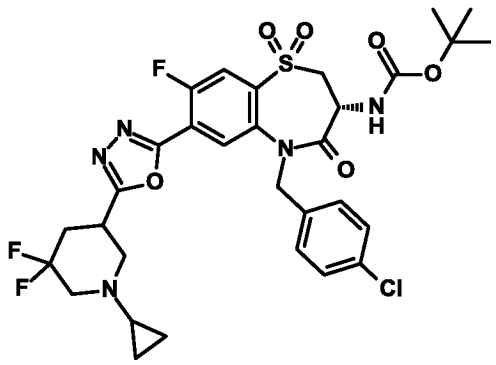
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (35,0 мг, 0,05 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли (27 мг, 0,040 ммоль, выход 88%). МС (ЭРИ): 570,2 $[M+H]^+$.

Пример 159

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-циклопропил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он



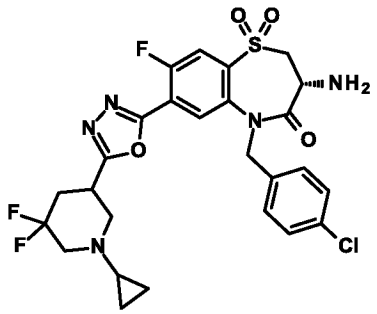
Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-циклопропил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутилового эфира N-[(3R)-5-(4-хлорбензил)-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-трикето-2,3-дигидро-

1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (16 мг, 0,023 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (0,12 мл) и MeOH (0,12 мл) добавляли (1-этоксициклопропокси)триметилсилан (8,16 мг, 9,38 мкл, 0,047 ммоль, 2 экв.), $NaBH_3CN$ (2,21 мг, 0,035 ммоль, 1,5 экв.) и уксусную кислоту (2,39 мг, 2,28 мкл, 0,04 ммоль, 1,7 экв.). Затем реакционную смесь выдерживали при 60°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разводили ДХМ и добавляли насыщ. водн. NaHCO3. Фазы разделяли и водн. фазу дважды промывали ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали в вакууме, очищали с использованием колоночной флэш-хроматографии (гептан:EtOAC = 1:0 - 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5 мг, выход 28%). МС (ЭРИ): 696,3 $[M+H]^+$.

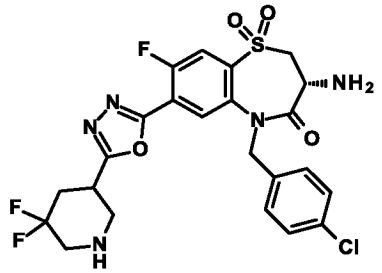
Шаг б) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-циклопропил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-циклопропил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (6 мг, 0,009 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли (35 мг, выход 87%). МС (ЭРИ): 596,2 $[M+H]^+$.

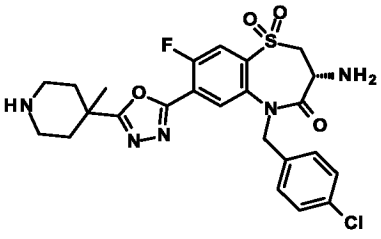
Пример 160

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он



Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50,0 мг, 0,08 ммоль) и получали результат после преп-ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (25,9 мг, 0,05 ммоль, выход 60%). МС (ЭРИ): 556,3 $[M+H]^+$.

Пример 161 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 160 с использованием соответствующего структурного элемента Boc-защитной группы.

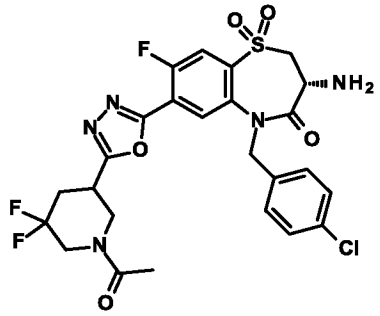
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент Методика снятия защитной группы**	**МС, ЭРИ: м/з**
161		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	Пример 161, шаг г), **6б**	534,1 $[M+H]^+$

		(*)		

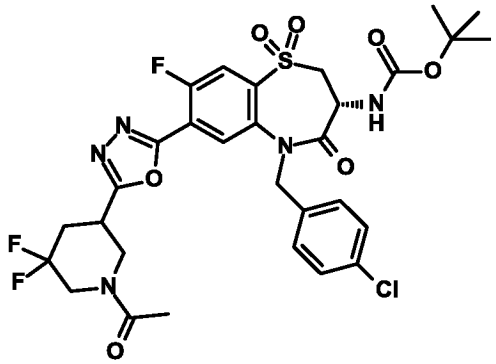
* в виде гидрохлоридной соли

Пример 162

(3R)-7-[5-(1-ацетил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он



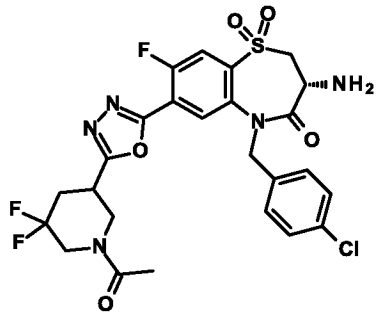
Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1-ацетил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (80,0 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли уксусный ангидрид (25,0 мг, 0,24 ммоль, 2,0 экв.), ДИПЭА (0,07 мл, 0,37 ммоль, 3,0 экв.).Затем смесь перемешивали при 2°С в течение 1 ч. Реакцию выливали в воду (10 мл), экстрагировали ДХМ (10 мл х 3), промывали солевым раствором

(10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4,концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1 - 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,13 ммоль, выход 105%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 698,4 $[M+H]^+$.

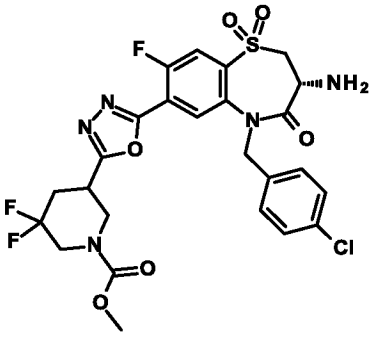
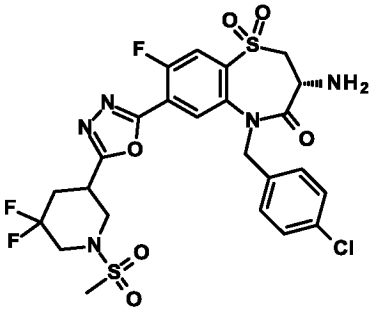
Шаг б) *(3R)-7-[5-(1-ацетил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1-ацетил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (90,0 мг, 0,130 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (42,2 мг, 0,070 ммоль, выход 53%) в виде соли хлороводородной кислоты. МС (ЭРИ): 598,3 $[M+H]^+$.

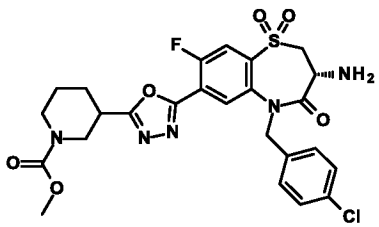
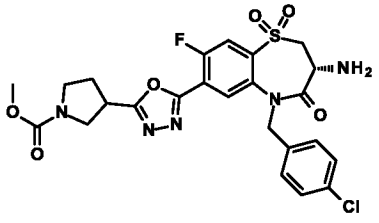
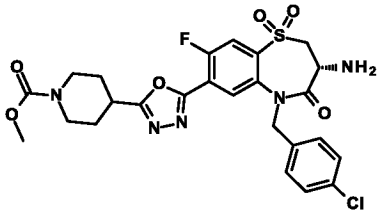
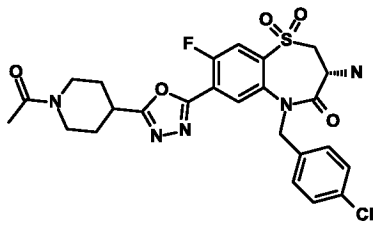
Примеры 163 и 164 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 162 с использованием соответствующего ацилирующего структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент Методика снятия защитной группы**	**МС, ЭРИ: м/з**

163		метил 3,3-дифтор-5-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (*)	Процедура получения метилхлорформиата, **6б**	614,1 [M+H]⁺
164		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метилсульфонил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	Метансульфонил хлорид, **6б**	634,1 [M+H]⁺

* в виде свободного основания после преп-ВЭЖХ

Примеры 165-168 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 150, шагами а-г) и примером 162 а,б), с использованием соответствующей кислоты и ацилирующего структурного элемента.

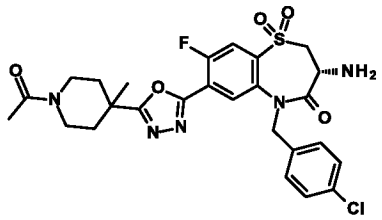
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент Общая методика**	**МС, ЭРИ: м/з**
165		метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (*)	1-[(Бензилокси)карбонил]пиперидин-3-карбоновая кислота, метилхлороформиат **7в, 8а, 5, 6б**	578,4 $[M+H]^+$
166		метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (**)	1-Бензилоксикарбонилпирролидин-3-карбоновая кислота, метилхлороформиат **7а, 8а, 5, 6б**	564,4 $[M+H]^+$
167		метил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (**)	1-[(Бензилокси)карбонил]пиперидин-4-карбоновая кислота, метилхлороформиат, **7а, 8а, 5, 6б**	578,2 $[M+H]^+$
168		(3R)-7-[5-(1-ацетил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (**)	1-[(Бензилокси)карбонил]пиперидин-4-карбоновая кислота, ангидрид уксусной кислоты, **7а, 8а, 5, 6б**	562,2 $[M+H]^+$

* в виде гидрохлоридной соли

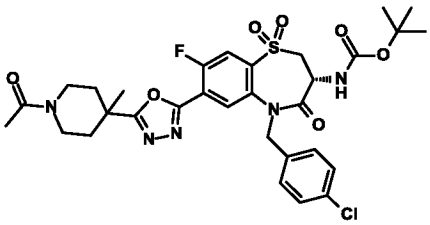
** в виде свободного основания после преп-ВЭЖХ

Пример 169

(3R)-7-[5-(1-ацетил-4-метил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

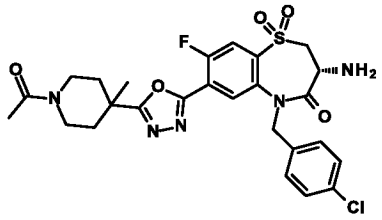


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1-ацетил-4-метил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 161, шаг г)) (50 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ацетилхлорид (0,01 мл, 0,120 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере N_2. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч., концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,06 ммоль, выход 75%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ЭРИ): 676,2 $[M+H]^+$.

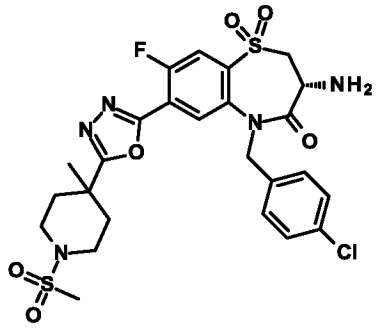
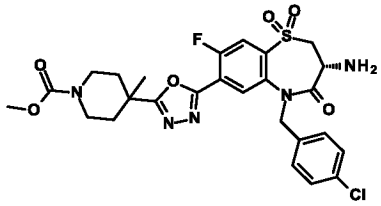
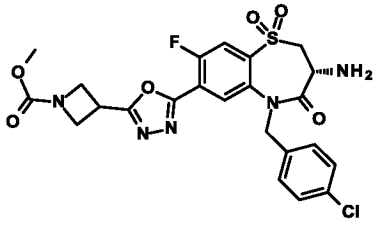
Шаг б) (3R)-7-[5-(1-ацетил-4-метил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он



Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1-ацетил-4-метил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-

бензотиазепин-3-ил]карбамата (40 мг, 0,06 ммоль) и получали результат после хроматографии на силикагеле в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли (22,3 мг, 0,04 ммоль, выход 60%). МС (ЭРИ): 576,2 $[M+H]^+$.

Примеры 170-172 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 169 использованием соответствующего амина и ацилирующего структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент Методика снятия защитной группы**	**МС, ЭРИ: м/з**
170		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-1-метилсульфонил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (***)	Пример 161, шаг г), Метансульфонилхлорид, **6б**	612,1 $[M+H]^+$
171		метил 4-метил-4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (*)	Пример 161, шаг г) Метилхлорформиат, **6б**	592,3 $[M+H]^+$
172		метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азетидин-1-карбоксилат (**)	Пример 155, шаг г), Метилхлорформиат **6е**	550,1 $[M+H]^+$

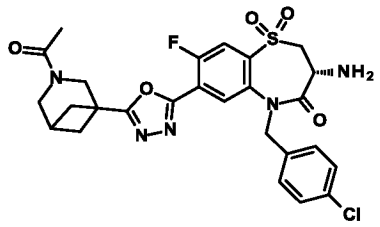
* в виде гидрохлоридной соли

** в виде соли трифторуксусной кислоты

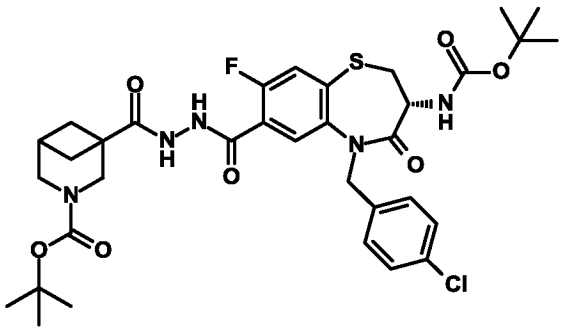
*** в виде свободного основания после преп-ВЭЖХ

Пример 173

(3R)-7-[5-(3-ацетил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

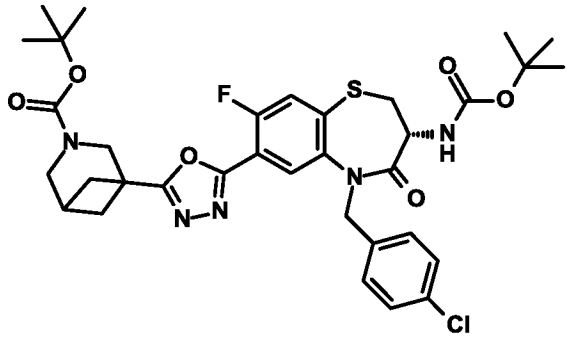


Шаг а) *трет-бутил 1-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



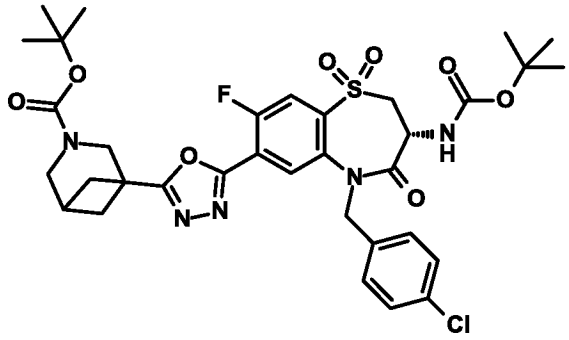
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **7a** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1-ацетил-4-метил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (500,0 мг, 1,0 ммоль) и 3-трет-бутоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-карбоновой кислоты (243 мг, 1,0 ммоль) и получали результат после хроматографии на силикагеле в виде светло-желтого твердого вещества (730 мг, 1,0 ммоль, выход 100%). МС (ЭРИ): 618,3 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил 1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



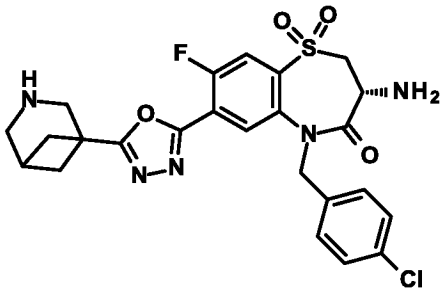
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **8a** из трет-бутил 1-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (730 мг, 1,0 ммоль) в диоксане и получали результат после колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 3:1 - 1:2) в виде светло-желтого твердого вещества (570 мг, 0,810 ммоль, выход 80%). МС (ЭРИ): 700,3 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил 1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



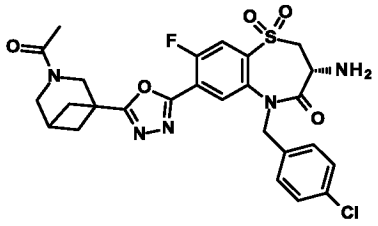
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **5** трет-бутил 1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (370,0 мг, 0,53 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (310 мг, 0,42 ммоль, выход 80%). МС (ЭРИ): 732,3 $[M+H]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



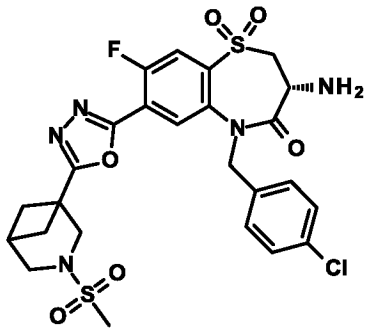
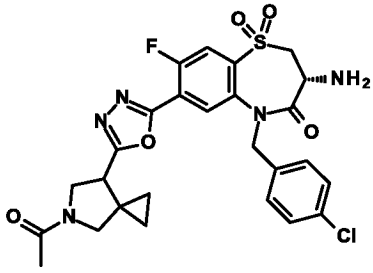
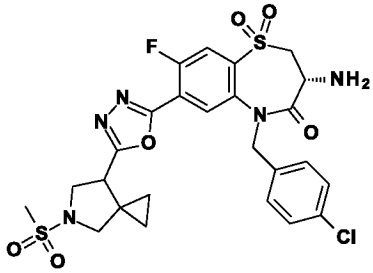
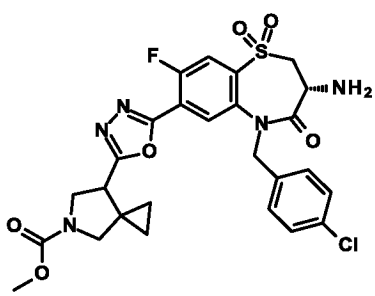
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **6б** трет-бутил 1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (150 мг, 0,2 ммоль) и получали результат после преп-ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (35,1 мг, 0,07 ммоль, выход 31%). МС (ЭРИ): 532,2 $[M+H]^+$.

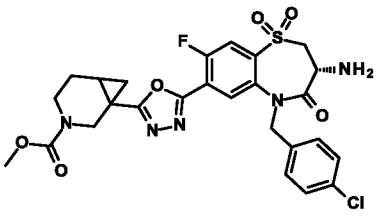
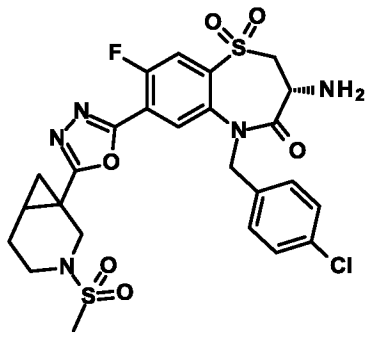
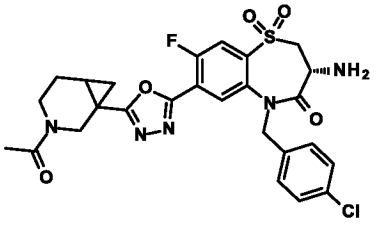
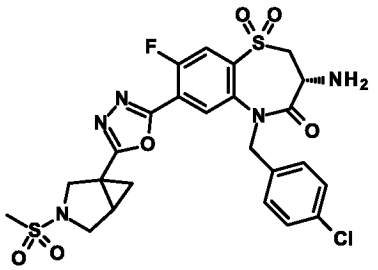
Шаг д) *(3R)-7-[5-(3-ацетил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*

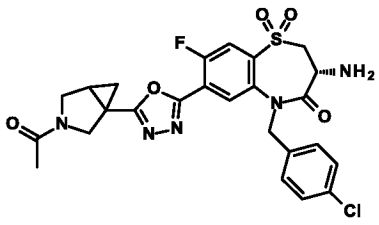
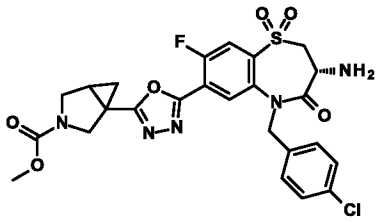
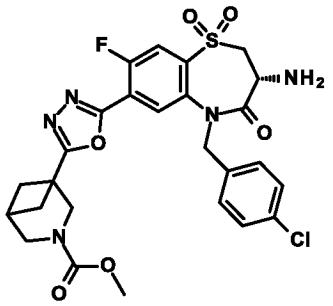


К раствору (3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-4-она (50 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ДИПЭА(24 мг, 0,19 ммоль, 2 экв.). Смесь продували азотом и охлаждали до 0 °С, затем по каплям добавляли уксусный ангидрид (9,6 мг, 0,09 ммоль, 1 экв.) (разбавленный 1 мл ДХМ). Реакцию перемешивали при 20°С в течение 12 ч., выливали в воду (5 мл), экстрагировали EtOAc (5 мл х 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, и затем очищали с помощью преп-ВЭЖХ и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (24,7 мг, 0,04 ммоль, выход 40%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 574,2 $[M+H]^+$.

Примеры 174-184 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 173 использованием соответствующей карбоновой кислоты и ацилирующего структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент Общая процедура**	**МС, ЭРИ: м/з**
174		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-метилсульфонил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	3-трет-Бутоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-карбоновая кислота, метансульфонилхлорид, **7а, 8а, 5, 6б**	610,0 $[M+H]^+$
175		(3R)-7-[5-(5-ацетил-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	5-трет-Бутоксикарбонил-5-азаспиро[2.4]гептан-7-карбоновая кислота, Ac_2O **7в, 8а, 5, 6б**	574,1 $[M+H]^+$
176		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метилсульфонил-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	5-трет-Бутоксикарбонил-5-азаспиро[2.4]гептан-7-карбоновая кислота, метансульфонил хлорид **7в, 8а, 5, 6б**	610,2 $[M+H]^+$
177		метил 7-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилат (*)	5-трет-Бутоксикарбонил-5-азаспиро[2.4]гептан-7-карбоновая кислота, метилхлороформиат **7в, 8а, 5, 6б**	590,0 $[M+H]^+$

178		метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (**)	3-трет-Бутоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-карбоновая кислота, метилхлорформиат,**7в, 8а, 5, 6д**	590,0 $[M+H]^+$
179		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-метилсульфонил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	3-трет-Бутоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-карбоновая кислота, метансульфонил хлорид,**7в, 8а, 5, 6д**	610,0 $[M+H]^+$
180		(3R)-7-[5-(3-ацетил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	3-трет-Бутоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-карбоновая кислота, уксусный ангидрид,**7в, 8а, 5, 6д**	574,2 $[M+H]^+$
181		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-метилсульфонил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (**)	3-трет-Бутоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновая кислота метансульфонил хлорид, **7а, 8а, 5, 6б**	596,3 $[M+H]^+$

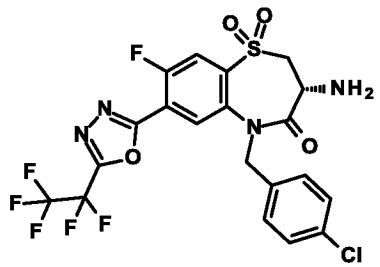
182		(3R)-7-[5-(3-ацетил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	3-трет-Бутоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновая кислота, уксусный ангидрид, **7а, 8а, 5, 6б**	560,2 $[M+H]^+$
183		метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (**)	3-трет-Бутоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновая кислота метилхлорформиат, **7а, 8а, 5, 6б**	576,3 $[M+H]^+$
184		метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат (**)	3-трет-Бутоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-карбоновая кислота. Метилхлорформиат, **7а, 8а, 5, 6б**	590,4 $[M+H]^+$

* в виде гидрохлоридной соли

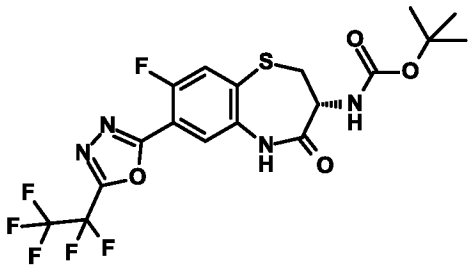
** в виде свободного основания после преп-ВЭЖХ

Пример 185

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

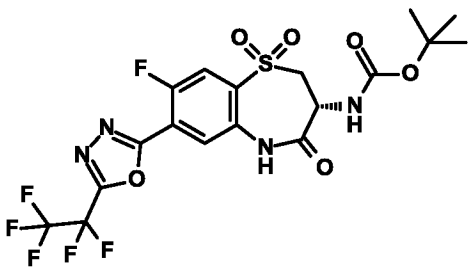


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-4-оксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



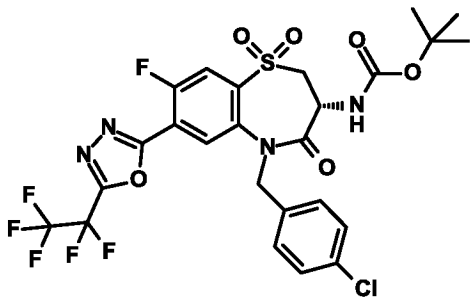
К раствору трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (Промежуточное соединение 219б) (800 мг, 2,16 ммоль) и NEt_3 (2,4 мл, 17,2 ммоль, 8 экв.) в ДХМ (16 мл) добавляли 2,2,3,3,3-пентафторпропаноил 2,2,3,3,3-пентафторпропаноат (5357 мг, 17,2 ммоль, 8 экв.) при 0°C. Реакцию перемешивали в течение 16 ч. при 25°C, концентрировали в вакууме, разбавляли с помощью EtOAc (10 мл), промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = 3:1 - 1:1) и с помощью преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 0,26 ммоль, выход 9%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 443,0 [М-изобутен+H]$^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,5-дигидро-2H-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



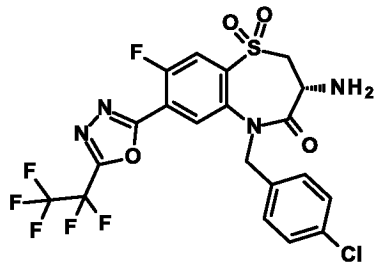
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-4-оксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (130 мг, 0,26 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (140 мг, 0,260 ммоль, выход 95%). МС (ЭРИ): 475,0 [М-изобутен+H]$^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **4** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,5-дигидро-2H-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (48 мг, 0,09 ммоль) и 4-хлорбензилбромида (15,81 мг, 0,080 ммоль, 0,85 экв.) и получали результат после преп-ТСХ (ПЭ:EtOAc = 2:1) в виде белого твердого вещества (40 мг, 0,06 ммоль, выход 62%). МС (ЭРИ): 598,9 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

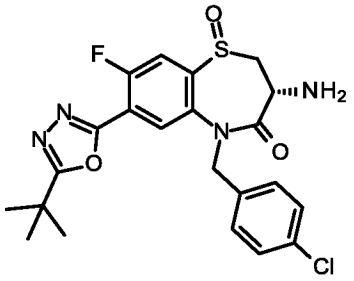
Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



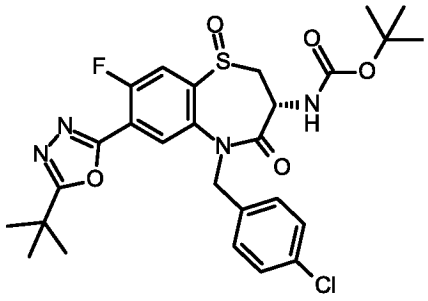
Указанное в заголовке соединение готовили согласно общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (40 мг, 0,06 ммоль) и получали результат после преп-ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (2,7 мг, выход 7%). МС (ЭРИ): 555,0 $[M+H]^+$.

Пример 186

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он

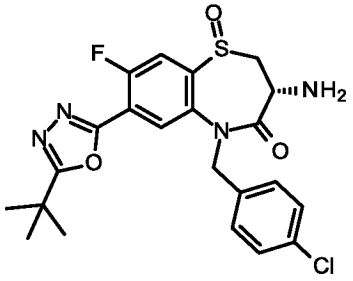


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (Эпимер А) и трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (Эпимер В)*



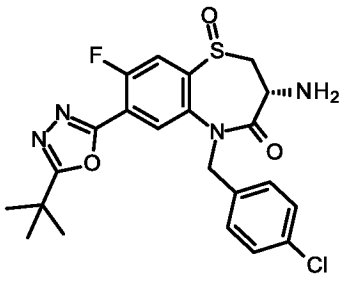
К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (Пример 63, шаг б) (280 мг, 0,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор m-CPBA (53,8 мг, 0,25 ммоль, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч., разбавляли Na_2SO_3 (25 мл), Na_2CO_3 (25 мл) и ДХМ (10 мл), промывали водой (15 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc:ПЭ = 0:1 - 1:4) с получением указанного в заголовке соединения (Эпимер В) (120 мг, 0,21 ммоль, выход 41%) и эпимера А (140 мг, 0,24 ммоль, выход 48%) в виде бесцветной резины. МС (ЭРИ): 521,2 [М-изобутенН]$^+$.

Шаг б) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер А)*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (Эпимер А) (120 мг, 0,2 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (54,5 мг, 0,11 ммоль, выход 54%). МС (ЭРИ): 477,0 $[M+H]^+$.

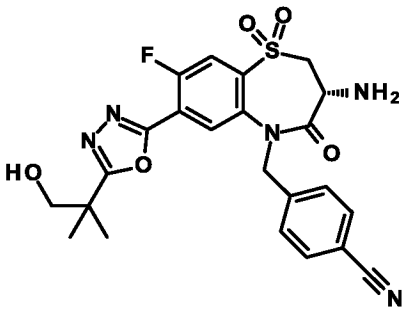
Пример 187 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 186

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Эпимер**	**МС, ЭРИ: м/з**
187		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер В) (*)	B	477,1 $[M+H]^+$

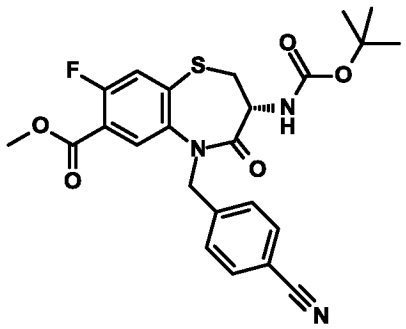
* в виде гидрохлоридной соли

Пример 188

4-[[(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]бензонитрил

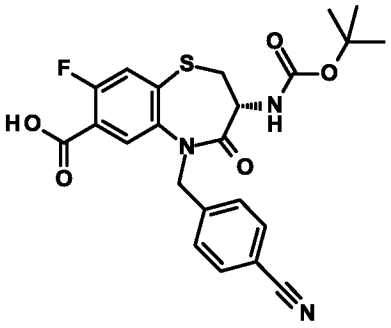


Шаг а) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-цианофенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



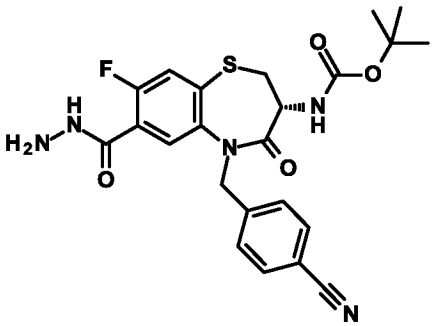
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** из 4-(бромметил)бензонитрила (291 мг, 1,48 ммоль, 1,1 экв.) и метилового эфира (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-кето-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (500 мг, 1,35 ммоль) после колоночной хроматографии на силикагеле (гептан:EtOAc = 1:0 - 0:1) в виде светло-желтого твердого вещества (616 мг, выход 93%). МС (ЭРИ): 430,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-цианофенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



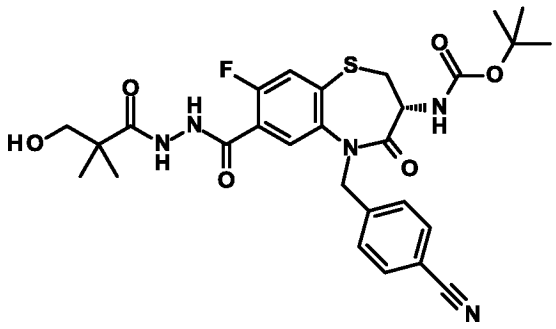
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **13** из метилового эфира (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(4-цианобензил)-8-фтор-4-кето-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (616 мг, 1,27 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества (617 мг, выход 99%). МС (ЭРИ): 470,4 $[M\text{-}H]^-$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-цианофенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



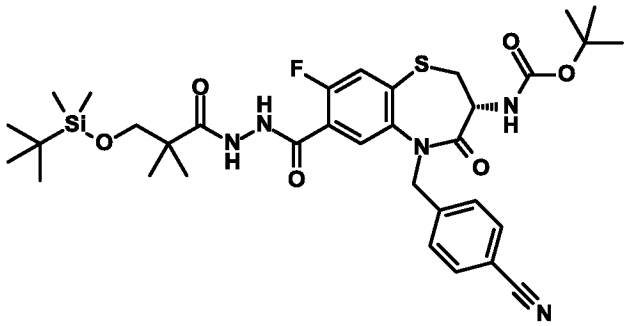
(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(4-цианобензил)-8-фтор-4-кето-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновую кислоту (567 мг, 1,15 ммоль) и КДИ (243 мг, 1,5 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Затем этот раствор медленно добавляли ко второму раствору моногидрата гидразина (168 мг, 164 мкл, 3,46 ммоль, 3 экв.) в ТГФ (1,68 мл) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 30 мин., разбавляли EtOAc, промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (578 мг, выход 99%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 430,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-цианофенил)метил]-8-фтор-7-[[(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]карбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



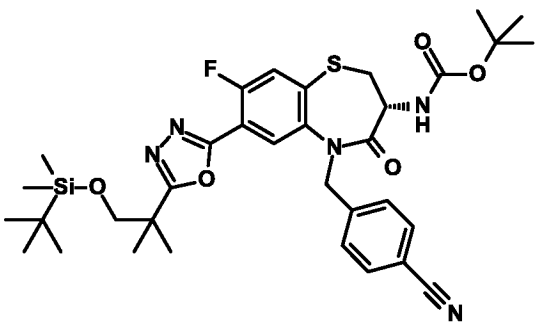
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **7a** из 3-гидрокси-2,2-диметилпропионовой кислоты (40,1 мг, 0,34 ммоль, 1,1 экв.) и трет-бутилового эфира N-[(3R)-7-карбазоил-5-(4-цианобензил)-8-фтор-4-кето-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (150 мг, 0,31 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества (209 мг, выход 98%). МС (ЭРИ): 584,5 $[M-H]^-$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-7-[[[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2,2-диметилпропаноил]амино]карбамоил]-5-[(4-цианофенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Трет-бутиловый эфир N-[(3R)-5-(4-цианобензил)-8-фтор-7-[[(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]карбамоил]-4-кето-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (209 мг, 0,3 ммоль), TBDMS-Cl (59 мг, 0,39 ммоль, 1,3 экв.) и имидазол (51,6 мг, 0,75 ммоль, 2,5 экв.) помещали в ТГФ (3 мл), перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Добавляли воду и реакцию разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили с помощью сульфата магния, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в гептане, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества МС (ЭРИ): 498,6 $[M-H]^-$.

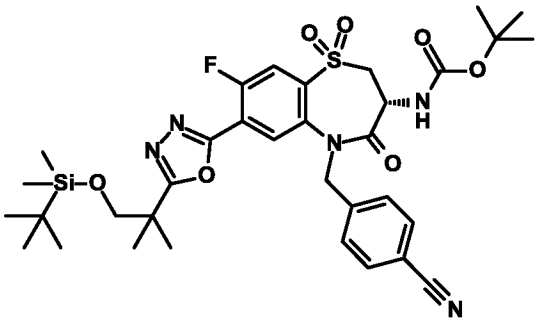
Шаг е) *4-[[(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-5-ил]метил]бензонитрил*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **8a** из трет-бутил N-[(3R)-7-[[[3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2,2-диметилпропаноил]амино]карбамоил]-5-[(4-цианофенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (135 мг, 0,19 ммоль) в виде

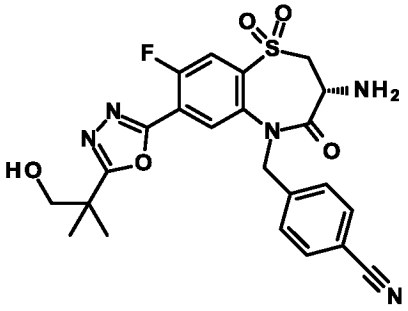
светло-желтого твердого вещества (150 мг, выход 96%). МС (ЭРИ): 682,5 $[M+H]^+$.

Шаг ж) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-цианофенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-цианофенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (150 мг, 0,187 ммоль) в виде белого твердого вещества (42,4 мг, выход 31%). МС (ЭРИ): 714,5 $[[M+H]^+$.

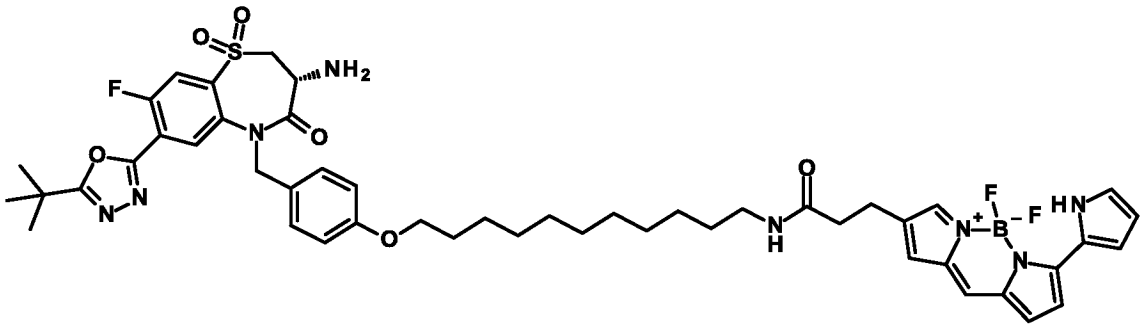
Шаг и) *4-[[(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-5-ил]метил]бензонитрил*



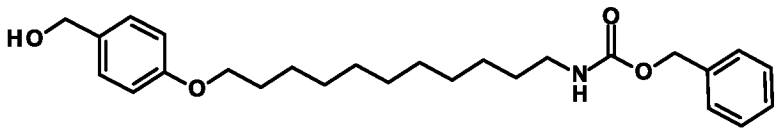
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-цианофенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (35 мг, 0,049 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли (10 мг, выход 34%). МС (ЭРИ): 500,3 $[[M+H]^+$.

Пример 189

3-[2,2-дифтор-12-(1H-пиррол-2-ил)-1-аза-3-азония-2-боранидатрицикло[7.3.0.03,7]додека-3,5,7,9,11-пентаен-5-ил]-N-[11-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенокси]ундецил]пропанамид

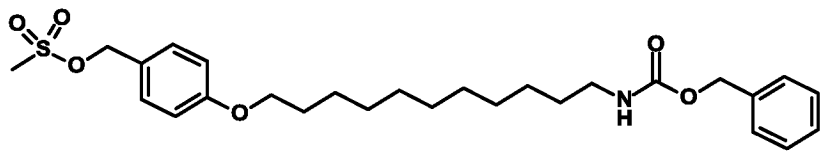


Шаг а) *бензил N-[11-[4-(гидроксиметил)фенокси]ундецил]карбамат*



4-гидроксибензиловый спирт (150 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.), бензил N-(11-бромундецил)карбамат (510 мг, 1,33 ммоль, 1,1 экв.) и карбонат калия (360 мг, 2,6 ммоль, 2,16 экв.) в MeCN (8 мл) перемешивали в течение 6 ч. при 80°C. Смесь выливали в воду (60 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2), объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:0 - 3:1) до получения указанного в заголовке соединения (410 мг, 0,96 ммоль, выход 76%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 410,2 $[M-OH]^+$.

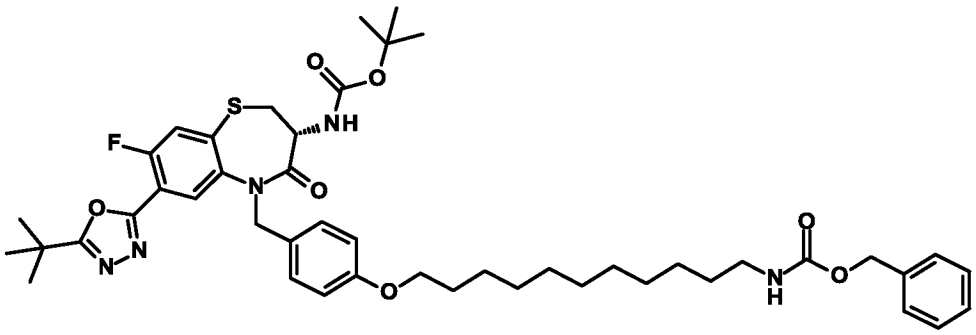
Шаг б) *[4-[11-(бензилоксикарбониламино)ундецокси]фенил]метилметансульфонат*



К смеси бензил N-[11-[4-(гидроксиметил)фенокси]ундецил]карбамат (300 мг, 0,7 ммоль) и ДИПЭА (0,3 мл, 1,72 ммоль, 2,45 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли метансульфонил хлорид (0,2 мл, 2,62 ммоль, 3,73 экв.) при 0°C, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. К смеси добавляли ДХМ (40 мл)

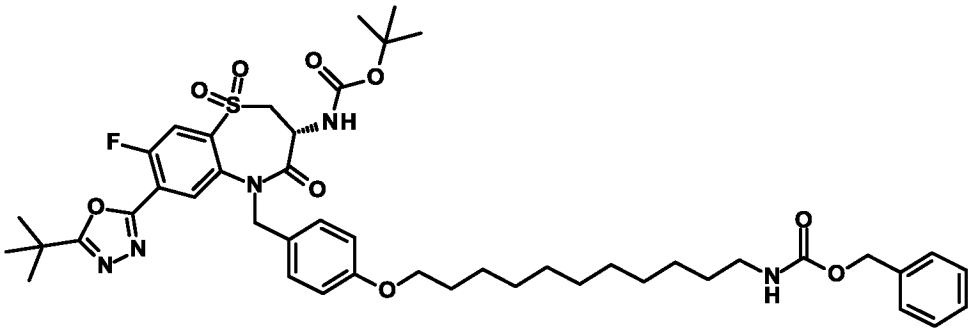
добавляли. Органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (280 мг, 0,55 ммоль, выход 78%) в виде желтого масла. МС (ЭРИ): 410,2 $[M\text{-}MeSO_3]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[[4-[11-(бензилоксикарбониламино)ундецокси]фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (120 мг, 0,27 ммоль) и [4-[11-(бензилоксикарбониламино)ундецокси]фенил]метилметансульфоната (280 мг, 0,55 ммоль, 2 экв.) после преп-ТСХ (ПЭ:ЭА= 2:1) в виде бесцветного масла (160 мг, 0,19 ммоль, выход 63%). МС (ЭРИ): 846,4 $[M+H]^+$.

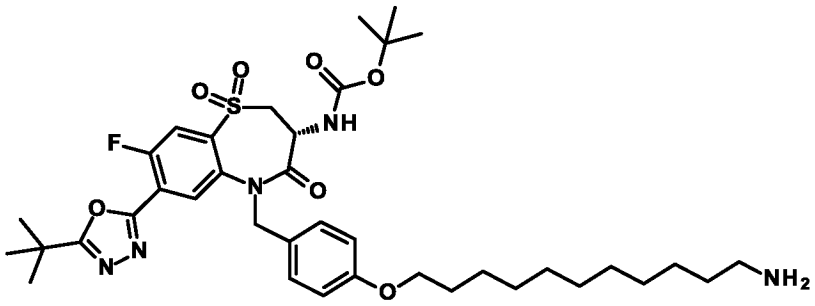
Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[[4-[11-(бензилоксикарбониламино)ундецокси]фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[[4-[11-(бензилоксикарбониламино)ундецокси]фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-

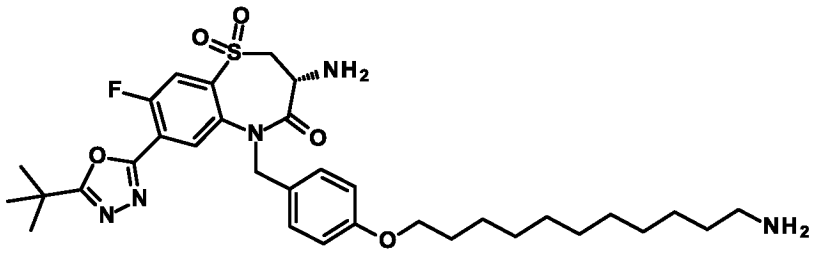
оксадиазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (160 мг, 0,19 ммоль) после преп-ТСХ (ПЭ:ЭА= 3:1) в виде бесцветного масла (150 мг, 0,170 ммоль, выход 88%). МС (ЭРИ): 878,3 $[M+H]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[[4-(11-аминоундецокси)фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



трет-бутил N-[(3R)-5-[[4-[11-(бензилоксикарбониламино)ундецокси]фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (120 мг, 0,14 ммоль) и Pd/C (10 мг) в MeOH (4 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. в атмосфере H_2 (15,0 фунт/кв. дюйм). Смесь отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством преп-ВЭЖХ. Лиофилизация обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли (18,4 мг, 0,02 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 744,3 $[M+H]^+$.

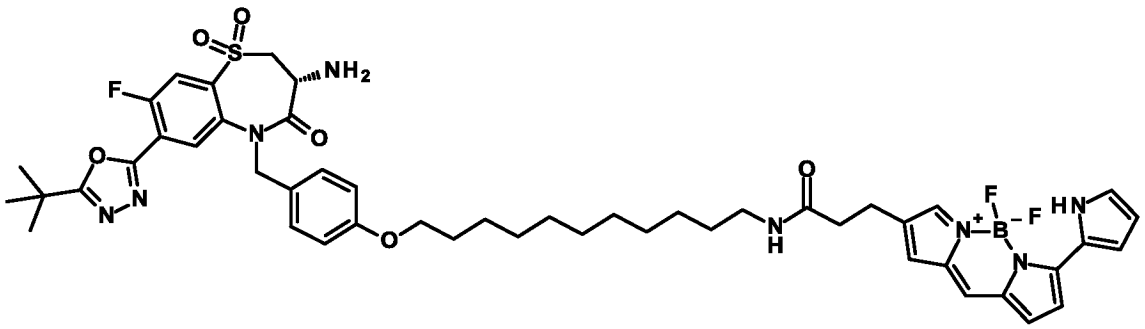
Шаг е) *(3R)-3-амино-5-[[4-(11-аминоундецокси)фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **7г** из трет-бутилового эфира гидрохлоридной соли N-[(3R)-5-[4-(11-аминоундецокси)бензил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-трикето-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (5 мг,

0,006 ммоль) после преп-ВЭЖХ в виде белого твердого вещества (5,2 мг, выход 126%). МС (ЭРИ): 644,5 $[M+H]^+$.

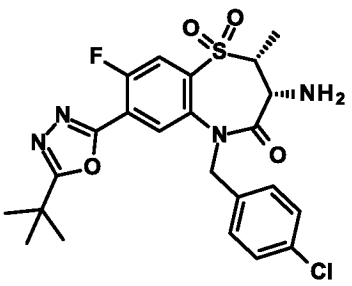
Шаг ж) *3-[2,2-дифтор-12-(1H-пиррол-2-ил)-1-аза-3-азония-2-боранидатрицикло[7.3.0.03,7]додека-3,5,7,9,11-пентаен-5-ил]-N-[11-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенокси]ундецил]пропанамид*



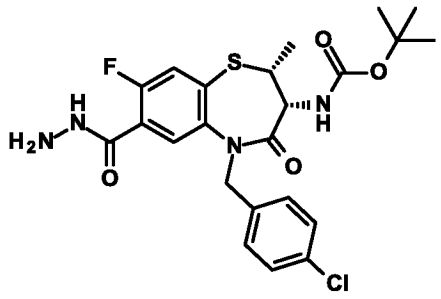
К сукцинимидному эфиру (3R)-3-амино-5-[4-(11-аминоундецокси)бензил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-дикето-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-4-она (1,3 мг, 0,002 ммоль) и 3-[2,2-дифтор-12-(1H-пиррол-2-ил)-1-аза-3-азония-2-боранидатрицикло[7.3.0.03,7]додека-3,5,7,9,11-пентаен-5-ил]пропионовой кислоты (1,2 мг, 0,003 ммоль, 1,39 экв.) добавляли ДМФ (0,05 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (0,66 мг, 23%) в виде фиолетового твердого вещества. МС (ЭРИ): 955,6 $[M+H]^+$.

Пример 190

(2R,3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-2-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

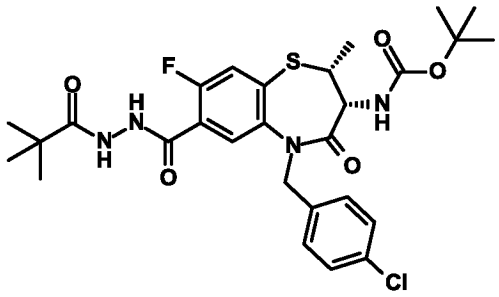


Шаг а) *трет-бутил N-[(2R,3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-2-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



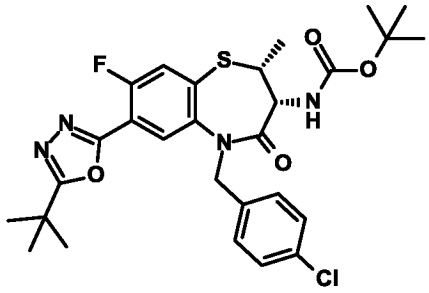
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **14** из (2R,3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-2-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (CAS 2002451-02-5) (258 мг, 0,52 ммоль) и получали результат в виде светло-желтой пены (269 мг, выход 99%). МС (ЭРИ): 453,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(2R,3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-8-фтор-2-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



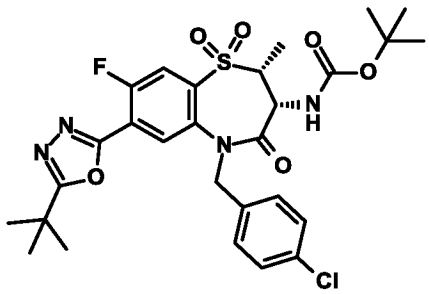
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **7a** из трет-*бутил N-[(2R,3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-2-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат* (50 мг, 0,096 ммоль) с использованием пивалиновой кислоты (CAS 75-989) (10,8 мг, 0,106 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (47 мг, выход 77%) МС (ЭРИ): 493,2 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(2R,3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-2-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



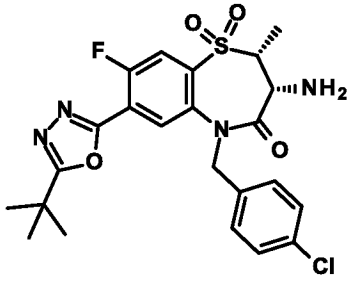
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **8а** из трет-*бутил N-[(2R,3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-8-фтор-2-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат* (50 мг, 0,078 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (32 мг, выход 70%). МС (ЭРИ): 575,3 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(2R,3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-2-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9б** из трет-бутил N-[(2R,3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-2-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (32 мг, 0,056 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (28 мг, выход 81%). МС (ЭРИ): 551,3 $[M-изобутен+H]^+$.

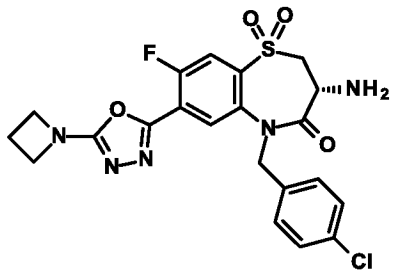
Шаг д) *(2R,3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-2-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



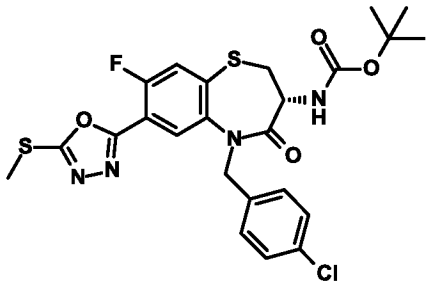
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-*бутил N-[(2R,3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-2-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин*-3-ил]карбамата (28 мг, 0,045 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (25 мг, выход 78%) в виде гидрохлоридной соли и производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола. МС (ЭРИ): 507,3 $[M+H]^+$.

Пример 191

(3R)-3-амино-7-[5-(азетидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он



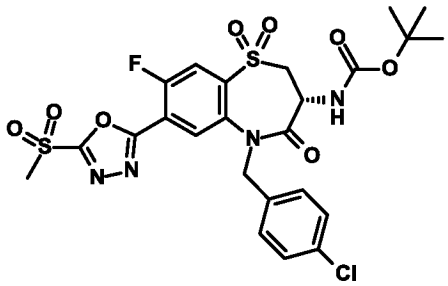
Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-метилсульфанил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (Пример 63, шаг а)) (1000,0 мг, 2,02 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляли CS_2 (0,37 мл, 6,06 ммоль, 3 экв.) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. в атмосфере азота при 25°C и затем нагревали до 70°C в течение 4 ч. После охлаждения смеси до 25°C добавляли ТЭА (1,12 мл, 8,08 ммоль, 4 экв.) и MeI (0,15 мл, 2,42 ммоль, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 25°C. Смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и промывали солевым раствором (3 x 25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали до

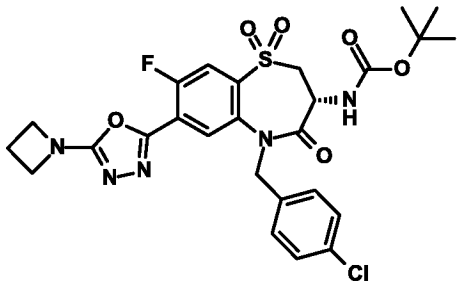
получения неочищенного продукта (1 г), который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc 5:1 - 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 1,18 ммоль, выход 58%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 495,1 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-метилсульфонил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



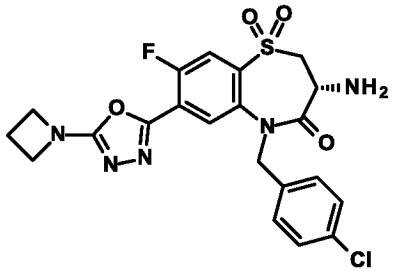
Раствор $KMnO_4$ (476,67 мг, 3,02 ммоль, 5,04 экв.) в воде (2,02 мл) добавляли по каплям к раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-метилсульфанил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (330,0 мг, 0,600 ммоль, 1 экв.) в смеси уксусной кислоты (6,72 мл) и воды (4,03 мл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 2 ч., поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C. Реакционную смесь выливали в холодный насыщенный водный раствор Na_2SO_3 (50 мл). Затем смесь экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали до получения неочищенного продукта (400 мг), который очищали с помощью преп-ВЭЖХ. Органический растворитель удаляли в вакууме, и после сублимационной сушки получали указанное в заголовке соединение (140 мг, 0,230 ммоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 559,2 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(азетидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Смесь трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-метилсульфонил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (120,0 мг, 0,200 ммоль, 1 экв.), азетидина (0,02 мл, 0,23 ммоль, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (32,36 мг, 0,23 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (12 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 25°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (15 мл), промывали солевым раствором (3 x 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали до получения неочищенного продукта (150 мг), который очищали с помощью преп-ВЭЖХ. Органический растворитель удаляли в вакууме, и после сублимационной сушки получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (30 мг, 0,050 ммоль, выход 26%). МС (ЭРИ): 592,3 $[M+H]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-7-[5-(азетидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*

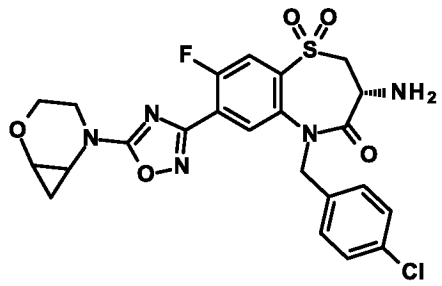


К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(азетидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (30,0 мг, 0,050 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли TMSOTf (0,03 мл, 0,150 ммоль, 3 экв.) и 2,6-лутидина (0,01 мл, 0,130 ммоль, 2,5 экв.) и смесь перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Смесь концентрировали в вакууме и оставшийся осадок очищали с помощью преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini NX-C18<75*30мм*3мкм>; подвижная фаза:[вода<10мМ NH_4HCO_3>-MeCN];B%: 22%-52%,8мин.) с последующей сублимационной сушкой для получения указанного в заголовке соединения (13,5

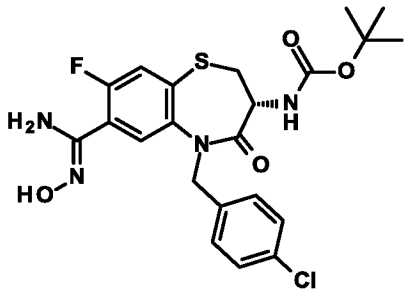
мг, 0,030 ммоль, выход 52%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 492,2 $[M+H]^+$.

Пример 192

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

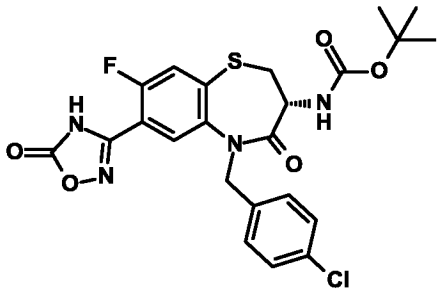


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



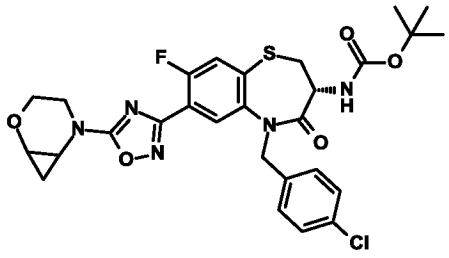
К раствору трет-бутилового эфира N-[(3R)-5-(4-хлорбензил)-7-циано-8-фтор-4-кето-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (419 мг, 0,83 ммоль, 1 экв.) в MeOH (4,17 мл) добавляли гидроксиламина гидрохлорид (89,6 мг, 1,25 ммоль, 1,5 экв.), а затем $NaHCO_3$ (350,5 мг, 4,17 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали до температуры обратного холодильника в течение 90 мин., охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтровальную лепешку промывали ДХМ. Затем фильтрат концентрировали в вакууме и остаток собирали в ДХМ и промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (215 мг, выход 98%) в виде белого твердого вещества (чистота 89%). МС (ЭРИ): 539,3 $[M-H+HCO_2H]^-$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (1,86 мл) добавляли КДИ (31,2 мг, 0,19 ммоль, 1,06 экв.) и триэтиламин (19,5 мг, 26,7 мкл, 0,19 ммоль, 1,06 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 3 часов, и после охлаждения собирали в EtOAc (30мл), промывали с помощью 1N водного раствора HCl (20 мл) и солевого раствора (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (117 мг, выход 92%) в виде светло-коричневого твердого вещества (чистота 75%). МС (ЭРИ): 519,4 $[M-H]^-$.

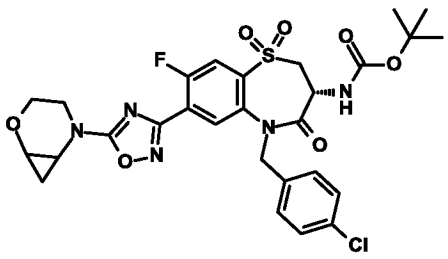
Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (33 мг, 0,06 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (1,03 мл) добавляли 2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептана гидрохлорид (19,5 мг, 0,14 ммоль, 2 экв.), ДИПЭА (37,2 мг, 50,2 мкл, 0,29 ммоль, 4 экв.) и бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфат (42,4 мг, 0,086 ммоль, 1,2 экв.). Смесь нагревали до 50°C в течение 90 мин. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью EtOAc и воды и энергично перемешивали. Фазы разделяли и водную фазу дважды промывали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

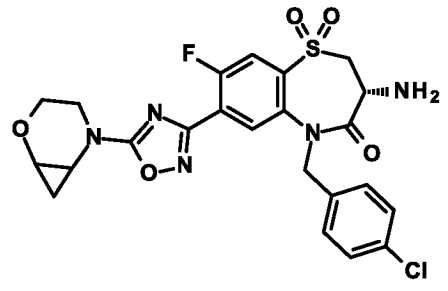
концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент EtOAc:гептан) для получения требуемого указанного в заголовке соединения (36 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества (чистота 91%). МС (ЭРИ): 546,3 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



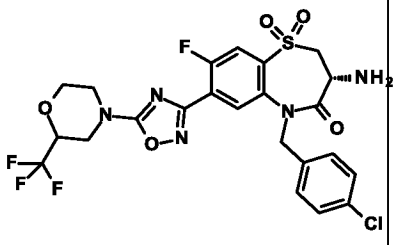
трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (36 мг, 0,054 ммоль) перемешивали с 3-хлорпероксибензойной кислотой (36,5 мг, 0,16 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (1,09 мл) при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Реакционный раствор разбавляли ДХМ и добавляли 1N водный NaOH (промывали 2 раза ДХМ). Органические слои промывали с помощью воды, солевого раствора, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали до получения неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент EtOAc:гептан) для получения требуемого указанного в заголовке соединения (28 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества (чистота 100%). МС (ЭРИ): 632,5 $[M-H]^-$.

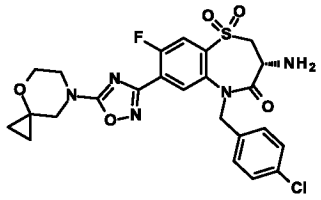
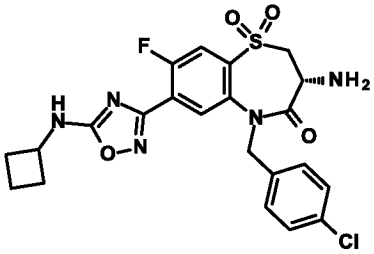
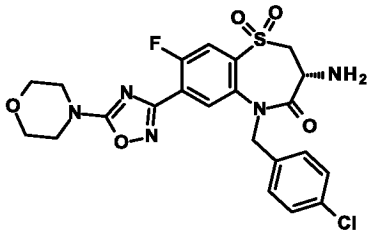
Шаг д) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

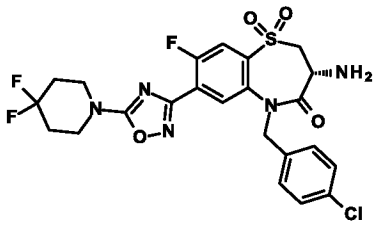
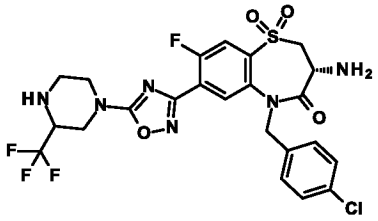
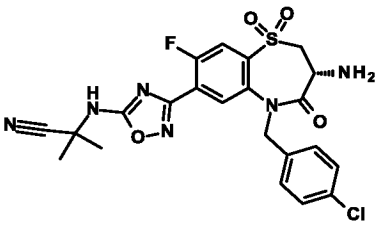


2 M HCl в Et_2O (39,4 мкл, 0,079 ммоль, 2 экв.) перемешивали с трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбаматом (25 мг, 0,039 ммоль, 1 экв.) в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропаноле (1,31 мл) при комнатной температуре в течение 40 мин. Растворитель выпаривали в вакууме. Твердое вещество суспендировали в ДХМ, сонировали в течение 30 секунд и снова концентрировали. Этот процесс повторяли дважды, затем сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества (чистота 100%). МС (ЭРИ): 534,3 $[M+H]^+$.

Примеры 193-199 из следующей таблицы были осуществлен по аналогии с примером 192 в три шага с использованием соответствующего аминного структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
193		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*) [ЭПИМЕРЫ 1:1]	2-(трифторметил)морфолин гидрохлорид)	590,3 $[M+H]^+$

194		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	4-Окса-7-азаспиро [2.5]октан гидрохлорид	548,1 [M+H]$^+$
195		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклобутиламино)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	Циклобутиламин	506,1 [M+H]$^+$
196		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	Морфолин	522,1 [M+H]$^+$

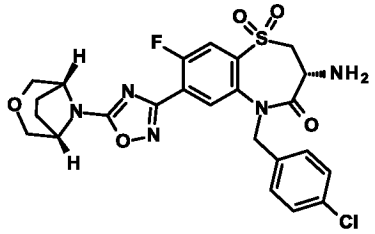
197		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	4,4-Дифторпиперидина гидрохлорид	556,1 $[M+H]^+$
198		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[3-(трифторметил)пиперазин-1-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]- 2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	трет-Бутил 2-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата гидрохлорид	589,1 $[M+H]^+$
199		2-метил-2-[[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]амино]пропаннитрил	2-Амино-2-метилпропаннитрил	519,1 $[M+H]^+$

* полученный в виде гидрохлоридной соли.

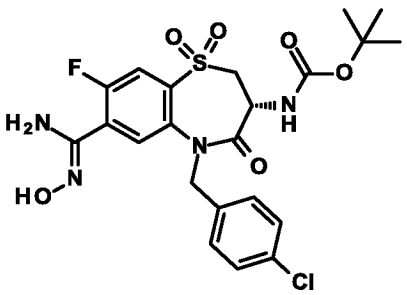
** полученный в виде соли ТФУ, поскольку его очистку проводили с помощью преп-ВЭЖХ, а элюент содержал 0,1% ТФУ.

Пример 200

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[(1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

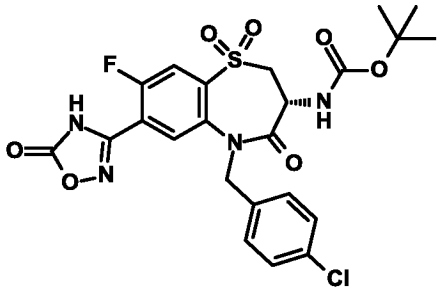


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с примером 192, шагом а) из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-циано-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (832 мг, 1,68 ммоль) в виде желтого твердого вещества (563 мг, выход 63%). МС (ЭРИ): 471,1 [М-изобутен+Н]$^+$.

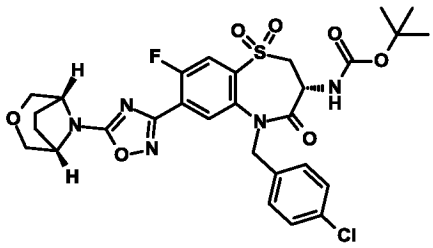
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(5-оксо-4Н-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с примером 192, шагом б) из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-

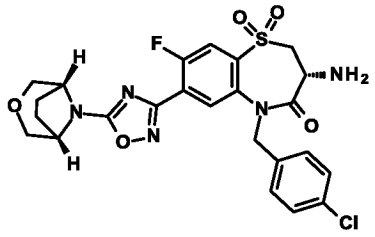
[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,19 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества (80 мг, выход 72%, чистота 94%). МС (ЭРИ): 497,0 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-[рац-(1S,5R)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



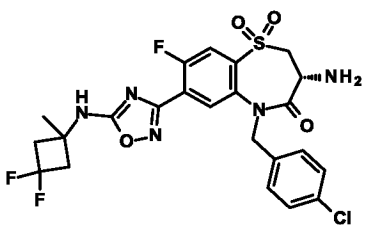
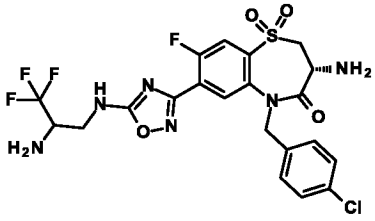
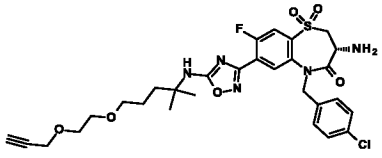
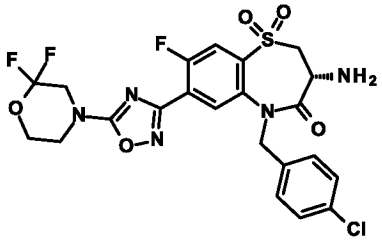
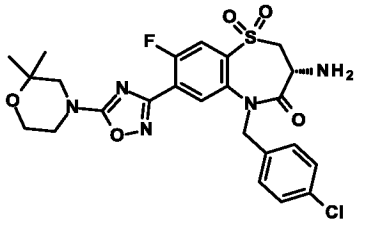
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с примером 192, шагом в) из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (45 мг, 0,069 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества (3,4 мг, выход 7%, чистота 95%). МС (ЭРИ): 592,3 $[M-изобутен+H]^+$.

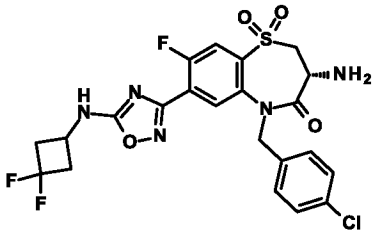
Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[рац-(1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с примером 192, шагом д) из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-[рац-(1S,5R)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (3 мг, 0,005 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (3 мг, выход 100%, чистота 93%). МС (ЭРИ): 548,3 $[M+H]^+$.

Примеры 201-206 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 200 в два шага с использованием соответствующего аминного структурного элемента.

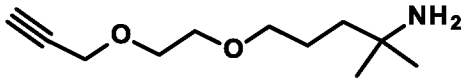
Пр.	Структура	Систематическое название	Структурный элемент	МС, ЭРИ: м/з
201		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*,**) [ЭПИМЕРЫ 1:1]	3,3-Дифтор-1-метил-циклобутанамина гидрохлорид	556,0 $[M+H]^+$
202		(3R)-3-амино-7-[5-[(2-амино-3,3,3-трифторпропил)амино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*) [ЭПИМЕРЫ 1:1]	3,3,3-Трифторпропан-1,2-диамина дигидрохлорид	561,1 $[M+H]^+$
203		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[[1,1-диметил-4-(2-проп-2-иноксиэтокси)бутил]амино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (**)	2-метил-5-(2-проп-2-иноксиэтокси)пентан-2-амин	634,2 $[M+H]^+$
204		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	2,2-Дифторморфолин;гидрохлорид	558,0 [M+H]+
205		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	2,2-диметилморфолин	550,1 $[M+H]^+$

206		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (**)	3,3-Дифторциклобутанамина гидрохлорид	542,0 $[M+H]^+$

* полученный в виде гидрохлоридной соли.

** Снятие защиты проводили в EtOAc с использованием HCl в EtOAc при к.т.

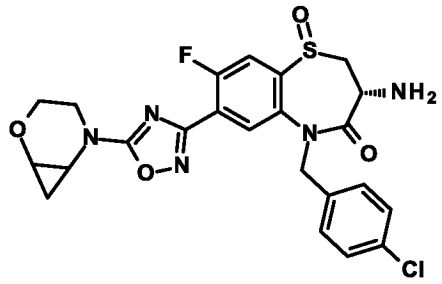
Прекурсорный амин для примера 203: *2-метил-5-(2-проп-2-иноксиэтокси)пентан-2-амин*



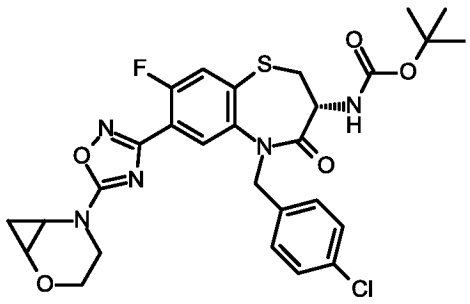
К раствору 4-метил-4-нитро-1-(2-проп-2-иноксиэтокси)пентана (350,0 мг, 1,53 ммоль) в MeOH (3,5 мл) и водного хлористого водорода (3,5 мл, 42 ммоль, 27,51 экв.) порциями добавляли цинк (598,8 мг, 9,16 ммоль, 6 экв.) при 0°C. По завершении смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч., концентрировали в вакууме до удаления большей части растворителя, и остаток добавляли в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) по каплям, затем суспензию экстрагировали EtOAc (10 мл), фильтровали через целит для отделения осажденной соли Zn. Водную фазу снова экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (250 мг, 1,25 ммоль, выход 82%) в виде светло-коричневого масла.

Пример 207

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер A)

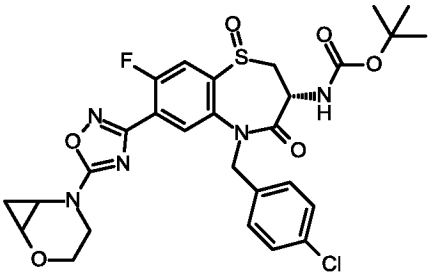


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



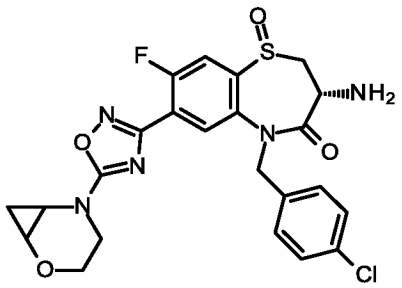
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре 16 из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (Пример 192, шаг б) (100 мг, 0,154 ммоль, 1 экв.) и 2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептана (CAS 1354952-28-5) (20,82 мг, 0,154 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого кристаллического вещества (63,3 мг, выход 65%). МС (ЭРИ): 546,2 [M-изобутен+H]$^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (Эпимер A) и трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (Эпимер B)*



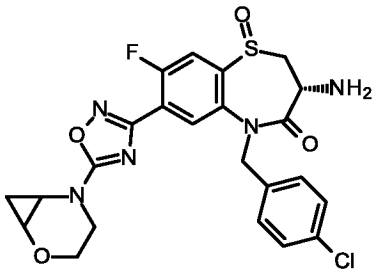
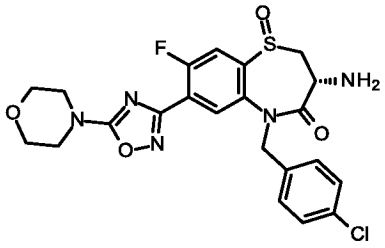
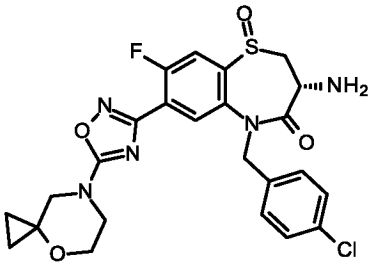
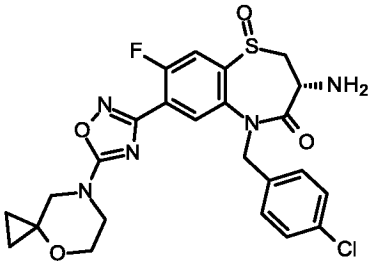
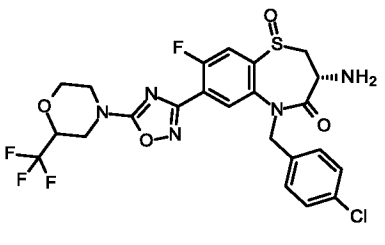
трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (63,3 мг, 0,1 ммоль) перемешивали с 3-хлорпероксибензойной кислотой (22,4 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) при к.т. в течение 1,5 часов. Реакционный раствор разбавляли ДХМ и 1N водным NaOH. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Органические слои промывали с помощью воды, солевого раствора, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан:EtOAc = 1:0 - 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (эпимер A) (24,7 мг, 40%) в виде белого порошка (МС (ЭРИ): 616,3 [M+HCOOH-H]) и эпимера B (18,3 мг, 29,6%) в виде белого порошка (МС (ЭРИ): 616,3 $[M+HCOOH-H]^-$).

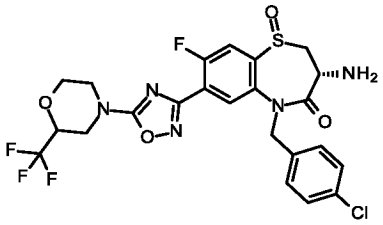
Шаг в) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он* (Эпимер A)



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (Эпимер A) (24,7 мг, 40 мкмоль) и получали результат (15,3 мг, выход 67%) в виде белого порошка в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 518,1 $[M+H]^+$.

Примеры 208-213 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 207.

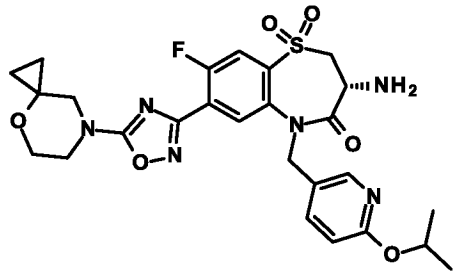
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Эпимер**	**МС, ЭРИ: м/з**
208		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер B) (*)	B	518,1 $[M+H]^+$
209		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер A) (*)	A	506,1 $[M+H]^+$
210		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер B) (*)	B	532,1 $[M+H]^+$
211		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер A) (*)	A	532,2 $[M+H]^+$
212		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер B)	B	574,1 $[M+H]^+$

		(*)		
213		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер A) (*)	A	574,2 [M+H]⁺

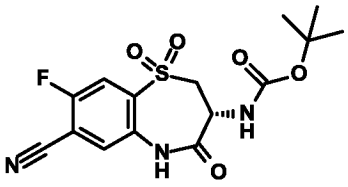
* в виде гидрохлоридной соли

Пример 214

(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

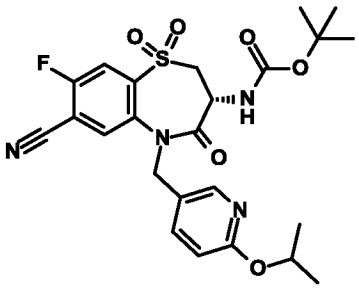


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



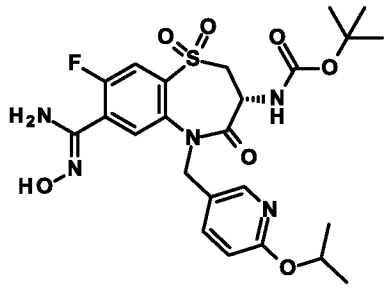
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из Примера 321, шага в) (7 г, 20,75 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (7,4 г, выход 96%). МС (ЭРИ): 314,1 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



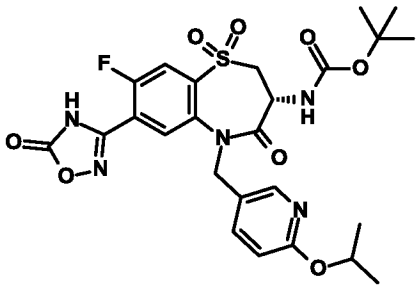
К смеси трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (500 мг, 1,35 ммоль, 1 экв.), KI (226 мг, 1,35 ммоль, 1 экв.), 1M водного раствора Na_2CO_3 (0,42 мл, 4,03 ммоль, 3 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли 5-(бромметил)-2-(1-метилэтокси)пиридин (CAS: 1382866-91-2) (398 мг, 1,5 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в этилацетат (20 мл) и органический слой промывали солевым раствором (3 x 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5:1 - 1:1), получая указанное в заголовке соединение (640 мг, 1,23 ммоль, выход 66%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 519,2 [M+H]+.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-1,1,4-триоксо-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



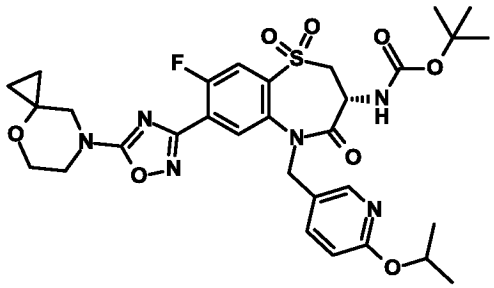
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **12** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (640 мг, 1,23 ммоль) и получали результат в виде желтого твердого вещества (220 мг, выход 29%). МС (ЭРИ): 552,3 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-1,1,4-триоксо-7-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



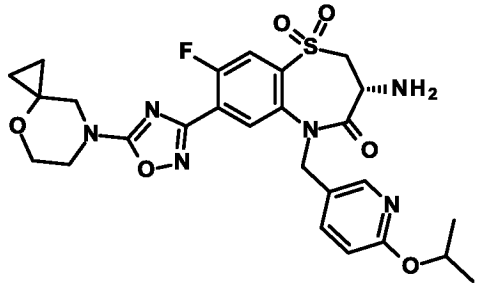
К смеси трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-1,1,4-триоксо-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (220 мг, 0,4 ммоль) и триэтиламина (0,11 мл, 0,8 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли N.N'-карбонилдиимидазол (97 мг, 0,6 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), слой промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = 2:1 - 0:1), получая указанное в заголовке соединение (185 мг, 0,32 ммоль, выход 69%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 578,3[M+H]+.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре 16 из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-1,1,4-триоксо-7-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,17 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (160 мг, выход 100%). МС (ЭРИ): 673,3 $[M+H]^+$.

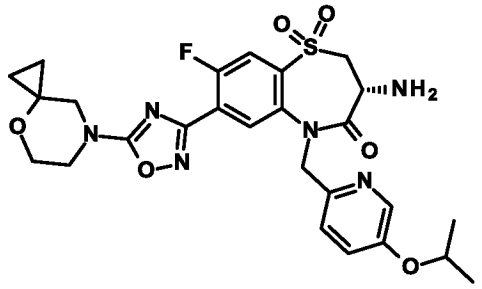
Шаг е) *(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



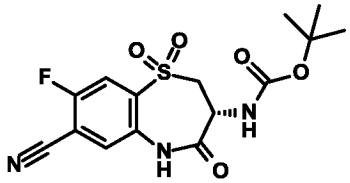
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (160 мг, 0,24 ммоль), дополнительно очищенного с помощью преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25мм*5мкм; подвижная фаза: вода(10мМ NH_4HCO_3)- MeCN;B%: 36%-66%, 8 мин.). Элюент концентрировали в вакууме для удаления MeCN, остаток подвергали сублимационной сушке и получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (31,2 мг, выход 61%). МС (ЭРИ): 573,3 $[M+H]^+$.

Пример 215

(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(5-изопропокси-2-пиридил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

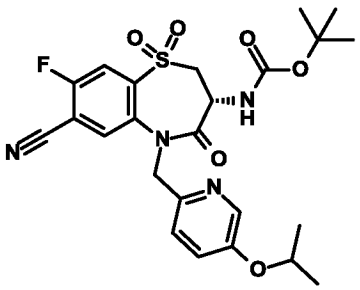


Шаг а*) трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



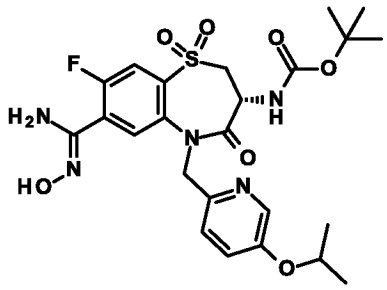
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из примера 321, шага в) (7 г, 20,7 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (7,4 г, выход 96%). МС (ЭРИ): 314,1 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-5-[(5-изопропокси-2-пиридил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



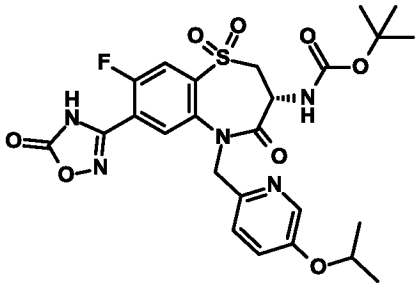
К смеси трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (500 мг, 1,35 ммоль), 5-(1-метилэтокси)-2-пиридинметанола (CAS:1198166-00-5) (249 мг, 1,49 ммоль, 1,1 экв.), Ph_3P (710 мг, 2,71 мл, 2 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли DIAD (0,53 мл, 2,71 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и органический слой промывали с помощью трех порций солевого раствора (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*50мм*10мкм; подвижная фаза: вода (10мМ NH_4HCO_3)-MeCN;B%: 40%-70%, 10 мин.). Элюент концентрировали в вакууме для удаления MeCN, остаток подвергали сублимационной сушке, получая указанное в заголовке соединение (260 мг, 0,5 ммоль, выход 36%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ЭРИ): 518,9 [M+H]+.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-2-пиридил)метил]-1,1,4-триоксо-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



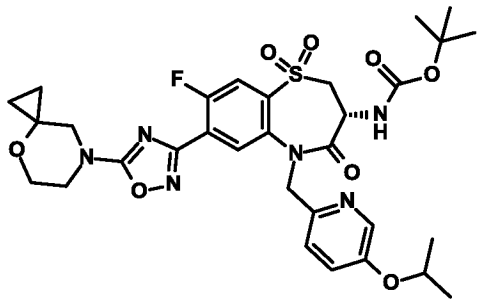
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **12** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-5-[(6-изопропокси-2-пиридил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (86 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде светло-коричневого твердого вещества (80 мг, выход 76,2%). МС (ЭРИ): 552,3 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-2-пиридил)метил]-1,1,4-триоксо-7-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



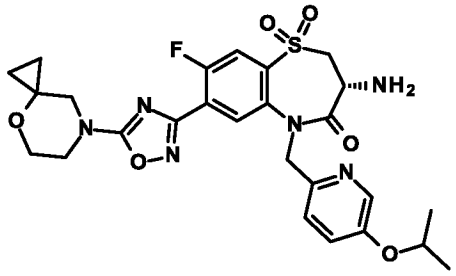
К смеси трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-2-пиридил)метил]-1,1,4-триоксо-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (86 мг, 0,16 ммоль) и NEt_3 (0,04 мл, 0,31 ммоль, 2экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли N.N'-карбонилдиимидазол (37,9 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл). Водный слой экстрагировали тремя порциями EtOAc (5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:1 - 0:1) получая указанное в заголовке соединение (80 мг, 0,14 ммоль, выход 76%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ЭРИ): 578,3[M+H]+.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-2-пиридил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре 16 из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-2-пиридил)метил]-1,1,4-триоксо-7-(5-оксо-4H-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (60 мг, 0,1 ммоль) и получали результат в виде светло-коричневого твердого вещества (60 мг, выход 80%). МС (ЭРИ): 673,4 $[M+H]^+$.

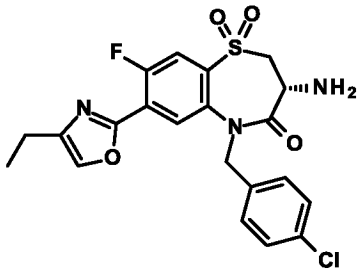
Шаг е) *(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(6-изопропокси-2-пиридил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



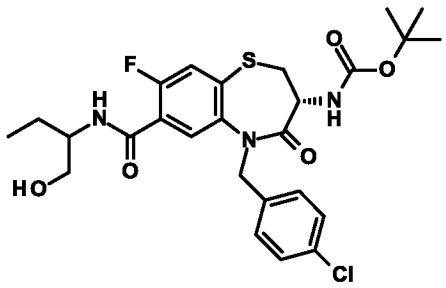
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-2-пиридил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (60 мг, 0,09 ммоль) и очищали с помощью преп-ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30мм*3мкм; подвижная фаза:[вода(0,05%HCl)-MeCN];B%: 24%-44%, 6 мин.) Элюент концентрировали в вакууме для удаления MeCN. Остаток сублимировали и получали указанное в заголовке соединение в виде светло-коричневого твердого вещества (11,2 мг, выход 19%). МС (ЭРИ): 573,3 $[M+H]^+$.

Пример 216

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилоксазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

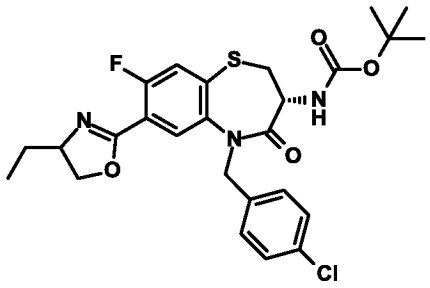


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорциклогекса-2,4-диен-1-ил)метил]-8-фтор-7-[1-(гидроксиметил)пропилкарбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



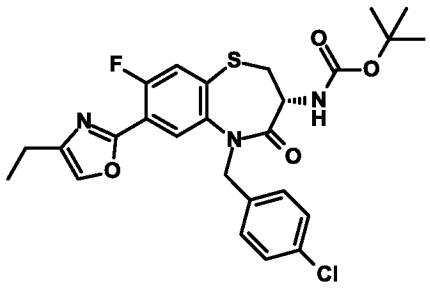
(R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]тиазепин-7-карбоновую кислоту (CAS:2002449-40-1) (70 мг, 146 мкмоль, экв.: 1) растворяли в ДМФ (0,5 мл) и добавляли ДИПЭА (75,2 мг, 102 мкл, 582 мкмоль, экв.: 4) к реакционной смеси. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли HATU (166 мг, 437 мкмоль, экв.: 3) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь затем нагревали до к.т. и добавляли 2-аминобутан-1-ол (19,5 мг, 20,6 мкл, 218 мкмоль, экв.: 1,5) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане), получая указанное в заголовке соединение (28 мг, 49,7 мкмоль, выход 34%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ЭРИ): 496,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



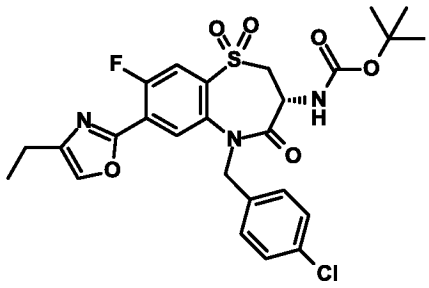
трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорциклогекса-2,4-диен-1-ил)метил]-8-фтор-7-[1-(гидроксиметил)пропилкарбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (25 мг, 45,3 мкмоль, экв.: 1) растворяли в ТГФ (0,4 мл). Добавляли реактив Берджесса (50,8 мг, 226 мкмоль, экв: 5) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали и оставшийся осадок очищали хроматографией на силикагеле (0-60% EtOAc в гептане), получая указанное в заголовке соединение (8,6 мг, 16,1 мкмоль, выход 36%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 534,4 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилоксазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



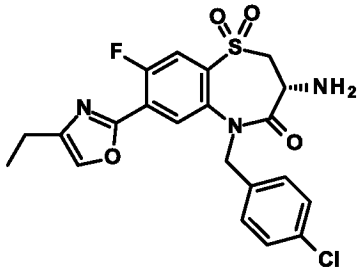
трет-бутил-N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (8 мг, 15 мкмоль, экв.: 1) растворяли в толуоле (0,5 мл). Добавляли ДДХ (3,4 мг, 15 мкмоль, экв.: 1) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут и затем перемешивали при 80°C в течение ночи. Добавляли ДДХ (3,4 мг, 15 мкмоль, экв.: 1) к реакционной смеси и перемешивали в течение двух дней при 110°C. Реакционную смесь адсорбировали на силикагеле и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане), получая указанное в заголовке соединение (2,3 мг, 4,32 мкмоль, выход 29%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 532,4 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилоксазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилоксазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 216, шаг в) (2,1 мг, 3,95 мкмоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (1,25 мг, 2,22 мкмоль, выход 56%). МС (ЭРИ): 564,4 $[M+H]^+$.

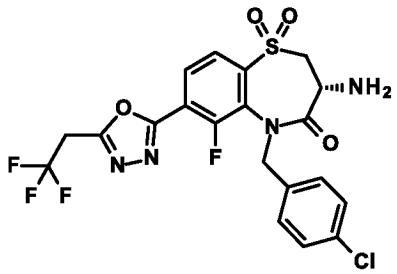
Шаг д) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилоксазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



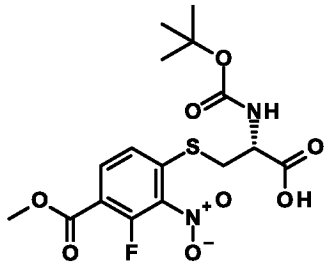
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с методикой **6б** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилоксазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (1,25 мг, 2,22 мкмоль) и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (1 мг, 1,68 мкмоль, выход 76%). МС (ЭРИ): 464,3 $[M+H]^+$.

Пример 217

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-6-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

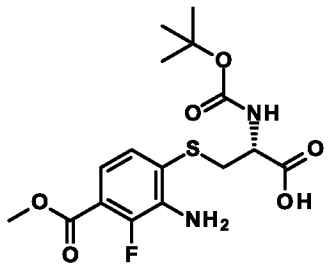


Шаг а) *(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(3-фтор-4-метоксикарбонил-2-нитрофенил)сульфанилпропановая кислота*



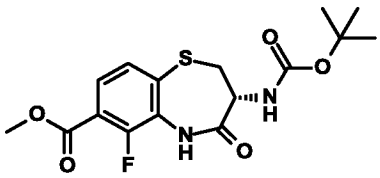
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой **1б** из метил 2,4-дифтор-3-нитробензоата (600 мг, 2,76 ммоль, экв.: 1) и получали результат в виде грязно-белого твердого вещества (1,16 г, 2,77 ммоль, выход 100%). МС (ЭРИ): 319,0 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг б) *(2R)-3-(2-амино-3-фтор-4-метоксикарбонилфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановая кислота*



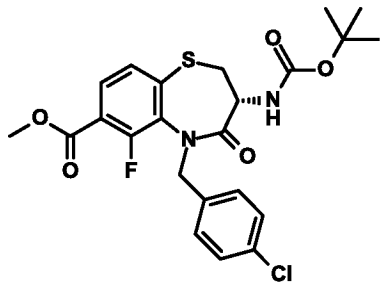
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой **2** из (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(3-фтор-4-метоксикарбонил-2-нитрофенил)сульфанилпропановой кислоты (1,15 г, 2,75 ммоль, экв.: 1) и получали результат в виде темно-коричневого аморфного твердого вещества (854 мг, 1,93 ммоль, выход 70%). МС (ЭРИ): 387,2 $[M-H]^-$.

Шаг в) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-6-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



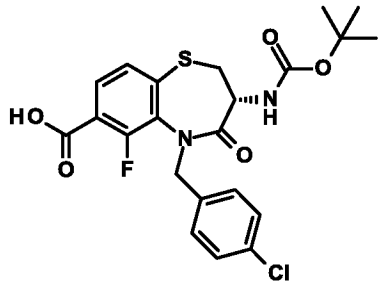
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой **3** из (2R)-3-(2-амино-3-фтор-4-метоксикарбонилфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (400 мг, 1,03 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого масла (222 мг, 599 мкмоль, выход 58%). МС (ЭРИ): 369,2 $[M-H]^-$.

Шаг г) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-6-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



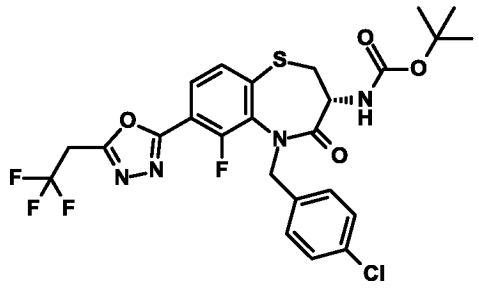
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой **4** из метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-6-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (220 мг, 594 мкмоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (201 мг, 191 мкмоль, выход 32%). МС (ЭРИ): 439,0 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг д) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-6-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



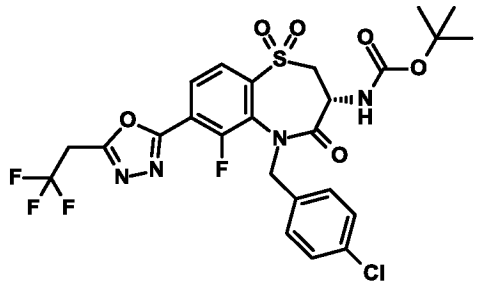
Метил-(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-6-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат (195 мг, 394 мкмоль, экв.: 1) растворяли в смеси ТГФ (3,5 мл), MeOH (500 мкл) и воды (1 мл). Добавляли гидрат гидроксида лития (33,1 мг, 788 мкмоль, экв: 2) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и оставшийся остаток растворяли в EtOAc и смесь промывали с помощью 1N водн. HCl, воды и солевого раствора. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали, получая указанное в заголовке соединение (195 мг, 215 мкмоль, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 479,1 $[M-H]^-$.

Шаг е) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-6-фтор-4-оксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



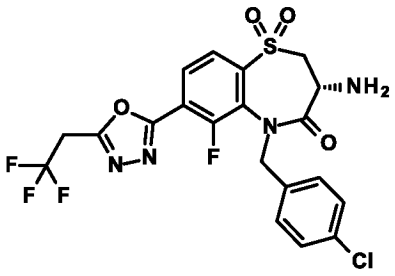
Смесь (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-6-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (40 мг, 83,2 мкмоль, экв.: 1), 3,3,3-трифторпропангидразида (11,8 мг, 83,2 мкмоль, экв: 1), HATU (31,6 мг, 83,2 мкмоль, экв: 1) и ДИПЭА (21,5 мг, 29,1 мкл, 166 мкмоль, экв: 2) в ТГФ (800 мкл) перемешивали при к.т. Через 30 мин. добавляли реактив Берджесса (59,5 мг, 250 мкмоль, экв.: 3) и перемешивание продолжали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) до получения указанного в заголовке соединения (29 мг, 34,1 мкмоль, выход 41%) в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 531,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг ж) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-6-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-6-фтор-4-оксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (27 мг, 46 мкмоль) и получали результат (18 мг, 29,1 мкмоль, выход 63%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 563,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

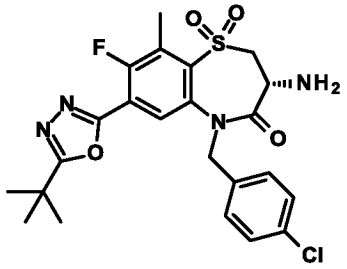
Шаг и) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-6-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



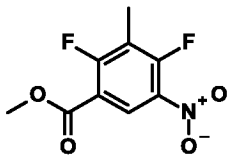
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой **6в** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-6-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (16 мг, 25,8 мкмоль) с добавлением 4 капель HCl (4M в диоксане) и получали результат (5,2 мг, 10 мкмоль, выход 39%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 519,0 $[M+H]^+$.

Пример 218

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-9-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он



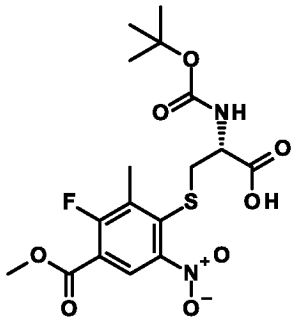
Шаг а) *метил 2,4-дифтор-3-метил-5-нитробензоат*



По каплям добавляли концентрированную азотную кислоту (2,49 мл, 56,09 ммоль, 3,73 экв.) к смеси метил 2,4-дифтор-3-метил-бензоата (CAS 1206675-31-1) (2,8 г, 15,04 ммоль, 1 экв.) в концентрированной серной кислоте (3,11 мл, 58,05 ммоль, 3,86 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. и затем погружали в лед. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью воды (20 мл) и солевого раствора (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме до получения осадка, который очищали колоночной хроматографией на

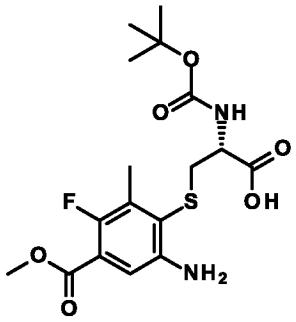
силикагеле (ПЭ/ЕА = 20:1 - 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (540 мг, 2,34 ммоль, выход 16%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ = 8,60 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,35 (t, J = 2,3 Гц, 3H).

Шаг б) *(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(3-фтор-4-метоксикарбонил-2-метил-6-нитрофенил)сульфанилпропановая кислота*



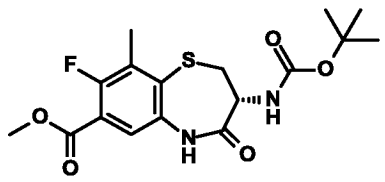
Указанное в заголовке соединение готовили из метил 2,4-дифтор-3-метил-5-нитробензоата (2000,0 мг, 8,65 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **1б** и получали результат в виде желтого масла (3700 мг, 8,56 ммоль, выход 99%). МС (ЭРИ): 431,1 $[M-H]^-$.

Шаг в) *(2R)-3-(6-амино-3-фтор-4-метоксикарбонил-2-метилфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановая кислота*



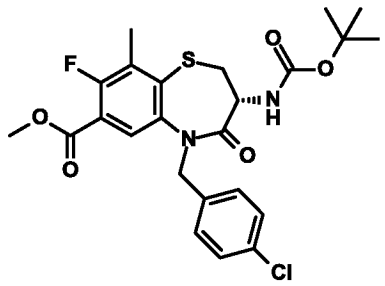
К суспензии (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(3-фтор-4-метоксикарбонил-2-метил-6-нитрофенил)сульфанилпропановой кислоты (1,0 г, 2,31 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (100,0 мг, 2,31 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (700 мг, 1,74 ммоль, выход 75%) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующем реакционном шаге без дополнительной очистки.

Шаг г) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-9-метил-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



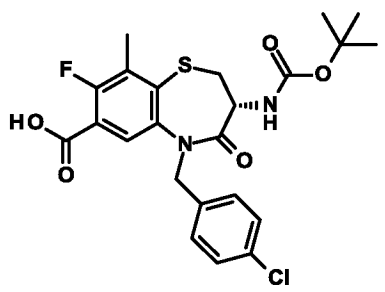
Указанное в заголовке соединение готовили из (2R)-3-(6-амино-3-фтор-4-метоксикарбонил-2-метилфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (2100,0 мг, 5,22 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **3** и получали результат в виде коричневого твердого вещества (350 мг, 0,910 ммоль, выход 17%). МС (ЭРИ): 383,1 $[M-H]^-$.

Шаг д) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-9-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



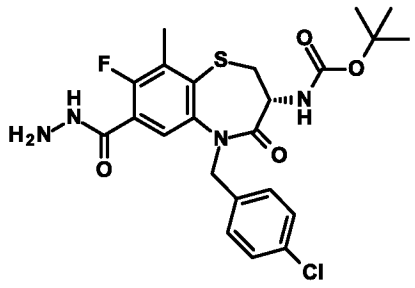
Указанное в заголовке соединение готовили из метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-9-метил-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (320,0 мг, 0,830 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **4** (ДМФ вместо ДМСО в качестве растворителя) и получали результат в виде светло-желтого масла (300 мг, 0,590 ммоль, выход 71%). МС (ЭРИ): 453,3 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг е) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-9-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



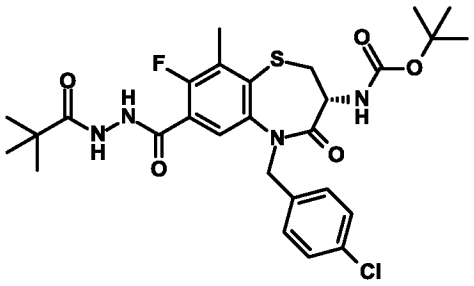
К раствору метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-9-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (200,0 мг, 0,390 ммоль, 1 экв.) в смеси растворителей MeOH (1 мл), ТГФ (1 мл) и воды (1 мл) добавляли LiOH (56,63 мг, 2,36 ммоль, 6 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления всех растворителей, оставшийся осадок повторно растворяли в воде (10 мл) и pH раствора доводили до 6 путем добавления 1M HCl (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью воды (10 мл) и солевого раствора (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением светло-желтого масла (250 мг), содержащего указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующем реакционном шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 439,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг ж) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-9-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



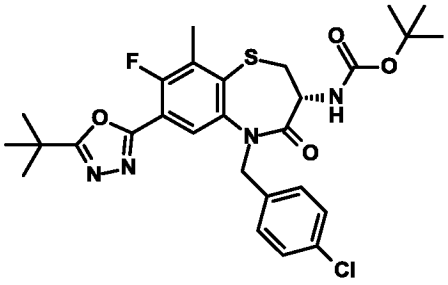
Указанное в заголовке соединение готовили из (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-9-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (200,0 мг, 0,400 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **14** и получали результат в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 453,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг и) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-8-фтор-9-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



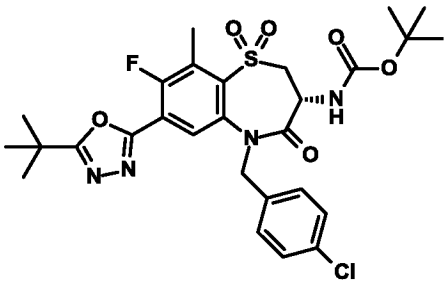
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-9-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (230,0 мг, 0,450 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **7a** и получали результат в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 593,4 $[M+H]^+$.

Шаг к) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-9-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



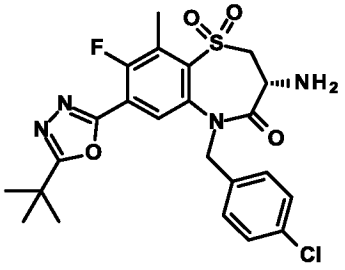
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-8-фтор-9-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (230,0 мг, 0,390 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **8a** и получали результат в виде светло-желтого масла (200 мг, 0,350 ммоль, выход 90%). МС (ЭРИ): 519,3 [M-изобутен+H]$^+$.

Шаг л) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-9-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-9-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (200,0 мг, 0,350 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде светло-желтого масла (200 мг, 0,330 ммоль, выход 95%). МС (ЭРИ): 607,4 $[M+H]^+$.

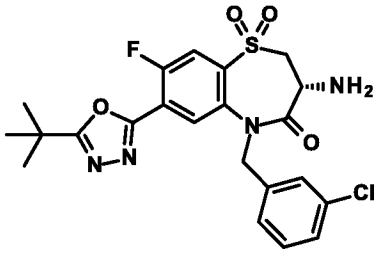
Шаг м) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-9-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



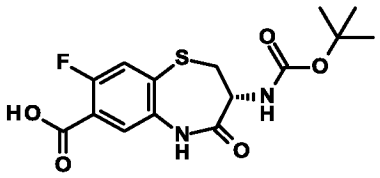
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-9-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (200,0 мг, 0,330 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества (42,7 мг, 0,080 ммоль, выход 25%). МС (ЭРИ): 507,1 $[M+H]^+$.

Пример 219

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(3-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

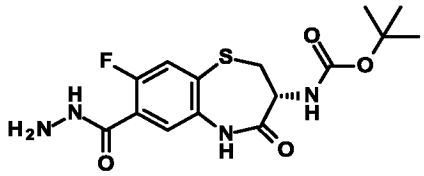


Шаг а) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



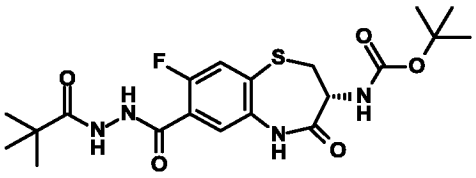
Метил-(R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-8-фтор-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]тиазепин-7-карбоксилат (CAS 2002449-38-7) (3,1 г, 8,37 ммоль, экв.: 1) растворяли в смеси ТГФ (60 мл) и воды (18 мл). К реакционной смеси добавляли гидроксид натрия (445 мг, 11,1 ммоль, экв.: 1,33) и перемешивали ее при к.т. в течение 7 ч. Реакцию гасили добавлением 1N водн. HCl (11,1 мл, 11,1 ммоль, экв.: 1,33) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали, получая указанное в заголовке соединение (3,13 г, 6,76 ммоль, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 301,0 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



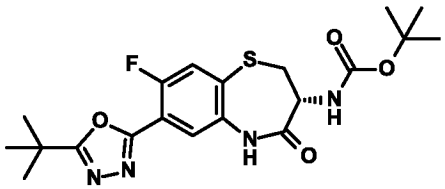
(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоновую кислоту (3,13 г, 6,76 ммоль, экв.: 1) растворяли в ТГФ (30 мл) и добавляли КДИ (1,43 г, 8,79 ммоль, экв.: 1,3) и желтый раствор перемешивали в течение 30 мин. К этому первому раствору по каплям добавляли второй раствор гидразингидрата (1,02 г, 984 мкл, 20,3 ммоль, экв: 3) в ТГФ (10 мл) при к.т. Реакционную смесь выливали на воду и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали, получая указанное в заголовке соединение (3,06 г, 6,2 ммоль, выход 92%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 315,0 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



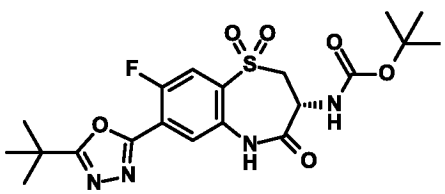
К раствору трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (2,98 г, 6,03 ммоль, экв.: 1) в ТГФ (60 мл) добавляли пивалиновую кислоту (678 мг, 6,64 ммоль, экв: 1,1), HATU (2,52 г, 6,64 ммоль, экв: 1,1) и ДИПЭА (1,56 г, 2,11 мл, 12,1 ммоль, экв: 2) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель выпаривали и оставшийся осадок очищали хроматографией на силикагеле (50-100% EtOAc в гептане), получая указанное в заголовке соединение (2,69 г, 5,92 ммоль, выход 98%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 399,1 [M-изобутен+H]$^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



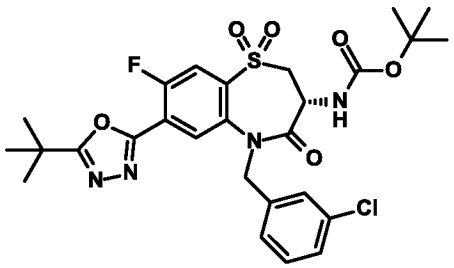
Добавляли реактив Берджесса (7,05 г, 29,6 ммоль, экв.: 5) к желтому раствору трет-бутил (R)-(8-фтор-4-оксо-7-(2-пивалоилгидразин-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]тиазепин-3-ил)карбамата (2,69 г, 5,92 ммоль, экв.: 1) в ТГФ (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Растворитель выпаривали и неочищенный осадок очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (2,57 г, 5,36 ммоль, выход 91%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 381,1[M-изобутен+H]$^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



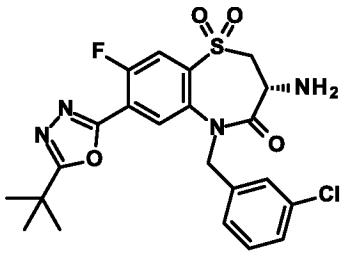
m-CPBA (117 мг, 521 мкмоль, экв.: 2,5) добавляли к бесцветному раствору трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 208 мкмоль, экв.: 1) в ДХМ (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. 1N водный раствор NaOH добавляли и смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слои промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) для получения указанного в заголовке соединения (65 мг, 135 мкмоль, выход 65%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 413,0[M-изобутен+H]$^+$.

Шаг e) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(3-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (60 мг, 128 мкмоль, экв.: 1) объединяли с 1-(бромметил)-3-хлорбензолом (28,9 мг, 18,5 мкл, 141 мкмоль, экв.: 1,1), K_2CO_3 (53,1 мг, 384 мкмоль, экв.: 3) и KI (10,6 мг, 64 мкмоль, экв: 0,5) в ДМСО (0,6 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Неочищенный осадок очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) до получения указанного в заголовке соединения (53 мг, 89,4 мкмоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 537,1 [M-изобутен+H]$^+$.

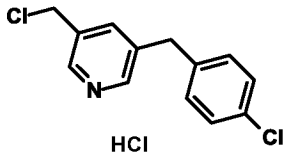
Шаг ж) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(3-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



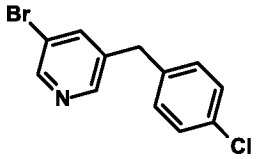
трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(3-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (50 мг, 84,3 мкмоль, экв.: 1) растворяли в ГФИП (14,2 мг, 2 мл, 84,3 мкмоль, экв.: 1) и добавляли несколько капель HCl (4N в диоксане). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 5 ч. Добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали, получая указанное в заголовке соединение (42 мг, 84 мкмоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): 493,0[M+H]$^+$.

Промежуточное соединение 11

3-(хлорметил)-5-[(4-хлорфенил)метил]пиридин, гидрохлорид



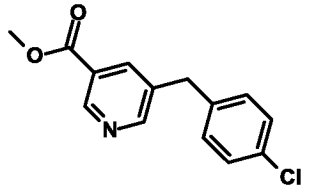
Шаг а) *3-бром-5-[(4-хлорфенил)метил]пиридин*



Смесь N-[(E)-(5-бром-3-пиридил)метиленамино]-4-метил-бензолсульфонамида (CAS 2415435-97-9) (2000,0 мг, 5,65 ммоль, 1 экв.), 4-хлорфенилборной кислоты (1324,35 мг, 8,47 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (2205,92 мг, 16,94 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (40 мл) нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1 ч. в атмосфере азота. Смесь охлаждали до к.т., фильтровали и промывали фильтрационную лепешку EtOAc (10 мл). Фильтрат промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме до получения неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЕА = 9:1 - 4:1) с

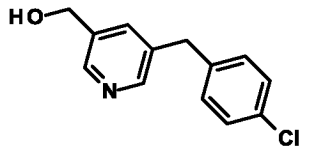
получением указанного в заголовке соединения (1540 мг, 5,45 ммоль, выход 94%) в виде бесцветного масла. МС (ЭРИ): 283,9 $[M+H]^+$.

Шаг б) *метил 5-[(4-хлорфенил)метил]пиридин-3-карбоксилат*



Раствор 3-бром-5-[(4-хлорфенил)метил]пиридин (840,0 мг, 2,97 ммоль, 1 экв.), ТЭА (0,82 мл, 5,95 ммоль, 2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (217,52 мг, 0,300 ммоль, 0,100 экв.) в смеси растворителей MeOH (10 мл) и ДМФ (10 мл) дегазировали аргоном три раза и затем продували CO три раза. Смесь нагревали до 80°C и перемешивали при CO (50 фунт/кв. дюйм) в течение 24 ч. Смесь фильтровали, фильтровальную лепешку промывали с помощью MeOH (2 x 5 мл) и фильтрат концентрировали до удаления всего MeOH. К остатку добавляли EtOAc (10 мл) и смесь промывали солевым раствором (3 x 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/EA = 9:1 - 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (570 мг, 2,18 ммоль, выход 70%) в виде бесцветного масла. МС (ЭРИ): 262,1 $[M+H]^+$.

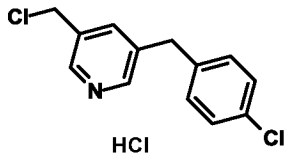
Шаг в) *[5-[(4-хлорфенил)метил]-3-пиридил]метанол*



К суспензии $LiAlH_4$ (79,76 мг, 2,1 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор метил 5-[(4-хлорфенил)метил]пиридин-3-карбоксилата (500,0 мг, 1,91 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 10 мин. при 0°C и затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением воды (0,013 мл) при 0°C и затем добавляли 15% водный раствор NaOH (0,013 мл) и воду (0,039 мл). Затем суспензию отфильтровывали через пробку из целита, а фильтровальный материал промывали EtOAc (2 x 5 мл). Фильтрат промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (340 мг, 1,45

ммоль, выход 34%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующем реакционном шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 234,1 $[M+H]^+$.

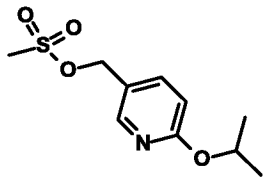
Шаг г) *3-(хлорметил)-5-[(4-хлорфенил)метил]пиридин, гидрохлорид*



К раствору [5-[(4-хлорфенил)метил]-3-пиридил]метанола (50,0 мг, 0,210 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли тионилхлорид (0,09 мл, 1,28 ммоль, 6 экв.) при 0°C. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, добавляли ТГФ (3 мл) и затем снова выпаривали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (65 мг, 0,230 ммоль, выход 76%) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующем реакционном шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 252,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 12

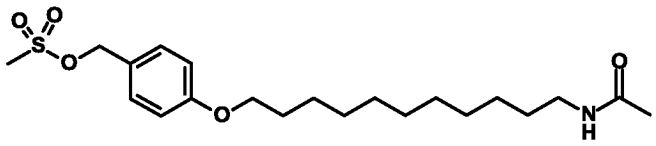
(6-изопропокси-3-пиридил)метилметансульфонат



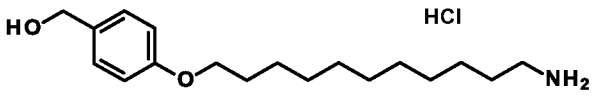
К раствору (6-изопропокси-3-пиридил)метанол (CAS 1104461-69-9) (50 мг, 0,299 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1,25 мл) добавляли ТЭА (30,26 мг, 41,68 мкл, 0,299 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь продували аргоном и охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли мезилхлорид (34,25 мг, 23,3 мкл, 0,299 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ три раза. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель выпаривали с получением бесцветного масла (126 мг), содержащего указанное в заголовке соединение. Это масло использовали в следующем реакционном шаге без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 13

[4-(11-ацетамидоундецокси)фенил]метилметансульфонат

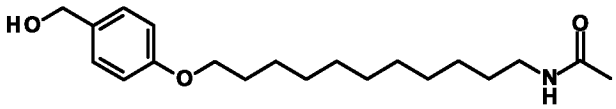


Шаг а) *[4-(11-аминоундецокси)фенил]метанол, гидрохлорид*



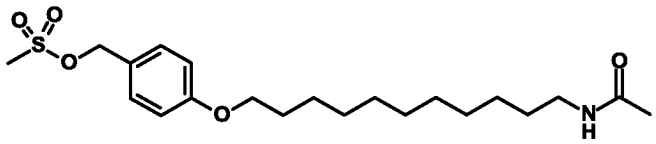
Смесь трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[11-[4-(гидроксиметил)фенокси]ундецил]карбамата (Пример 257, шаг б) (500,0 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.) в соляной кислоте в EtOAc (15,0 мл, 60 ммоль, 59,24 экв.) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (330 мг, 1 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в следующем реакционном шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 276,3 $[M+H-H_2O]^+$.

Шаг б) *N-[11-[4-(гидроксиметил)фенокси]ундецил]ацетамид*



К смеси [4-(11-аминундецокси)фенил]метанол, гидрохлорид (200,0 мг, 0,610 ммоль, 1 экв.) и ТЭА (0,42 мл, 3,03 ммоль, 5 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,07 мл, 0,760 ммоль, 1,26 экв.) при 0°C в атмосфере азота, и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин., а затем при 20°C в течение 50 мин. Смесь выливали в воду (20 мл) и затем экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЕА = 10:1 - 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (106 мг, 0,320 ммоль, выход 52%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 318,3 $[M+H-H_2O]^+$.

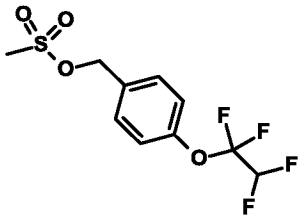
Шаг в) *[4-(11-ацетамидоундецокси)фенил]метилметансульфонат*



К смеси N-[11-[4-(гидроксиметил)феноксиундецил]ацетамида (100,0 мг, 0,300 ммоль, 1 экв.) и ТЭА (0,15 мл, 1,09 ммоль, 3,65 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли метансульфонил хлорид (0,05 мл, 0,610 ммоль, 2,05 экв.) при 0°C и затем смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме для получения желтого полутвердого вещества (300 мг), содержащего указанное в заголовке соединение, которое использовали как таковое на следующем реакционном шаге.

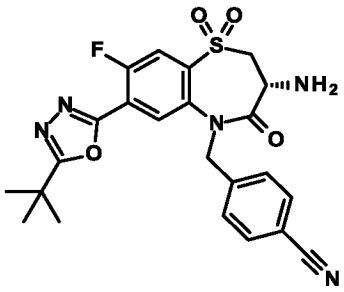
Промежуточное соединение 14

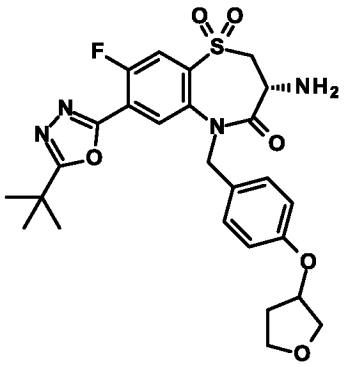
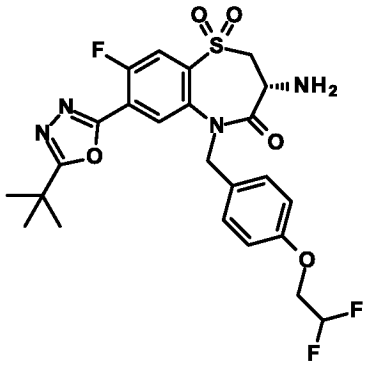
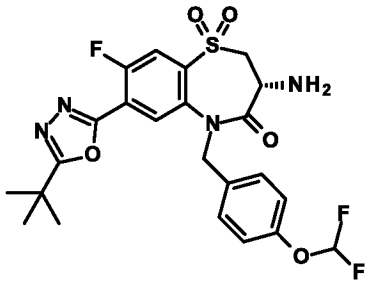
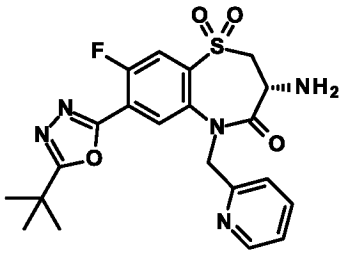
[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метилметансульфонат

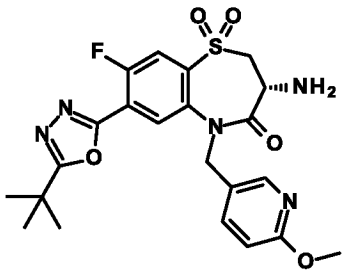
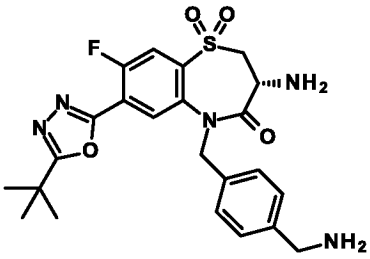
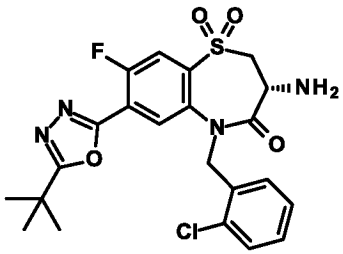
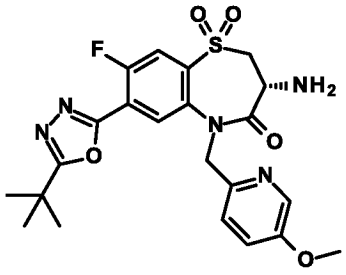
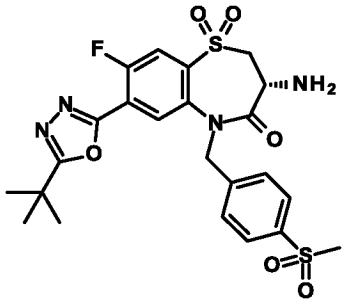


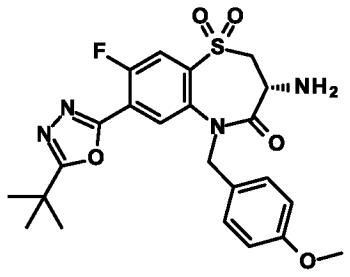
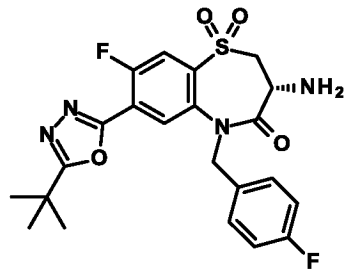
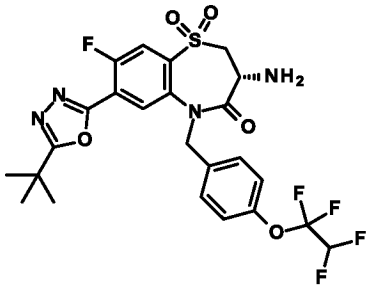
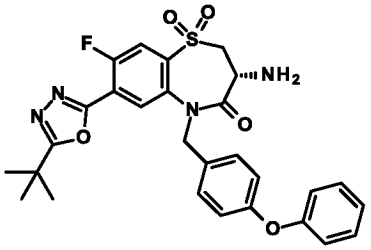
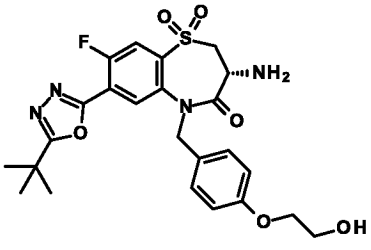
Промежуточное соединение готовили по аналогии с промежуточным соединением 12 из [4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метанола (CAS 773868-39-6) и получали результат в виде желтой жидкости.

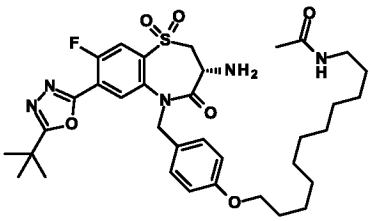
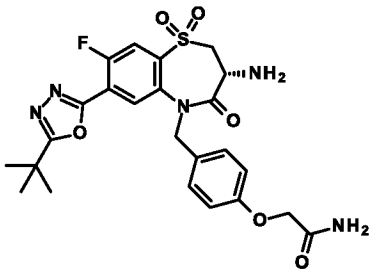
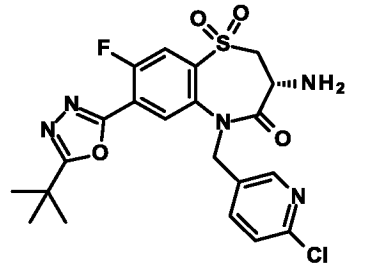
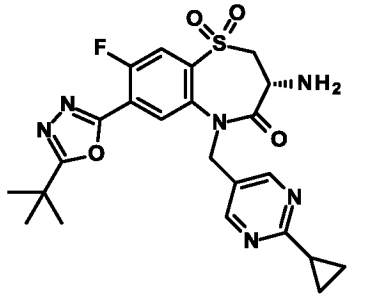
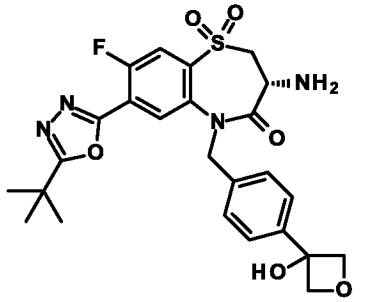
Примеры 220-251 из следующей таблицы были получены по аналогии с примером 219 с использованием соответствующего бензилгалогенидного или бензилсульфонатного структурного элемента.

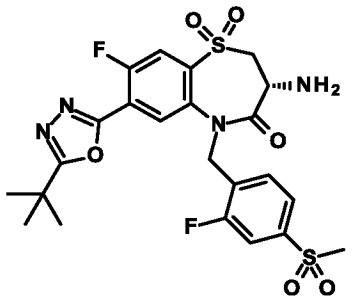
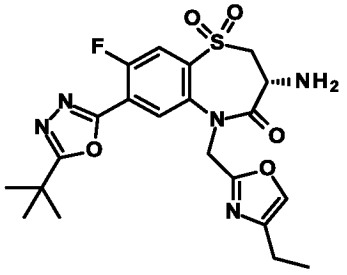
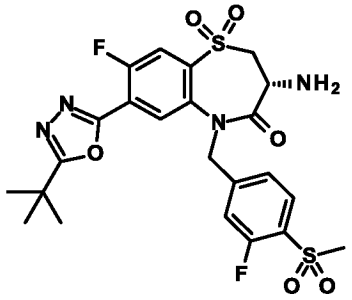
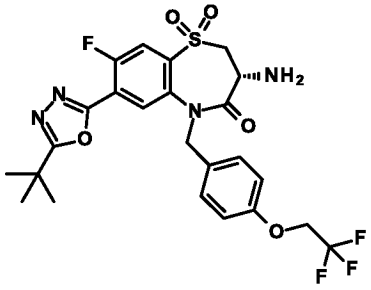
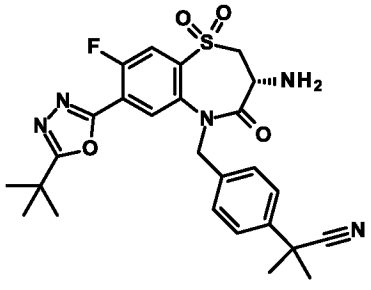
Пр.	Структура	Систематическое название	Структурный элемент	МС, ЭРИ: м/з
220		4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-5-ил]метил]бензонитрил (***)	4-(Бромметил)бензонитрил (CAS 17201-43-3)	484,4 $[M+H]^+$

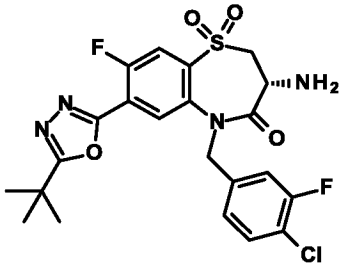
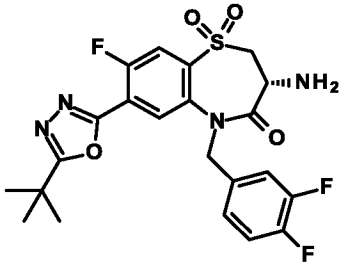
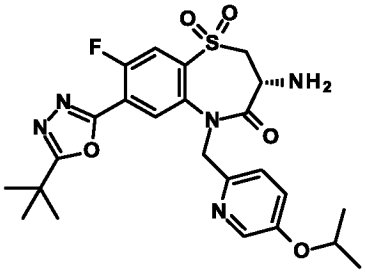
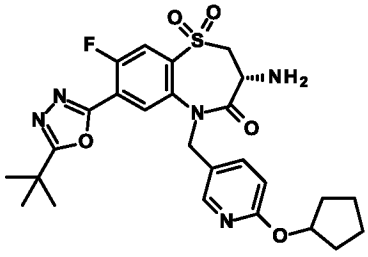
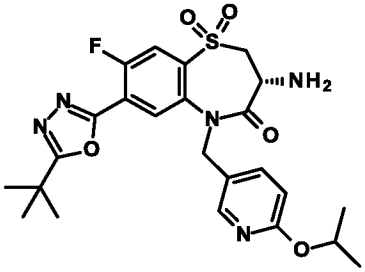
221		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[(4-тетрагидрофуран-3-илоксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (***)	3-[4-(Хлорметил)фенокси]тетрагидрофуран (CAS 126049-18-1)	545,3 [M+H]$^+$
222		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(2,2-дифторэтокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-(Хлорметил)-4-(2,2-дифторэтокси)бензол (CAS 1178393-11-7)	539,2 [M+H]$^+$
223		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(дифторметокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (***)	1-(Бромметил)-4-(дифторметокси)бензол (CAS 3447-53-8)	525,3 [M+H]$^+$
224		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-(2-пиридилметил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	2-(Хлорметил)пиридин (CAS 4377-33-7)	460,2 [M+H]$^+$

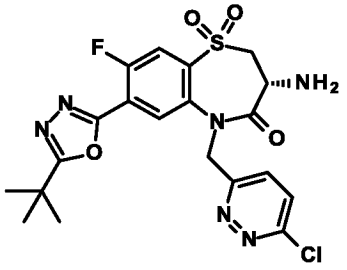
225		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(6-метокси-3-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	5-(Хлорметил)-2-метоксипиридин (CAS 101990-70-9)	490,1 [M+H]$^+$
226		(3R)-3-амино-5-[[4-(аминометил)фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	трет-Бутил N-[[4-(бромметил)фенил]метил]карбамат (CAS 187283-17-6)	488,1 [M+H]$^+$
227		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(2-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	1-(Бромметил)-2-хлорбензол (CAS 611-17-6)	493,1 [M+H]$^+$
228		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(5-метокси-2-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (***)	2-(Хлорметил)-5-метоксипиридин (CAS 75342-33-5)	490,1 [M+H]$^+$
229		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-метилсульфонилфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (***)	1-(Хлорметил)-4-метилсульфонилбензол (CAS 40517-43-9)	537,2 [M+H]$^+$

230		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-метоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (***)	1-(Хлорметил)-4-метоксибензол (CAS 824-94-2)	489,4 $[M+H]^+$
231		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (***)	1-(Хлорметил)-4-фторбензол (CAS 352-11-4)	477,4 $[M+H]^+$
232		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метилметансульфонат (Промежуточное соединение 14)	575,2 $[M+H]^+$
233		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-(Броммetил)-4-феноксибензол (CAS 36881-42-2)	551,3 $[M+H]^+$
234		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*****)	[4-[2-[трет-Бутил(диметил)силил]оксиэтокси]фенил]метилметансульфонат (CAS 2244238-45-5)	519,2 $[M+H]^+$

235		N-[11-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1 λ^6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]феноксиундецил] ацетамид (*)	4-(11-Ацетамидоундецокси)фенил]метилметансульфонат (Промежуточное соединение 13)	686,6 $[M+H]^+$
236		2-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1 λ^6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]феноксиацетамид (***)	2-[4-(Хлорметил)феноксиацетамид (CAS 1012-20-0)	532,3 $[M+H]^+$
237		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(6-хлор-3-пиридил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (***)	5-(Бромметил)-2-хлорпиридин (CAS 182924-36-3)	494,2 $[M+H]^+$
238		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(2-циклопропилпиримидин-5-ил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (***)	5-(Бромметил)-2-циклопропилпиримидин (CAS 1823028-59-6)	501,2 $[M+H]^+$
239		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[[4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1 λ^6,5-бензотиазепин-4-он	3-[4-(Хлорметил)фенил]оксетан-3-ол (CAS 2231294-32-7)	531,2 $[M+H]^+$

240		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(2-фтор-4-метилсульфонилфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (***)	1-(Броммети л)-2-фтор-4-метилсуль фонилбенз ол (CAS 1401796-84-6)	555,3 [M+H]$^+$
241		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-этилоксазол-2-ил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	2-(Хлорметил)-4-этилоксазол (CAS 224441-76-3)	478,2 [M+H]$^+$
242		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(3-фтор-4-метилсульфонилфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	4-(Броммети л)-2-фтор-1-метилсуль фонил-бензол (CAS 942199-49-7)	555,4 [M+H]$^+$
243		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	1-(Броммети л)-4-(2,2,2-трифторэт окси)бензо л (CAS 126300-83-2)	557,1 [M+H]$^+$
244		2-метил-2-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенил]пропан нитрил	2-[4-(Броммети л)фенил]-2-метилпроп аннитрил (CAS 1201643-73-3)	526,0 [M+H]$^+$

245		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	4-(Броммети л)-1-хлор-2-фторбензо л (CAS 206362-80-3)	511,2 [M+H]$^+$
246		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(3,4-дифторфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	4-(Броммети л)-1,2-дифторбен зол (CAS 85118-01-0)	495,3 [M+H]$^+$
247		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(5-изопропокси-2-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-(Хлормети л)-5-изопропок сипиридин (CAS 1315367-40-8)	518,4 [M+H]$^+$
248		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[6-(циклопентокси)-3-пиридил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	5-(Хлормети л)-2-(циклопент окси)пири дин (CAS 250546-74-7)	544,3 [M+H]$^+$
249		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	(6-изопропок си-3-пиридил)м етилметанс ульфонат (Промежут очное соединени е 12)	518,3 [M+H]$^+$

251		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(6-хлорпиридазин-3-ил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	3-Хлор-6-(хлорметил)пиридазин (CAS 120276-59-7)	495,3 [M+H]$^+$

* в виде гидрохлоридной соли

** в виде производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

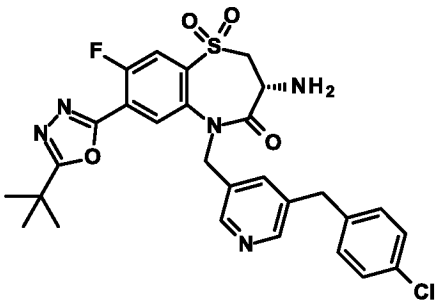
*** в виде гидрохлоридной соли и производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

**** в виде соли муравьиной кислоты

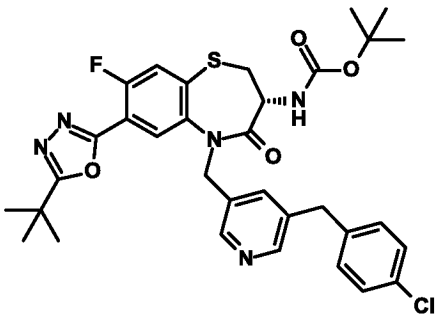
***** в виде соли ТФУ

Пример 252

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[5-[(4-хлорфенил)метил]-3-пиридил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

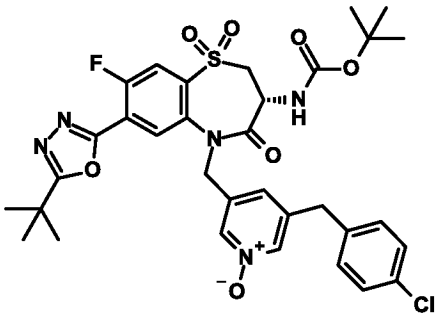


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[5-[(4-хлорфенил)метил]-3-пиридил]метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



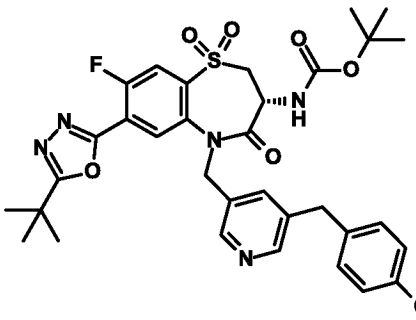
К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 219, шаг г) (100,0 мг, 0,230 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляли карбонат калия (158,31 мг, 1,15 ммоль, 5 экв.), йодид калия (19,02 мг, 0,110 ммоль, 0,500 экв.) и раствор 3-(хлорметил)-5-[(4-хлорфенил)метил]пиридин гидрохлорида (Промежуточное соединение 11) (86,24 мг, 0,270 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (1,5 мл) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли EtOAc (5 мл), промывали солевым раствором (3 x 5 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации органический слой концентрировали до сухости в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп-ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,170 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 652,3 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[5-[(4-хлорфенил)метил]-1-оксидо-пиридин-1-ий-3-ил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



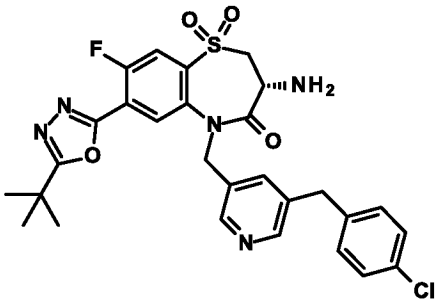
К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[5-[(4-хлорфенил)метил]-3-пиридил]метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (110,0 мг, 0,170 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли m-CPBA (90,95 мг, 0,420 ммоль, 2,5 экв.) и смесь перемешивали в течение 5 ч. при 25°C. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и затем промывали с помощью насыщенного водного раствора Na_2SO_3 (10 мл), насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (2 x 15 мл) и солевого раствора (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением белого твердого вещества, содержащего указанное в заголовке соединение (113 мг), которое использовали на следующем реакционном шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 700,3 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[5-[(4-хлорфенил)метил]-3-пиридил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин--3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[5-[(4-хлорфенил)метил]-1-оксидопиридин-1-ий-3-ил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (118,41 мг, 0,170 ммоль, 1 экв.) в MeCN (4 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (42,94 мг, 0,170 ммоль, 1 экв.). Смесь дегазировали с помощью азота три раза, перемешивали в течение 10 мин. при 25°C и затем нагревали до 70°C и перемешивали в течение 7 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением коричневого масла, содержащего указанное в заголовке соединение (150 мг), которое использовали на следующем шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 684,2 $[M+H]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[5-[(4-хлорфенил)метил]-3-пиридил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

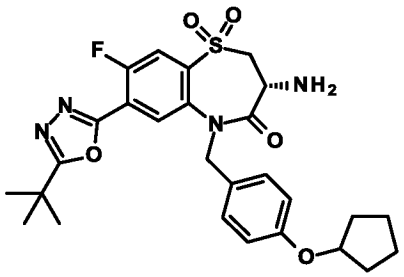


Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[5-[(4-хлорфенил)метил]-3-пиридил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин--3-ил]карбамата (150,0 мг, 0,220 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **6б**

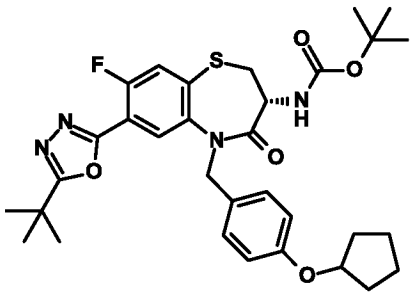
и получали результат в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли (19,1 мг, 0,030 ммоль, выход 14%). МС (ЭРИ): 584,3 $[M+H]^+$.

Пример 253

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

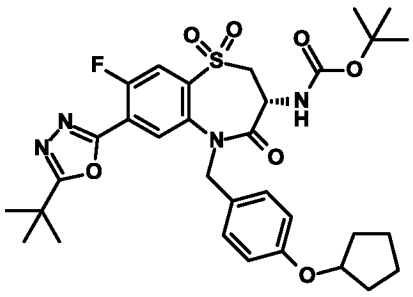


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



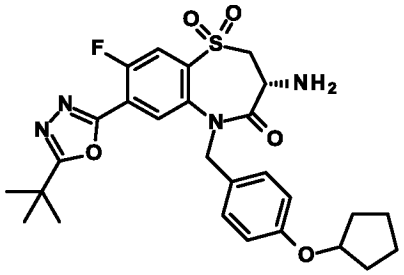
К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 219, шаг г) (200,0 мг, 0,460 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляли карбонат калия (126,65 мг, 0,920 ммоль, 2 экв.), йодид калия (38,03 мг, 0,230 ммоль, 0,500 экв.) и раствор 1-(хлорметил)-4-(циклопентокси)бензола (CAS 1041579-01-4) (193,08 мг, 0,920 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (1,5 мл) при 25°C и смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (5 мл), промывали солевым раствором (3 x 5 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации органический слой концентрировали до сухости в вакууме до сухости в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/EtOAc = 9:1 - 3:2) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,410 ммоль, выход 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 611,3 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



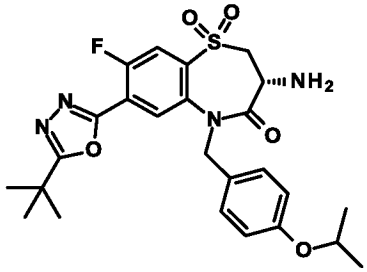
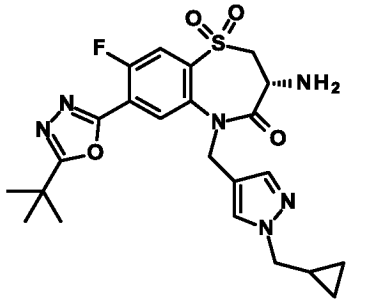
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (200,0 мг, 0,330 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (220 мг, 0,340 ммоль, выход 87%). МС (ЭРИ): 665,1 $[M+Na]^+$.

Шаг в) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (220,0 мг, 0,340 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества (81,4 мг, 0,140 ммоль, выход 40%). МС (ЭРИ): 543,3 $[M+H]^+$.

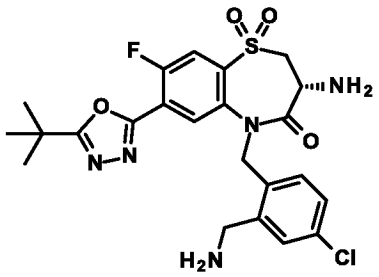
Примеры 254-255 из следующей таблицы были получены по аналогии с примером 253 с использованием соответствующего бензилгалогенидного или бензилсульфонатного структурного элемента.

Пр.	Структура	Систематическое название	Струк-турный элемент	МС, ЭРИ: м/з
254		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-(Хлорметил)-4-изопропоксибензол (CAS 40141-12-6)	517,3 [M+H]⁺
255		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[1-(циклопропилметил)пиразол-4-ил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	4-(Хлорметил)-1-(циклопропилметил)пиразол (CAS 1339919-93-5)	503,2 [M+H]⁺

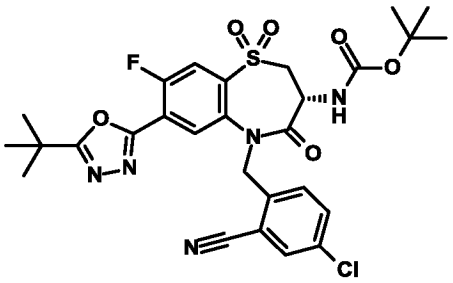
* в виде гидрохлоридной соли

Пример 256

(3R)-3-амино-5-[[2-(аминометил)-4-хлорфенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

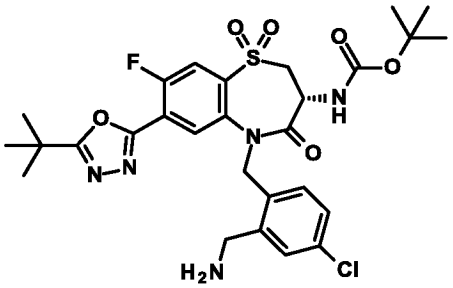


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлор-2-цианофенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 219, шаг д) (150,0 мг, 0,320 ммоль, 1 экв.), Na_2CO_3 (74,66 мг, 0,700 ммоль, 2,2 экв.) и KI (33,21 мг, 0,200 ммоль, 0,620 экв.) в ДМФ (4 мл) добавляли раствор 2-(бромметил)-5-хлор-бензонитрил (88,56 мг, 0,380 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (4 мл) в течением 4 ч. при 25°C и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтровальную лепешку промывали с помощью EtOAc (10 мл). К фильтрату добавляли EtOAc (10 мл) и полученную органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,320 ммоль, выход 79%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 562,1 $[M-изобутен+H]^+$.

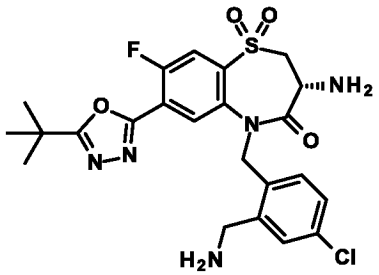
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[[2-(аминометил)-4-хлорфенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлор-2-цианофенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (160,0 мг, 0,260 ммоль, 1 экв.) в смеси MeOH (4 мл) и ТГФ (8 мл) добавляли никель Ренея (33,55 мг, 0,260 ммоль, 1 экв.) и гидроксид аммония (0,4 мл, 3,2 ммоль, 12,34 экв.) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь аккуратно фильтровали с использованием диатомита и фильтровальную лепешку

промывали с помощью ТГФ (5 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,160 ммоль, выход 53%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 622,2 $[M+H]^+$.

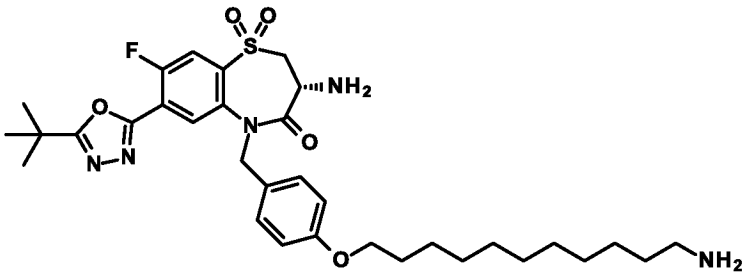
Шаг в) *(3R)-3-амино-5-[[2-(аминометил)-4-хлорфенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



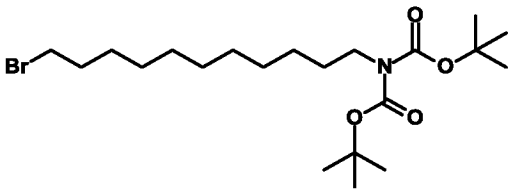
К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[[2-(аминометил)-4-хлорфенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100,0 мг, 0,160 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (0,500 мл) добавляли EtOAc/HCl (2,0 мл, 8 ммоль, 49,77 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После того, как реакционную смесь концентрировали в вакууме, осадок очищали с помощью преп-ВЭЖХ получая указанное в заголовке соединение (41,6 мг, 0,070 ммоль, выход 45%) в виде желтого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 522,1 $[M+H]^+$.

Пример 257

(3R)-3-амино-5-[[4-(11-аминоундецокси)фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

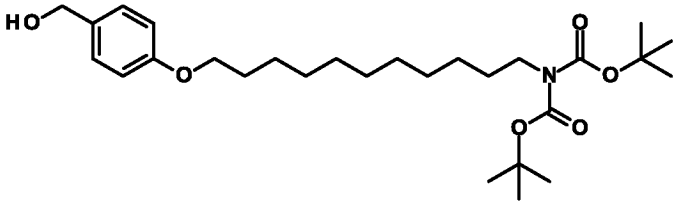


Шаг а) *трет-бутил N-(11-бромоундецил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамат*



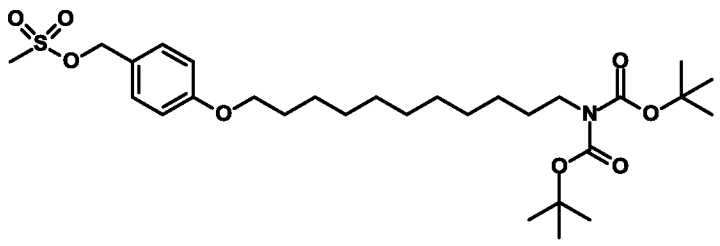
К смеси 1,11-дибромундекана (8000,0 мг, 25,47 ммоль, 1,84 экв.) и карбоната цезия (9000,0 мг, 27,62 ммоль, 2 экв.) в MeCN (80 мл) добавляли ди-трет-бутил иминодикарбоксилат (3000,0 мг, 13,81 ммоль, 1 экв.) при 20°C и затем смесь перемешивали при 70°C в течение 8 ч. Смесь выливали в воду (600 мл) и затем экстрагировали EtOAc (300 мл x 2), объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением осадка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ:EtOAc = 1:0 - 80:1) с получением указанного в заголовке соединения (4000 мг, 8,88 ммоль, выход 64%) в виде бесцветного масла. МС (ЭРИ): 474,2 $[M+Na]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[11-[4-(гидроксиметил)фенокси]ундецил]карбамат*



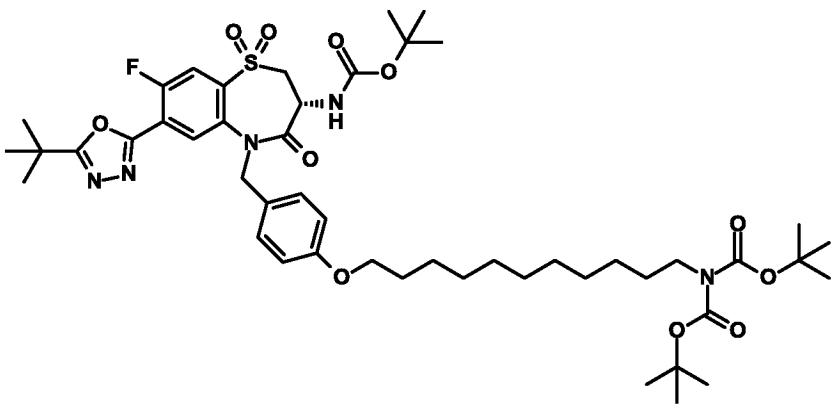
Смесь 4-гидроксибензилового спирта (500,0 мг, 4,03 ммоль, 1 экв.), трет-бутил N-(11-бромоундецил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамата (1905,0 мг, 4,23 ммоль, 1,05 экв.) и карбоната калия (1200,0 мг, 8,68 ммоль, 2,16 экв.) в MeCN (40 мл) перемешивали в течение 8 ч. при 80°C.Смесь выливали в воду (300 мл) и затем экстрагировали EtOAc (250 мл x 2), объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ:EtOAc = 1:0 - 6:1) с получением указанного в заголовке соединения (1490 мг, 3,02 ммоль, выход 75%) в виде бесцветного масла. МС (ЭРИ): 516,4 $[M+Na]^+$.

Шаг в) *[4-[11-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]ундецокси]фенил]метилметансульфонат*



К смеси трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[11-[4-(гидроксиметил)фенокси]ундецил]карбамата (100,0 мг, 0,200 ммоль, 1 экв.) и NEt_3 (0,1 мл, 0,720 ммоль, 3,54 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли метансульфонил хлорид (0,03 мл, 0,440 ммоль, 2,15 экв.) при 0°C и затем смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Смесь выливали в воду (20 мл) и затем экстрагировали ДХМ (25 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, содержащий указанное в заголовке соединение (150 мг, 0,260 ммоль) в виде желтого масла.

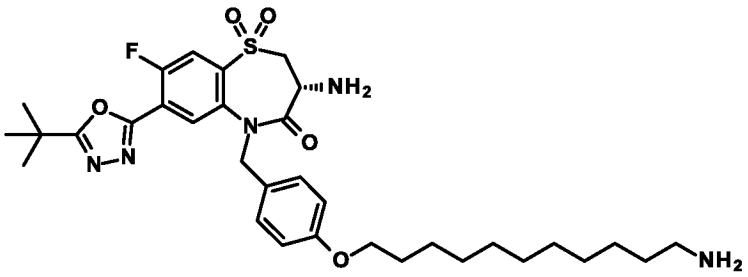
Шаг г) *трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[11-[4-[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенокси]ундецил]карбамат*



К смеси трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 219, шаг д) (80,0 мг, 0,580 ммоль, 3,87 экв.) и йодида калия (20,0 мг, 0,120 ммоль, 0,810 экв.) в ДМФ (4 мл) медленно добавляли раствор [4-[11-[бис(трет-бутоксикарбонил)амино]ундецокси]фенил]метилметансульфоната (150,0 мг, 0,260 ммоль, 1,76 экв.) в ДМФ (1 мл) при 20°C и затем смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Смесь выливали в воду (60 мл) и затем экстрагировали EtOAc (40 мл*2). Объединенные органические слои промывали солевым

раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ:EtOAc = 15:1 - 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,050 ммоль, выход 35%) в виде бесцветного масла. МС (ЭРИ): 966,5 $[M+Na]^+$.

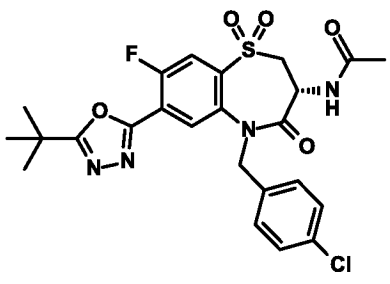
Шаг д) *(3R)-3-амино-5-[[4-(11-аминоундецокси)фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



К смеси трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[11-[4-[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенокси]ундецил]карбамата (50,0 мг, 0,050 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (1 мл) добавляли HCl в EtOAc (2,0 мл, 8 ммоль, 151,07 экв.) при 20°C, а затем смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме до получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество затем очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (10,3 мг, 0,010 ммоль, выход 26%) в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 644,4 $[M+H]^+$.

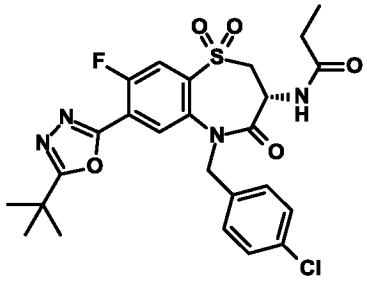
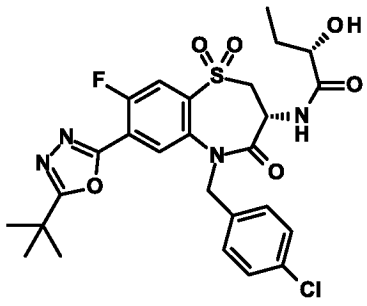
Пример 258

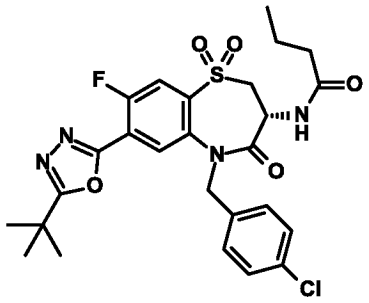
N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1 *λ⁶,5*,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамид



К раствору уксусной кислоты (0,01 мл, 0,120 ммоль, 1,2 экв.), ДИПЭА (0,05 мл, 0,290 ммоль, 3 экв.) и HATU (54,95 мг, 0,140 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли (3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (пример 63) (47,37 мг, 0,100 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь гасили водой (2 мл), экстрагировали EtOAc (3 мл x 2) и очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (23,53 мг, 0,040 ммоль, выход 45%) в виде белого порошка. МС (ЭРИ): 535,1 $[M+H]^+$.

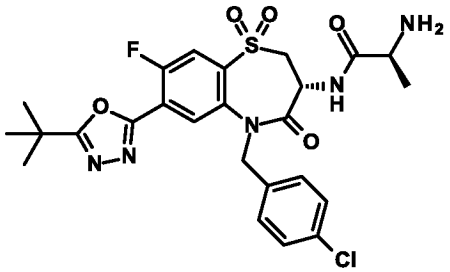
Примеры 259-261 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 258 использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
259		N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамид	Пропионовая кислота (CAS 79-09-4)	549,1 $[M+H]^+$
260		(2S)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]-2-гидрокси-бутанамид	(2S)-2-Гидроксибутановая кислота (CAS 3347-90-8)	579,1 $[M+H]^+$

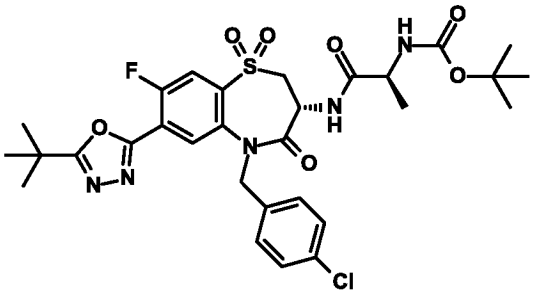
261		N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]бутанамид	Масляная кислота (CAS 107-92-6)	563,1 $[M+H]^+$

Пример 262

(2S)-2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамид



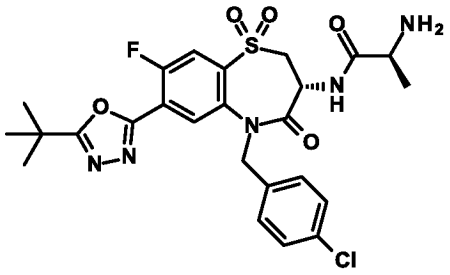
Шаг а) *трет-бутил N-[(1S)-2-[[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамат*



К раствору (3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (пример 63) (100 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (0,11 мл, 0,61 ммоль, 3 экв.) и HATU (116,01 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли Boc-Ala-OH (0,04 мл, 0,240 ммоль, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме для получения неочищенного

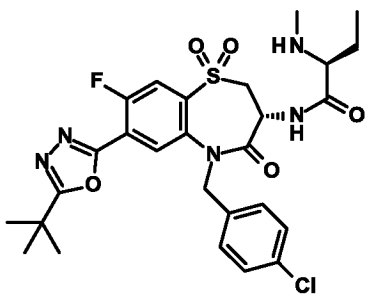
указанного в заголовке соединения (134 мг, 0,2 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 608,2 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

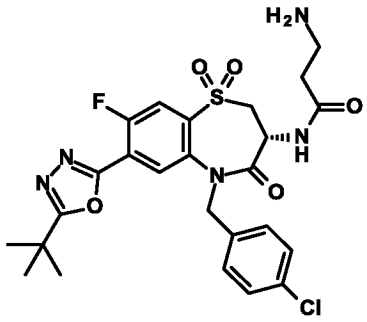
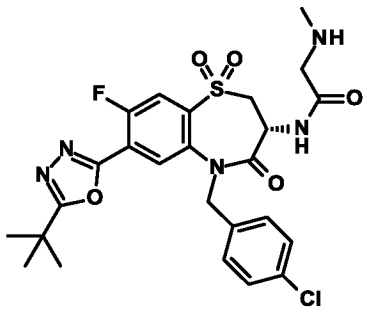
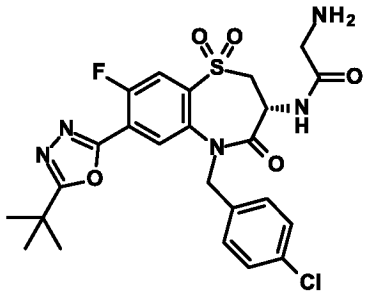
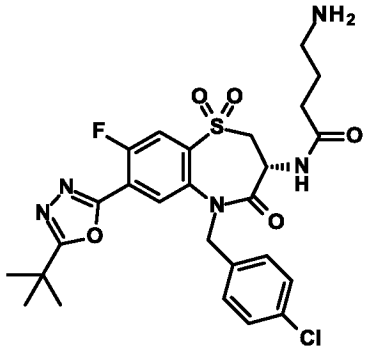
Шаг б) *(2S)-2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамид*



Трет-бутил N-[(1S)-2-[[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамат (134 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) растворяли в HCl/EtOAc (4,0 мл, 16 ммоль, 78,87 экв.), реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (28 мг, 0,050 ммоль, выход 23%) в виде белого порошка, в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 564,2 $[M+H]^+$.

Примеры 263-267 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 262 использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

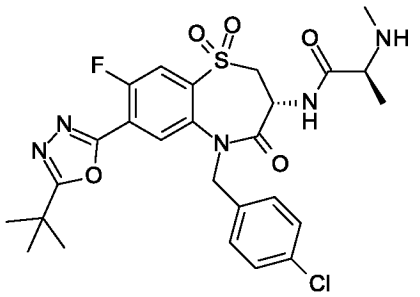
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
263		(2S)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)бутанамид	(2S)-2-[Трет-бутоксикарбонил(метил)амино]бутановая кислота CAS (101759-74-4)	592,1 $[M+H]^+$

264		3-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамид	3-(Трет-бутоксикарбониламино)пропановая кислота (CAS 3303-84-2)	564,1 [M+H]$^+$
265		N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)ацетамид	2-[Трет-бутоксикарбонил(метил)амино]уксусная кислота (CAS 13734-36-6)	564,1 [M+H]$^+$
266		2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамид	2-(Трет-бутоксикарбониламино)уксусная кислота (CAS 4530-20-5)	550,1 [M+H]$^+$
267		4-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]бутанамид	4-(Трет-бутоксикарбониламино)бутановая кислота (CAS 57294-38-9)	578,1 [M+H]$^+$

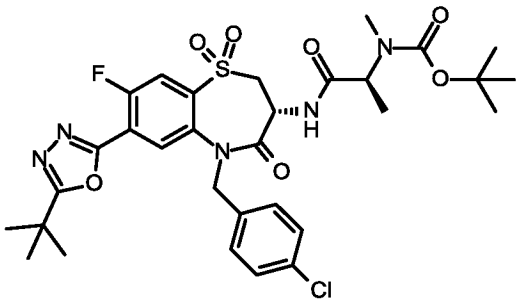
* в виде гидрохлоридной соли

Пример 268

(2S)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)пропанамид

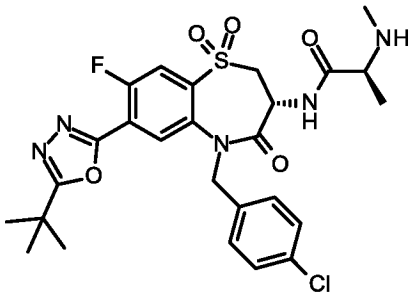


Шаг а) *трет-бутил N-[(1S)-2-[[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-N-метилкарбамат*



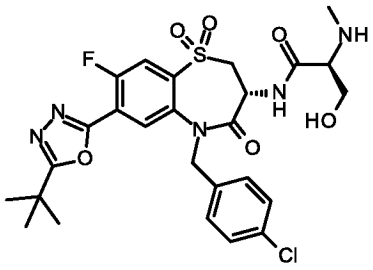
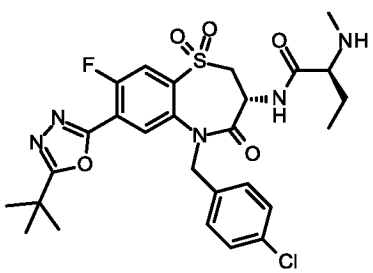
К раствору (2S)-2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пропановой кислоты (49,5 мг, 0,24 ммоль, 1,2 экв.), ДИПЭА (0,11 мл, 0,61 ммоль, 3 экв.) и HATU (116 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли (3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (пример 63, шаг г) (100 мг, 0,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч., концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (137 мг, 0,2 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества МС (ЭРИ): 622,1 $[M\text{-изобутенH}]^+$.

Шаг б) *(2S)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)пропанамид*



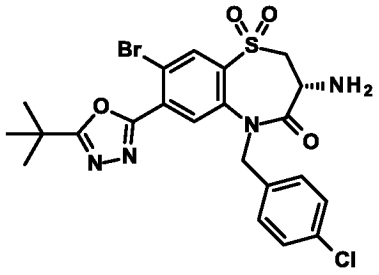
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(1S)-2-[[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-N-метилкарбамата (137 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого порошка (48 мг, 0,08 ммоль, выход 39%). МС (ЭРИ): 578,1 $[M+H]^+$.

Примеры 269 и 270 из следующей таблицы были осуществлен по аналогии с примером 268 с использованием соответствующего Boc-защищенного структурного элемента аминокислоты.

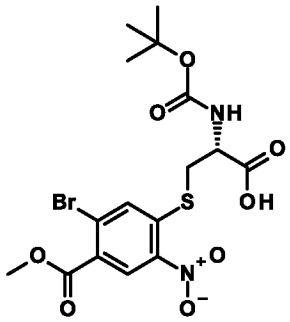
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
269		(2S)-3-гидрокси-2-(метиламино)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамид	(2S)-2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-3-гидроксипропановая кислота (CAS 101772-29-6)	594,1 $[M+H]^+$
270		(2S)-2-(метиламино)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]бутанамид	(2S)-2-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]бутановая кислота (CAS 101759-74-4)	592,1 $[M+H]^+$

Пример 271

(3R)-3-амино-8-бром-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

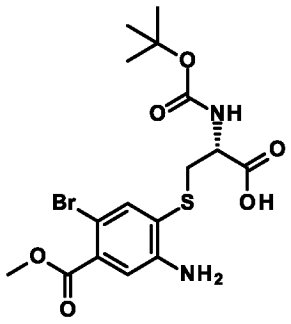


Шаг а) *(2R)-3-(5-бром-4-метоксикарбонил-2-нитрофенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановая кислота*



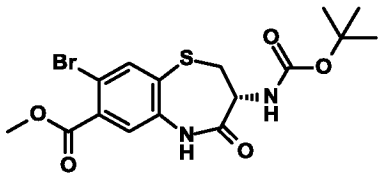
К раствору метил 2-бром-4-фтор-5-нитробензоата (28,5 г, 102,51 ммоль, 1 экв.) в ДХЭ (300 мл) добавляли ТЭА (20706,4 мг, 205,01 ммоль, 2 экв.) и (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-сульфанилпропановую кислоту (34022,56 мг, 153,76 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (150 мл) и pH доводили до 4 путем добавления 1M HCl. Смесь затем экстрагировали ДХМ (150 мл x 3) и объединенные органические слои промывали с помощью воды (120 мл x 2) и солевого раствора (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (50 г) в виде светло-желтой резины, которую использовали на следующем шаге непосредственно. МС (ЭРИ): 381,0 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг б) *(2R)-3-(2-амино-5-бром-4-метоксикарбонилфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановая кислота*



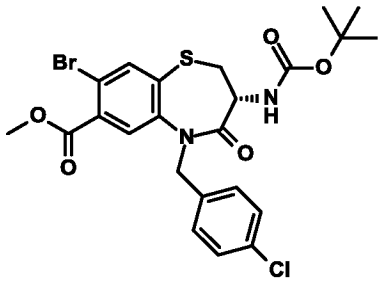
К раствору (2R)-3-(5-бром-4-метоксикарбонил-2-нитрофенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (50,0 г, 104,32 ммоль, 1 экв.) в MeOH (300 мл) добавляли $NiCl_2$ (26,66 г, 208,64 ммоль, 2 экв.). Затем порциями добавляли $NaBH_4$ (7,92 г, 208,64 ммоль, 2 экв.), поддерживая температуру 0°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (40 г, 89,02 ммоль, выход 85%) в виде черного масла, которое использовали на следующем шаге непосредственно. МС (ЭРИ): 351,0 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг в) *метил (3R)-8-бром-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



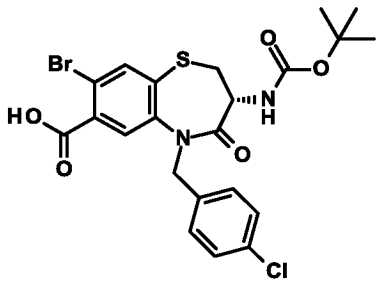
К раствору (2R)-3-(2-амино-5-бром-4-метоксикарбонилфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (40 г, 89 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (500 мл) добавляли Т3Р (45,40 г, 178 ммоль, 2 экв.) и ДИПЭА (22,9 г, 178 ммоль, 2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме до удаления растворителя и оставшийся осадок очищали хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 10:1 - 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,6 г, 12,98 ммоль, выход 15%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 375,2 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг г) *метил (3R)-8-бром-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



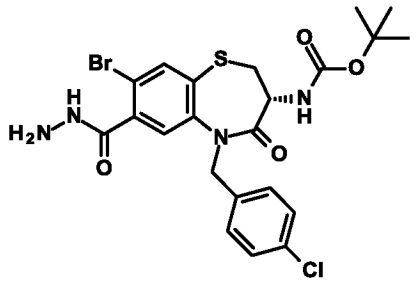
К смеси метил (3R)-8-бром-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (9,0 г, 20,87 ммоль, 1 экв.), карбоната калия (6,02 г, 43,53 ммоль, 2,09 экв.) и йодида калия (0,62 мл, 11,65 ммоль, 0,560 экв.) в ДМФ (85,94 мл) по каплям добавляли раствор 4-хлорбензил бромид (4,73 г, 23 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 16 ч. при 25°C и затем разбавляли EtOAc (150 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который затем очищали хроматографией на силикагеле (3% - 10% EtOAc в ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения (7 г, 12,59 ммоль, выход 30%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ЭРИ): 500,4 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг д) *(3R)-8-бром-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



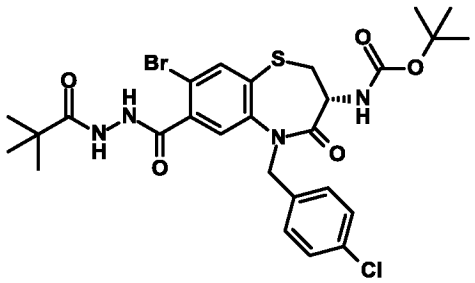
К раствору метил (3R)-8-бром-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (7,0 г, 12,59 ммоль, 1 экв.) в смеси ТГФ (25 мл), воды (25 мл) и MeOH (25 мл) добавляли гидроксид лития (0,71 мл, 75,56 ммоль, 6 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (7 г, 12,92 ммоль, выход 62%) в виде оранжевого масла. МС (ЭРИ): 487,0 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг е) *трет-бутил N-[(3R)-8-бром-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Смесь (3R)-8-бром-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (6,4 г, 11,81 ммоль, 1 экв.), NEt_3 (2,04 мл, 23,62 ммоль, 2 экв.) и этилхлорформиата (1,46 мл, 15,36 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (90 мл) перемешивали в течение 1,5 ч. при 0°C, а затем в течение 0,5 ч. при 25°C. Затем смесь медленно добавляли в раствор $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (2,92 мл, 59,06 ммоль, 5 экв.) в ТГФ (34 мл) при 25°C за 1 ч. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. при 25°C. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) при 0°C и раствор перемешивали в течение 15 мин. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (2,38 г, 4,28 ммоль, выход 36%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ЭРИ): 501,1 [М-изобутен+Н]$^+$.

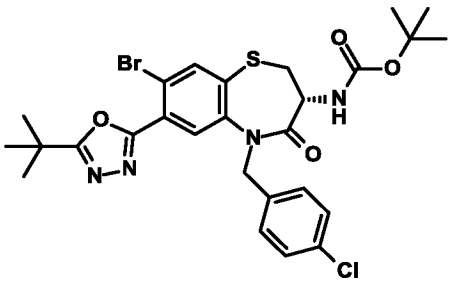
Шаг ж) *трет-бутил N-[(3R)-8-бром-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-8-бром-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат;2,2,2-трифторуксусной кислоты (2,28 г, 3,4 ммоль, 1 экв.), пивалиновой кислоты (461,0 мг, 4,51 ммоль, 1,33 экв.) и HATU (1,87 г, 4,92 ммоль, 1,45 экв.) в ТГФ (65

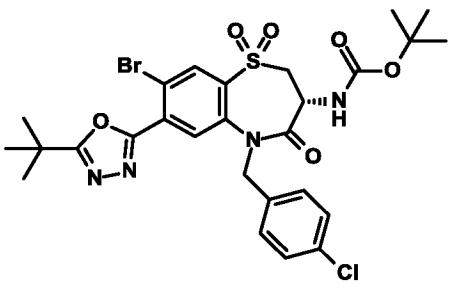
мл) добавляли ДИПЭА (2,14 мл, 12,29 ммоль, 3,61 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме до удаления ТГФ и оставшийся осадок очищали хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 5:1 - 1:1), с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 3,13 ммоль, выход 91%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 541,2 [М-изобутен-CO_2+H]$^+$.

Шаг и) *трет-бутил N-[(3R)-8-бром-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



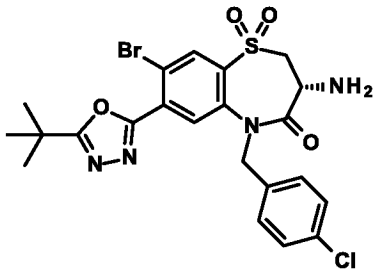
К раствору трет-бутил N-[(3R)-8-бром-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (1,8 г, 2,81 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (36 мл) добавляли реактив Берджесса (2,68 г, 11,25 ммоль, 4 экв.) при 25°C и смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь концентрировали в вакууме до удаления диоксана и оставшийся осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ:EtOAc = 5:1 - 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2000 мг, 3,22 ммоль, выход 99%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 567,0 [М-изобутен+H]$^+$.

Шаг к) *трет-бутил N-[(3R)-8-бром-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой **5** из трет-бутил N-[(3R)-8-бром-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (150,0 мг, 0,240 ммоль) и получали результат (100 мг, 0,150 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 655,3 $[M+H]^+$.

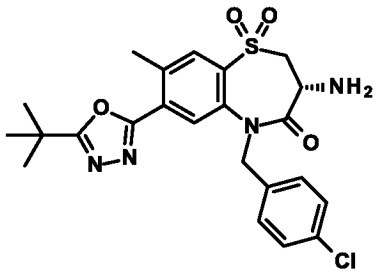
Шаг л) *(3R)-3-амино-8-бром-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



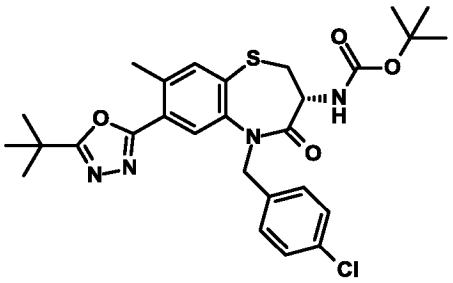
Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **6б** из трет-бутил N-[(3R)-8-бром-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (75,0 мг, 0,110 ммоль) и получали результат (3,4 мг, 0,010 ммоль, выход 5%) в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 555,1 $[M+H]^+$.

Пример 272

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

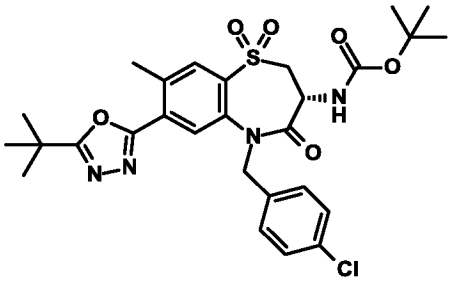


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Суспензию трет-бутил N-[(3R)-8-бром-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 271, шаг и) (200,0 мг, 0,320 ммоль, 1 экв.), триметилбороксина (50% в EtOAc) (0,11 мл, 0,390 ммоль, 1,2 экв.), Cs_2CO_3 (209,54 мг, 0,640 ммоль, 2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (35,29 мг, 0,050 ммоль, 0,150 экв.) в смеси 1,4-диоксана (2,8 мл) и воды (0,400 мл) дегазировали азотом три раза и полученную реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь концентрировали в вакууме до удаления растворителя и к оставшемуся осадку добавляли EtOAc (10 мл). Смесь фильтровали и фильтрат промывали солевым раствором (5 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 10:1 - 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 0,140 ммоль, выход 44%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 501,1 [М-изобутен+Н]$^+$.

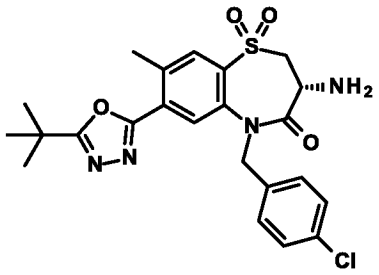
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-

ил]карбамата (100,0 мг, 0,180 ммоль) и получали результат (100 мг, 0,17 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 533,1 $[M-изобутен+H]^+$.

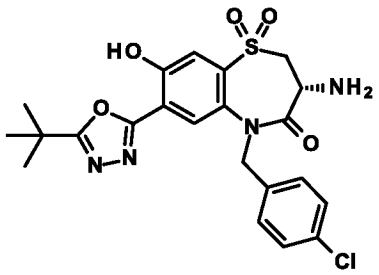
Шаг в) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



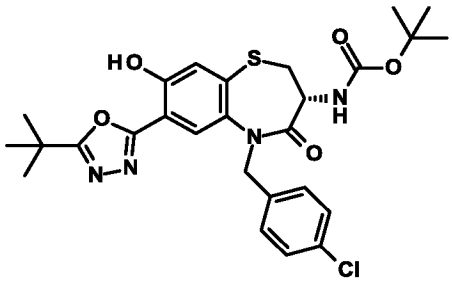
Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100,0 мг, 0,170 ммоль) и с результатом (43,3 мг, 0,080 ммоль, выход 48%) в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 489,1 $[M+H]^+$.

Пример 273

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-гидрокси-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

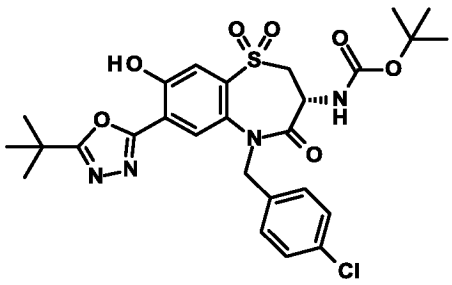


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-гидрокси-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



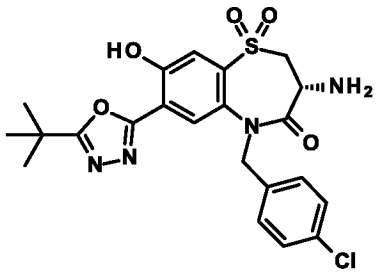
К раствору трет-бутил N-[(3R)-8-бром-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил] (пример 271, шаг и) (130,0 мг, 0,210 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (19,14 мг, 0,020 ммоль, 0,100 экв.), 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (17,75 мг, 0,040 ммоль, 0,200 экв.) и гидроксид калия (35,18 мг, 0,630 ммоль, 3 экв.) при 25°C и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Смесь выливали в воду (1,5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (1,5 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (3 мл× 2), сушили над безводным Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшийся осадок очищали с помощью преп-ТСХ (ДХМ/MeOH = 30:1) до получения указанного в заголовке соединения (85 мг, 0,153 ммоль, выход 60%) в виде светло-красного масла. МС (ЭРИ): 559,3 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-гидрокси-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-гидрокси-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100,0 мг, 0,180 ммоль) и получали результат (40 мг, 0,07 ммоль, выход 34%) в виде светло-красного твердого вещества. МС (ЭРИ): 535,2 [М-изобутен+Н]$^+$.

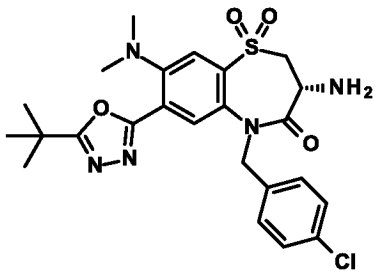
Шаг б) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-гидрокси-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



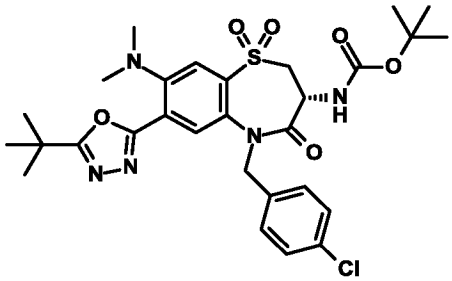
Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-гидрокси-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (40 мг, 0,07 ммоль) и получали результат (15,4 мг, 0,030 ммоль, выход 43%) в виде светло-красного твердого вещества. МС (ЭРИ): 491,3 $[M+H]^+$.

Пример 274

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-(диметиламино)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он



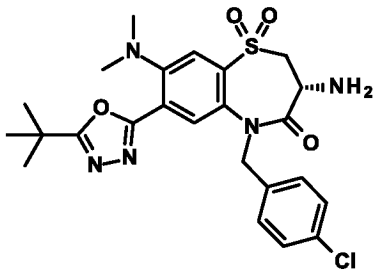
Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-(диметиламино)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамату (пример 63) (60,0 мг, 0,100 ммоль, 1 экв.) добавляли диметиламин (1,2 мл, 2,4 ммоль, 23,72 экв.) при 25°C и смесь нагревали до 45°C в течение 4 ч.

Смесь выливали в солевой раствор (2 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (5 мл× 2), сушили над безводным Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшийся осадок очищали с помощью преп-ТСХ (ДХМ:MeOH = 20:1) до получения указанного в заголовке соединения (47 мг, 0,077 ммоль, выход 72%) в виде желтого масла. МС (ЭРИ): 618,3 $[M+H]^+$.

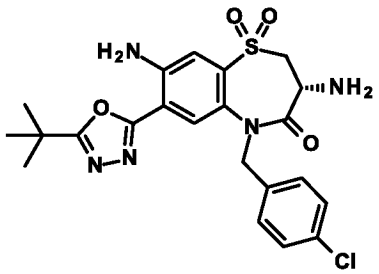
Шаг б) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-(диметиламино)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



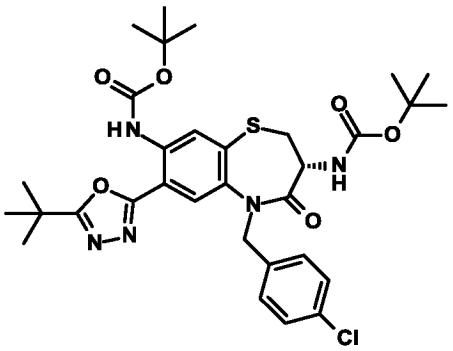
Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-(диметиламино)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (40,0 мг, 0,060 ммоль) и получали результат (15 мг, 0,030 ммоль, выход 46%) в виде светло-желтого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 518,3 $[M+H]^+$.

Пример 275

(3R)-3,8-диамино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

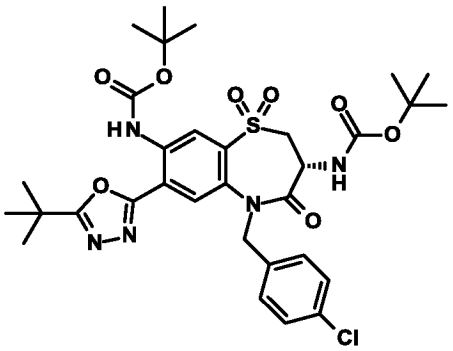


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-8-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-8-бром-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 271, шаг и) (100,0 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантнн (18,61 мг, 0,03 ммоль, 0,2 экв.), карбонат цезия (104,77 мг, 0,32 ммоль, 2 экв.), трет-бутил карбамат (37,67 мг, 0,32 ммоль, 2 экв.) и ацетат палладия (II) (3,61 мг, 0,020 ммоль, 0,100 экв.) в атмосфере азота при 25°C и смесь перемешивали в течение 16 ч. при 100°C. Смесь выливали в воду (1,5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (3 мл× 2), сушили над безводным Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшийся осадок очищали с помощью преп-ТСХ (ПЭ:EtOAc = 2:1) до получения указанного в заголовке соединения (33 мг, 0,050 ммоль, выход 30%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 658,4 $[M+H]^+$.

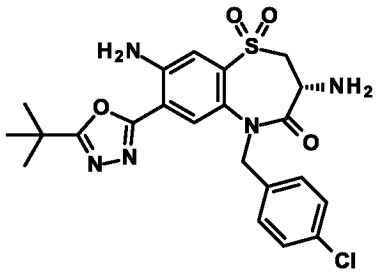
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-8-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой **5** из трет-бутил N-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-8-ил]карбамата (40,0 мг, 0,060 ммоль) и получали результат (40

мг, 0,060 ммоль, выход 64%) в виде светло-красного твердого вещества. МС (ЭРИ): 578,3 $[M-(2 \times \text{изобутен})+H]^+$.

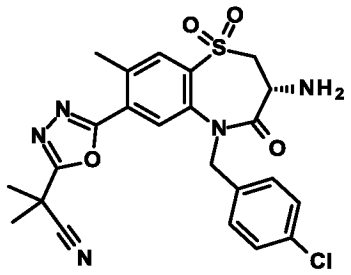
Шаг в) *(3R)-3,8-диамино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



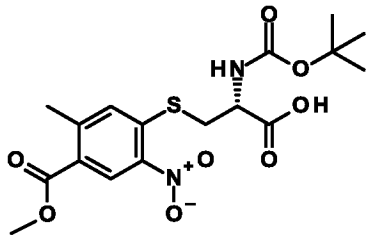
Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **6б** из трет-бутил N-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-8-ил]карбамата (40,0 мг, 0,060 ммоль) и получали результат (6,3 мг, 0,010 ммоль, выход 20%) в виде грязно-белого твердого вещества, в виде соли трифторуксусной кислоты. МС (ЭРИ): 490,2 $[M+H]^+$.

Пример 276

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропметилпропаннитрил

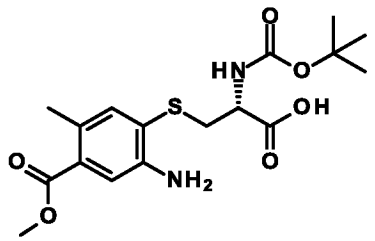


Шаг а*)* *(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-метоксикарбонил-5-метил-2-нитрофенил)сульфанилпропановая кислота*



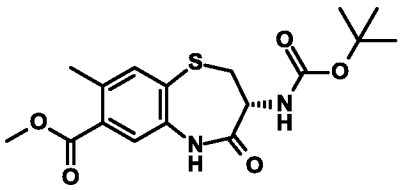
К раствору метил 4-фтор-2-метил-5-нитробензоата (CAS 1163287-01-1) в MeCN добавляли ДИПЭА (экв. 3) и N-Boc-L-Цистеин (CAS 20887-95-0) (экв. 1). Смесь перемешивали в течение 16 часов при 48°C. Полученный остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ с получением требуемого продукта с выходом 35%.

Шаг б) *(2R)-3-(2-амино-4-метоксикарбонил-5-метилфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановая кислота*



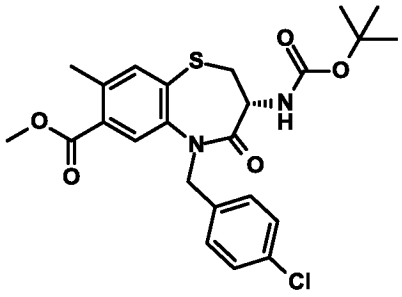
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей процедурой **2** из *(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-метоксикарбонил-5-метил-2-нитрофенил)сульфанилпропановой кислоты в диоксан:вода (4:1) и получали результат выхода 60%.*

Шаг в) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-метил-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



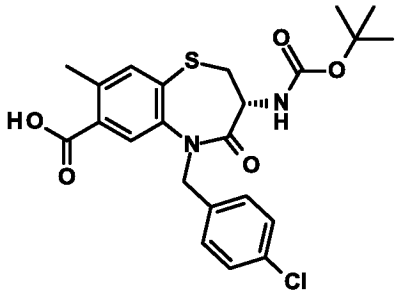
К раствору *(2R)-3-(2-амино-4-метоксикарбонил-5-метилфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты в ДМФ добавляли ДИПЭА (экв. 1,1.) и HATU (экв. 1). Смесь перемешивали при 22°C в течение 16 часов. Смесь экстрагировали, органический слой промывали водой. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение с выходом 50%.*

Шаг г) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



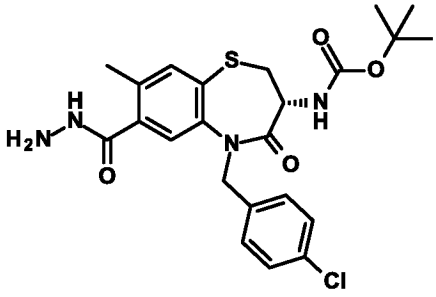
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** из метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-метил-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (2 г, 5,46 ммоль) и 1-(бромметил)-4-хлорбензола (1,79 г, 8,7 ммоль, 1,6 экв.) и получали результат в виде желтого твердого вещества (2,37 г, выход 79%). МС (ЭРИ): 435,2 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг д) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



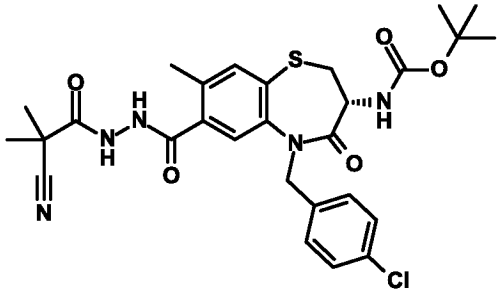
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **13** из *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата* (2,37 г, 4,83 ммоль) и получали результат в виде желтого твердого вещества (2,29 г, выход 94%). МС (ЭРИ): 475,3 $[M\text{-}H]^-$.

Шаг е) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(гидразинкарбонил)-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



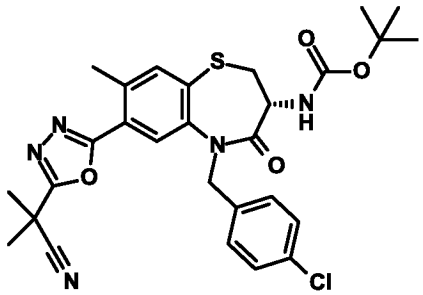
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **14** из (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (1,0 г, 2,1 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (1,08 г, выход 94%). МС (ЭРИ): 435,2 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг ж) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[(2-циано-2-метилпропаноил)амино]карбамоил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **8a** из трет-*бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[(2-циано-2-метилпропаноил)амино]карбамоил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (100 мг, 0,204 ммоль) и 2-циано-2-метилпропионовой кислоты (CAS 22426-30-8) (27,6 мг, 0,244 ммоль) и получали результат в виде бесцветного твердого вещества (97 мг, выход 77%). МС (ЭРИ): 586,3 $[M+H]^+$.

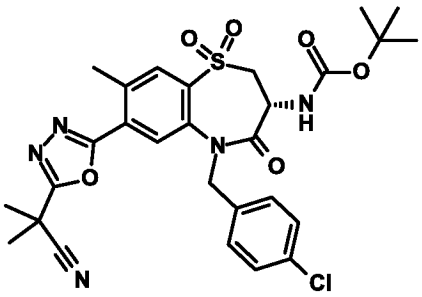
Шаг и) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-циано-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **8a** из трет-*бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[(2-циано-2-метилпропаноил)амино]карбамоил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (96 мг, 0,164 ммоль) и получали результат в

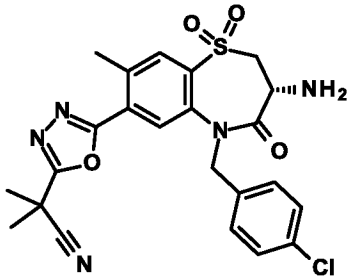
виде белого твердого вещества (39,2 мг, выход 40%). МС (ЭРИ): 512,2 [М-изобутен+Н]$^+$.

Шаг к) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-циано-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



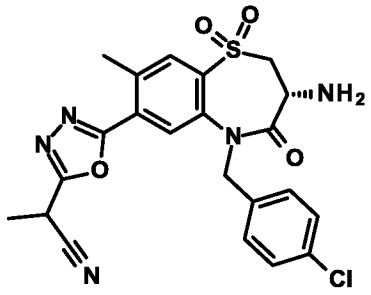
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-циано-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (74,9 мг, 0,132 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (76 мг, выход 91%). МС (ЭРИ): 544,2 [М-изобутен+Н]$^+$.

Шаг л) *2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропметилпропаннитрил*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-циано-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (76 мг, 0,127 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (59,7 мг, выход 83%). МС (ЭРИ): 500,2 [М +Н]$^+$.

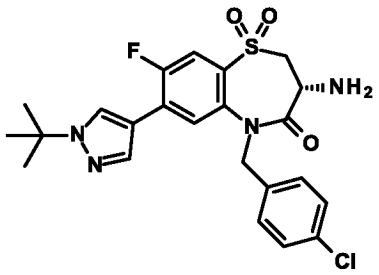
Пример 277 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 276, шагами ж - л), с использованием соответствующего структурного элемента.

Пр.	Структура	Систематическое название	Структурные элементы	МС, ЭРИ: м/з
277		2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропаннитрил (*)	2-Цианопропановая кислота (CAS 635-07-5)	486,1 $[M+H]^+$

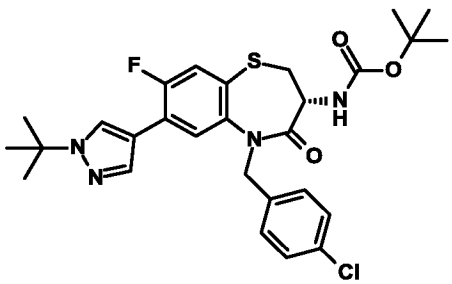
* в виде гидрохлоридной соли

Пример 278

(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он



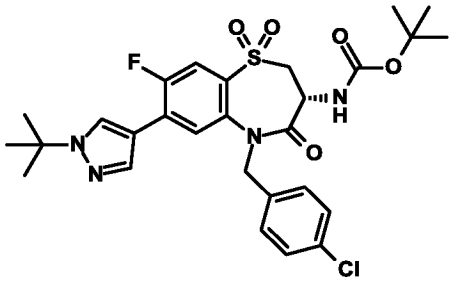
Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-бром-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 6 шаг б) (102,8 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) и 1-трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (CAS 1256359-15-5, 75,0 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.) в смеси водного K_3PO_4 (2,0 М, 0,3 мл, 0,6 ммоль, 3,0 экв.) и диоксана (3,0 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (7,31 мг, 0,01

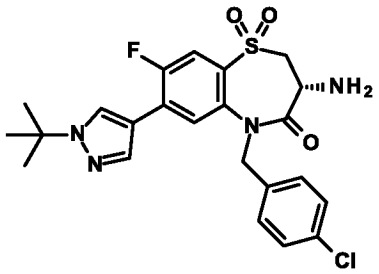
ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре рефлюкса в течение 3 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления диоксана. Оставшийся осадок экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали с помощью воды, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до получения неочищенного продукта, который очищали с помощью преп-ТСХ с получением указанного в заголовке соединения (89,3 мг, 0,16 ммоль) в виде твердого вещества. МС (ЭРИ): 559,2 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (89,3 мг, 0,16 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** для получения неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующем реакционном шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 591,3 $[M+H]^+$.

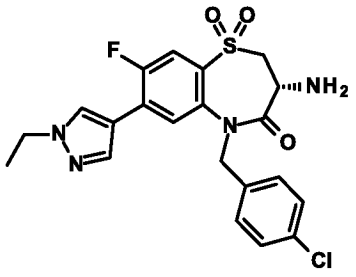
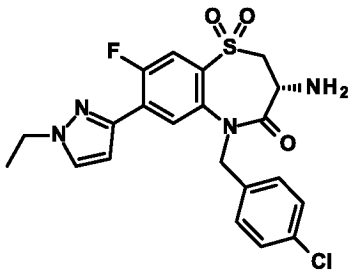
Шаг в) *(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



К раствору неочищенного трет-бутил N-[(3R)-7-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата в ДХМ (3,0 мл) добавляли ТФУ (1,0 мл) и смесь

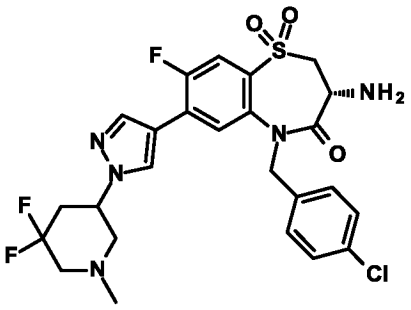
перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью преп-ВЭЖХ с получением требуемого соединения (46,5 мг, 0,095 ммоль). МС (ЭРИ): 491,1 $[M+H]^+$.

Примеры 279-280 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 278 с использованием соответствующего структурного элемента эфира борной кислоты.

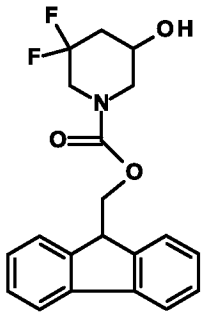
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турные элементы**	**МС, ЭРИ: м/з**
279		((3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилпиразол-4-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	1-Этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (CAS 847818-70-6)	463,1 $[M+H]^+$
280		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилпиразол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	1-Этил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (CAS 1233525-88-6)	463,1 $[M+H]^+$

Пример 281

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[1-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)пиразол-4-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

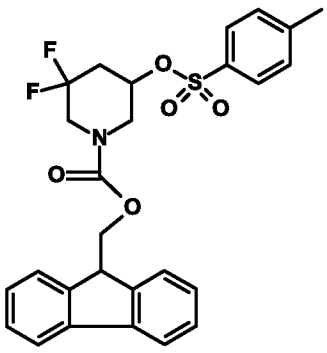


Шаг а) *9H-флуорен-9-илметил 3,3-дифтор-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат*



Трет-бутиловый эфир 3,3-дифтор-5-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (150 мг, 0,63 ммоль) перемешивали в 1,4-диоксане с 4 М HCl в диоксане (1 мл, 4 ммоль, 6,33 экв.). Добавляли 9-флуоренилметилхлороформиат (179 мг, 0,69 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель выпаривали и реакцию разбавляли в ДХМ (5 мл). Добавляли Et_3N (192 мг, 264 мкл, 1,9 ммоль, 3 экв.), реакцию охлаждали до 0°C и добавляли 9-флуоренилметилхлороформиат (179 мг, 0,69 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разделяли между 50 мл ДХМ и 30 мл 1М водн. HCl. Фазы разделяли, водный слой экстрагировали один раз 30 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель выпаривали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гептан:EtOAc = 100:0 - 70:30) с получением указанного в заголовке соединения (156 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 360,2 $[M+H]^+$.

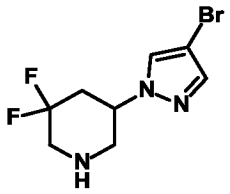
Шаг б) *9H-флуорен-9-илметил 3,3-дифтор-5-(п-толилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат*



К раствору 9H-флуорен-9-илметил 3,3-дифтор-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (495 мг, 1,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли п-толуолсульфонила

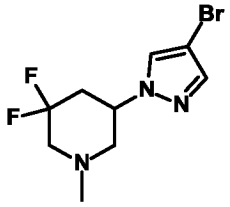
хлорид (315 мг, 1,65 ммоль, 1,5 экв.), Et_3N (278 мг, 384 мкл, 2,75 ммоль, 2,5 экв.) и 4-диметиламинопиридин (134 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, разделяли между ДХМ (40 мл) и H_2O (40 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали двумя порциями ДХМ по 40 мл. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (н-гептан:EtOAc = 100:0 - 70:30), с получением указанного в заголовке соединения (416 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 514,2 $[M+H]^+$.

Шаг в) *5-(4-бромпиразол-1-ил)-3,3-дифторпиперидин*



Суспензию 9H-флуорен-9-илметил 3,3-дифтор-5-(п-толилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата (308 мг, 0,6 ммоль, 1), 4-бром-1H-пиразола (99 мг, 0,66 ммоль, 1,1 экв.) и карбоната цезия (293 мг, 0,9 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ нагревали до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (40 мл) и 0,5 М водной HCl (40 мл). Слои разделяли. Органический слой экстрагировали одной порцией 20 мл 1М водной HCl. pH объединенного водн. слоя устанавливали основным и экстрагировали тремя порциями EtOAc:ТГФ (1:1) по 50 мл. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, выход 15%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 266,1/268,1 $[M+H]^+$.

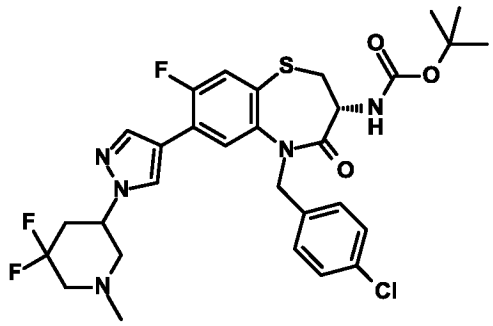
Шаг г) *5-(4-бромпиразол-1-ил)-3,3-дифтор-1-метил-пиперидин*



Суспензию 5-(4-бромпиразол-1-ил)-3,3-дифторпиперидина (31 мг, 0,12 ммоль) и ацетата натрия (9,56 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) дегазировали

с помощью аргона в течение 5 мин. и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли формальдегид (водн.) (12,6 мг, 11,6 мкл, 0,15 ммоль, 1,3 экв.) при комнатной температуре. Перемешивание продолжали в течение 45 мин. Затем одной порцией добавили триацетоксиборогидрид натрия (49 мг, 0,23 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч., разделяли между EtOAc:ТГФ (1:1) (50 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (40 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали двумя порциями EtOAc:ТГФ (1:1) по 40 мл. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая неочищенное указанное в заголовке соединение (20 мг, выход 55%) в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 279,1/281,8 $[M+H]^+$.

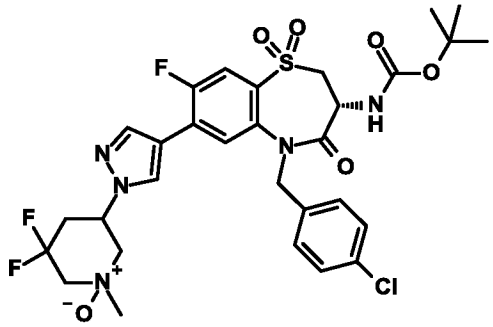
Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[1-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)пиразол-4-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Суспензию трет-бутилового эфира N-[(3R)-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-4-кето-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (90 мг, 0,11 ммоль, 1,5 экв.), 5-(4-бромпиразол-1-ил)-3,3-дифтор-1-метил-пиперидина (21 мг, 0,075 ммоль) и 2 М водн. раствора трифосфата калия (112 мкл, 0,225 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (0,5 мл) дегазировали аргоном в течение 5 мин. Добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий (II) (8,23 мг, 0,011 ммоль, 0,15 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (40 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 мл × 40). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-

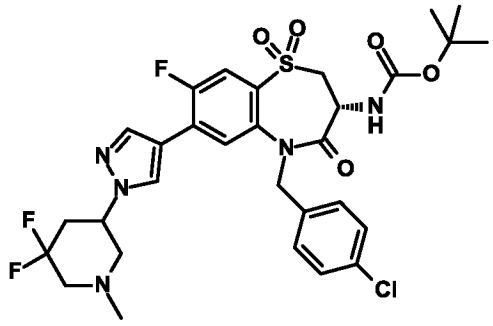
гептан:(EtOAc:EtOH:аммоний 75:25:2) = 100:0 - 40:60) с получением указанного в заголовке соединения (28,1 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 637,2 $[M+H]^+$.

Шаг е) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[1-(5,5-дифтор-1-метил-1-оксидо-пиперидин-1-ий-3-ил)пиразол-4-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[1-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)пиразол-4-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (28 мг, 0,044 ммоль) в виде белого твердого вещества (36 мг, выход 100%). МС (ЭРИ): 684,3 $[M+H]^+$.

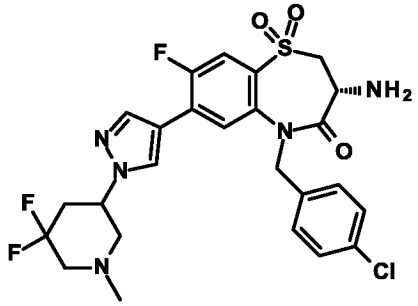
Шаг ж) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[1-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)пиразол-4-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К суспензии трет-бутилового эфира N-[(3R)-5-(4-хлорбензил)-7-[1-(5,5-дифтор-1-метил-1-оксидо-пиперидин-1-ий-3-ил)пиразол-4-ил]-8-фтор-1,1,4-трикето-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (36 мг, 0,039 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,75 мл) добавляли фенилборную кислоту (5,29 мг, 0,043 ммоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до температуры обратного холодильника в течение 2 ч. Реакционную

смесь разделяли между ДХМ (40 мл) и 0,5М водным NaOH (40 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 мл × 40). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH = 100:0 - 95:5) с получением указанного в заголовке соединения (12,5 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 668,4 $[M+H]^+$.

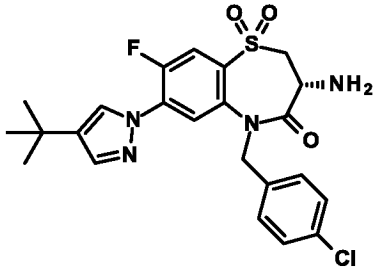
Шаг и) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[1-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)пиразол-4-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



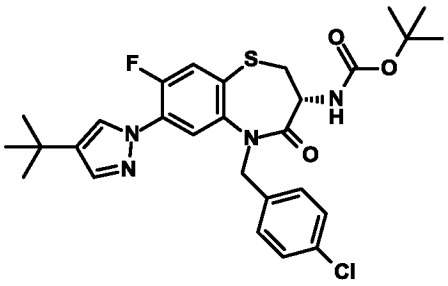
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутилового эфира N-[(3R)-5-(4-хлорбензил)-7-[1-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)пиразол-4-ил]-8-фтор-1,1,4-трикето-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (11 мг, 0,016 ммоль) после преп-ВЭЖХ в виде желтого масла в виде бис гидрохлоридной соли (10,2 мг, выход 91%). МС (ЭРИ): 284,9 $[M/2+H]^+$.

Пример 282

(3R)-3-амино-7-(4-трет-бутилпиразол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

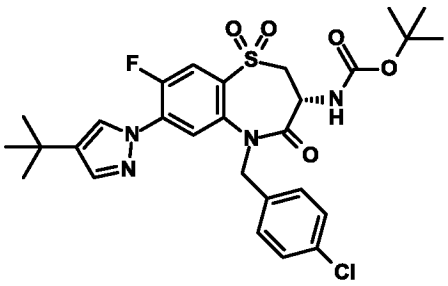


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(4-трет-бутилпиразол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К смеси трет-бутил N-[(3R)-7-бром-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 6 шаг б) (102,8 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.), 4-трет-бутил-1H-пиразола (CAS 105285-21-0, 37,2 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.), K_2CO_3 (191,8 мг, 1,4 ммоль, 7,0 экв.) и CuI (56,7 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (3,0 мл) добавляли транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (17,04 мг, 0,12 ммоль, 0,6 экв.) в атмосфере азота и смесь перемешивали при температуре рефлюкса в течение 16 часов. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении до удаления толуола. К остатку добавляли воду (5 мл) и затем смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (0 - 10% EtOAc в ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения (62,13 мг, 0,11 ммоль) в виде твердого вещества. МС (ЭРИ): 559,3 $[M+H]^+$.

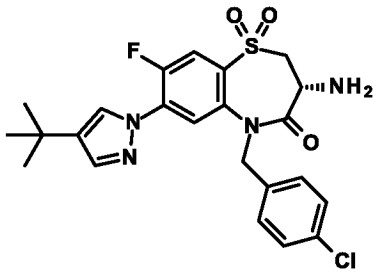
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(4-трет-бутилпиразол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(4-трет-бутилпиразол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (62,13 мг, 0,11 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** для получения неочищенного указанного в заголовке соединения,

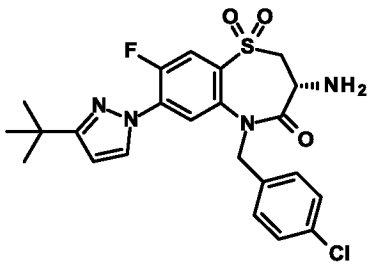
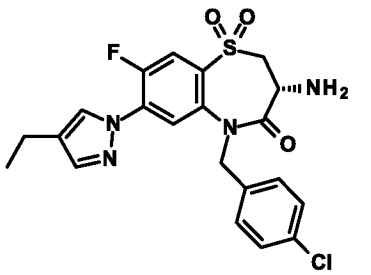
которое использовали на следующем реакционном шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 591,3 $[M+H]^+$.

Шаг в) *(3R)-3-амино-7-(4-трет-бутилпиразол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



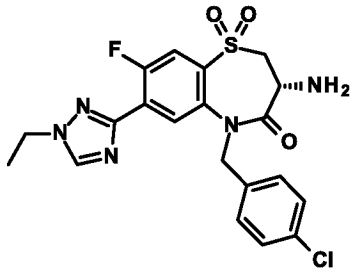
Указанное в заголовке соединение (22,6 мг, 0,046 ммоль) получали по аналогии с примером 278, шагом в) из неочищенного трет-бутил N-[(3R)-7-(4-трет-бутилпиразол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата. МС (ЭРИ): 491,2 $[M+H]^+$.

Примеры 283-284 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 282, с использованием соответствующих пиразоловых структурных элементов.

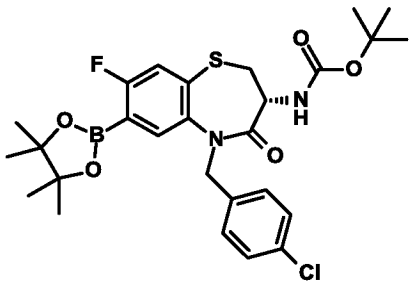
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турные элементы**	**МС, ЭРИ: м/з**
283		(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутилпиразол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	3-трет-бутил-1H-пиразол (CAS 15802-80-9)	491,1 $[M+H]^+$
284		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилпиразол-1-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	3-этил-1H-пиразол (CAS 17072-38-7)	463,1 $[M+H]^+$

Пример 285

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этил-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

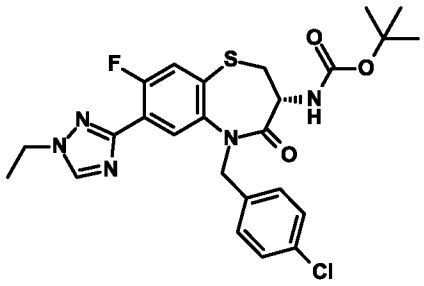


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



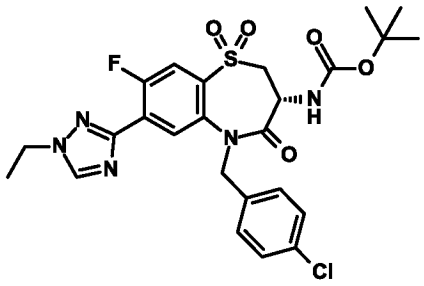
К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-бром-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 6 шаг б) (2 г, 3,88 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,97 г, 7,75 ммоль, 2 экв.) в диоксане (6 мл) добавляли KOAc (1,14 г, 11,63 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (316,63 мг, 388 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка который очищали хроматографией на силикагеле (0 - 50% EtOAc в ПЭ) с получением не до конца очищенного указанного в заголовке соединения (2,3 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали как таковое на следующем реакционном шаге. МС (ЭРИ): 507,2 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этил-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



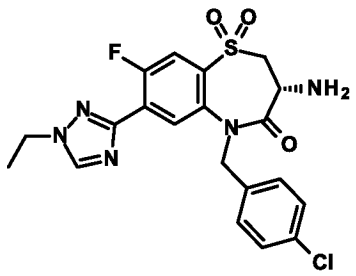
К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (140,8 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) и 3-бром-1-этил-1,2,4-триазола (57,2 мг, 0,325 ммоль, 1,3 экв.) в смеси водного K_3PO_4 (2,0 М, 0,375 мл, 0,75 ммоль, 3,0 экв.) и диоксана (4,0 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (27,4 мг, 0,04 ммоль, 0,15 экв.) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при температуре рефлюкса в течение 3 ч. Затем добавляли воду (4 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующем реакционном шаге как таковое. МС (ЭРИ): 532,2 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этил-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



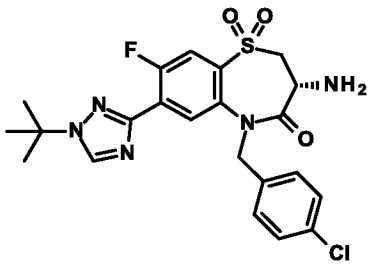
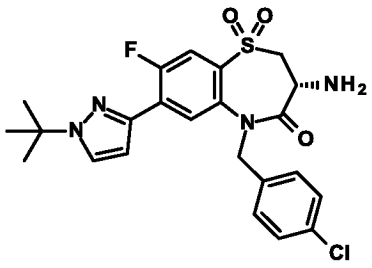
Указанное в заголовке соединение готовили из неочищенного трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этил-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата по аналогии с общей процедурой **5** для получения неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующем реакционном шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 508,1 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этил-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



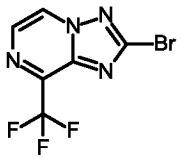
Указанное в заголовке соединение (6,68 мг, 0,014 ммоль) получали по аналогии с примером 278, шагом в) из неочищенного трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этил-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата. МС (ЭРИ): 464,1 $[M+H]^+$.

Примеры 286-287 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 285, с использованием соответствующих бромпиразоловых и бромтиазоловых структурных элементов.

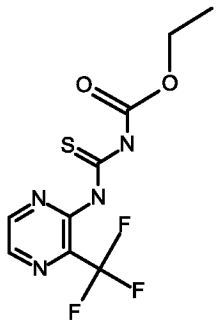
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турные элементы**	**МС, ЭРИ: м/з**
286		(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутил-1,2,4-триазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	3-Бром-1-трет-бутил-1,2,4-тиазол	492,1 $[M+H]^+$
287		(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутилпиразол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	3-Бром-1-трет-бутилпиразол (CAS 1779857-30-5)	491,1 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 15

2-бром-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазол[1,5-a]пиразин

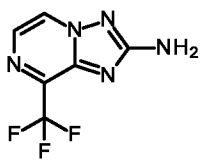


Шаг а) *этил N-[[3-(трифторметил)пиразин-2-ил]карбамотиоил]карбамат*



[3-(Трифторметил)пиразин-2-ил]амин (1 г, 6,13 ммоль) объединяли с этиловым эфиром N-(тиоксометилен)карбаминовой кислоты (964 мг, 869 мкл, 7,36 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Этиловый эфир N-(тиоксометилен)карбаминовой кислоты (964 мг, 869 мкл, 7,36 ммоль, 1,2 экв.) добавляли снова и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение следующей ночи. Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивание продолжали в течение ночи. Растворитель выпаривали, смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан;EtOAc = 1:0 - 1:1), получая указанное в заголовке соединение (1,87 г, выход 92%) в виде светло-коричневого масла. МС (ЭРИ): 295,0 $[M+H]^+$.

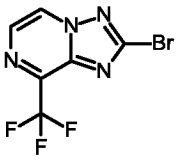
Шаг б) *8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-амин*



Этил N-[[3-(трифторметил)пиразин-2-ил]карбамотиоил]карбамат (1,87 г, 5,66 ммоль) объединяли с гидрохлоридом гидроксиламина (707 мг, 10,2 ммоль, 1,8 экв.) и ДИПЭА (2,19 г, 2,96 мл, 16,97 ммоль, 3 экв.) в EtOH (14 мл) и MeOH (14 мл). Реакцию нагревали до 65°C и перемешивали в течение ночи.

Растворитель частично выпаривали, осадок отфильтровывали промывали с помощью ДХМ/MeOH (98:2). Белое твердое вещество сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (1,04 г, выход 90%) в виде серого твердого вещества. МС (ЭРИ): 204,0 $[M+H]^+$.

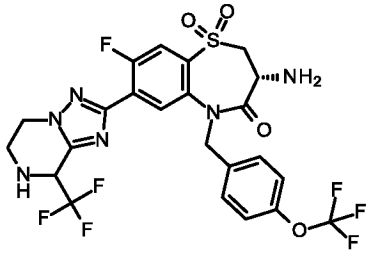
Шаг в) *2-бром-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин*



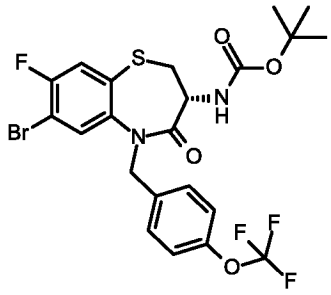
Трет-бутил нитрил (380 мг, 439 мкл, 3,69 ммоль, 1,5 экв.) и бромид меди (I) (529 мг, 3,69 ммоль, 1,5 экв.) объединяли в MeCN (12,5 мл) и темно-зеленую смесь нагревали до 60°C. Добавляли [8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил]амин (500 мг, 2,46 ммоль), реакцию нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Добавляли бромид меди (II) (412 мг, 1,85 ммоль, 0,75 экв.) и перемешивание продолжали в течение 1 ч. при 80°C. Растворитель выпаривали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан;EtOAc = 1:0 - 1:1), получая указанное в заголовке соединение (426 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 268,9 $[M+H]^+$.

Пример 288

(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[8-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

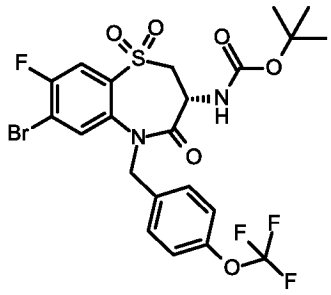


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-бром-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



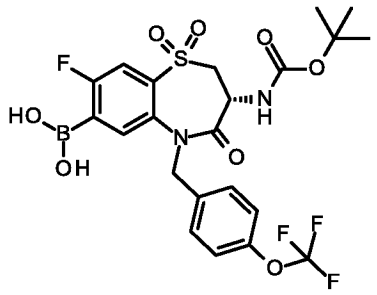
Трет-бутил N-[(3R)-7-бром-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (300 мг, 0,77 ммоль) перемешивали с 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензолом (215 мг, 134 мкл, 0,843 ммоль, 1,1 экв.), карбонатом калия (318 мг, 2,3 ммоль, 3 экв.) и йодидом калия (63,64 мг, 0,383 ммоль, 0,5 экв.) в ДМСО (6 мл) при к.т. в течение ночи. Снова добавляли 0,5 экв. 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензола и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (гептан;EtOAc = 1:0 - 0:1) получая указанное в заголовке соединение (433 мг, 99%) в виде бесцветной пены. МС (ЭРИ): 510,9 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-бром-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



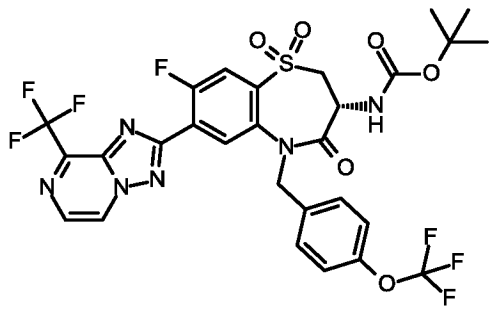
Трет-бутил N-[(3R)-7-бром-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (430 мг, 0,76 ммоль) перемешивали с 3-хлорпероксибензойной кислотой (426 мг, 1,9 ммоль, 2,5 экв.) в ДХМ (7 мл) при к.т. в течение ночи. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (гептан;EtOAc = 1:0 - 0:1) получая указанное в заголовке соединение (510 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 543,0 $[M+H]^+$.

Шаг в) *[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]борная кислота*



Трет-бутил N-[(3R)-7-бром-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (250 мг, 0,33 ммоль) перемешивали с бис(пинаколато)дибороном (184,7 мг, 0,727 ммоль, 2,2 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорида дихлорметановым производным (31 мг, 0,038 ммоль, 0,115 экв.) и ацетатом калия (97,3 мг, 0,99 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (4,5 мл) при 100°C в течение 1 ч. в закрытом флаконе. Добавляли воду и трижды экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали, с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (510 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ЭРИ): 507,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

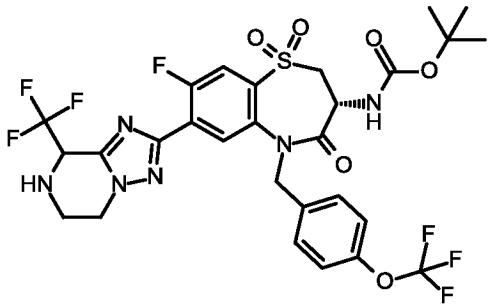
Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Комплекс [(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]борной кислоты (315 мг, 0,56 ммоль), 2-бром-8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразина (промежуточное соединение 15) (149 мг, 0,560 ммоль), Na_2CO_3 (178 мг, 1,68 ммоль, 3 экв.) и [1,1'-

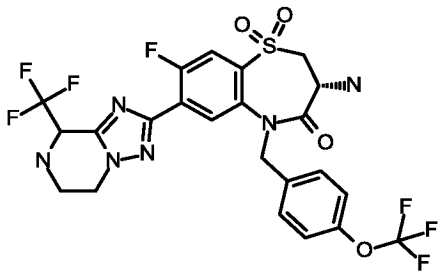
бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (68,6 мг, 0,084 ммоль, 0,15 экв.) в 1,4-диоксане (11,6 мл) и водой (2,32 мл) в запаянной пробирке нагревали до 100°C в течение 3,5 ч. Растворитель выпаривали, неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан;EtOAc = 1:0 - 1:1), получая указанное в заголовке соединение (75 мг, выход 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 649,2 [M-изобутен+H]$^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[8-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[8-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (65 мг, 0,093 ммоль) гидрогенизировали H_2 при 50 бар с использованием 5% Pt/C в качестве катализатора. Реакцию встряхивали в течение ночи при 80°C. Катализатор отфильтровывали, промывали, растворитель выпаривали и сушили в высоком вакууме, получая указанное в заголовке соединение (49 мг, выход 59%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 653,1 [M-изобутен+H]$^+$.

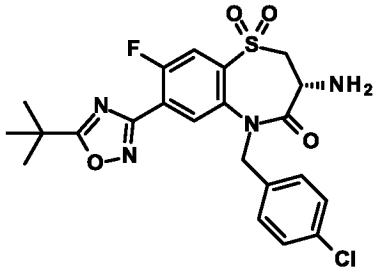
Шаг е) *(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[8-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



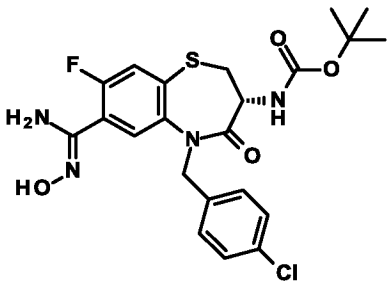
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[8-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (47 мг, 0,066 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (20 мг, выход 49%). МС (ЭРИ): 609,3 $[M+H]^+$.

Пример 289

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он



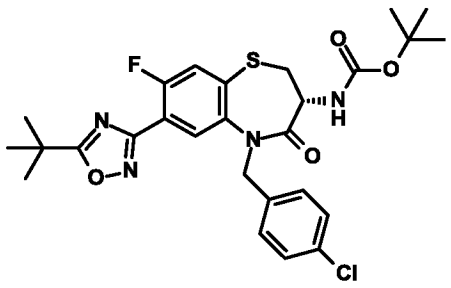
Шаг а) *трет-Бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Смесь трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-циано-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 7, шаг а) (200,0 мг, 0,430 ммоль, 1 экв.), K_2CO_3 (155,58 мг, 1,13 ммоль, 2,6 экв.) и гидроксиламина гидрохлорид (78,22 мг, 1,13 ммоль, 2,6 экв.) в ДМФ (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли EtOAc (10 мл) и H_2O (10 мл). Слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Оставшийся осадок очищали хроматографией на силикагеле (0 - 20% EtOAc в ПЭ) с получением неочищенного продукта (150 мг) в виде светло-желтого твердого вещества, которое затем дополнительно очищали с помощью

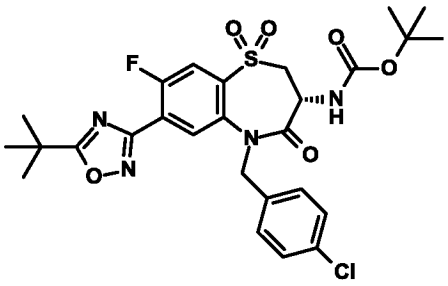
преп-ТСХ (ПЭ:EtOAc = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,080 ммоль, выход 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 439,0 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



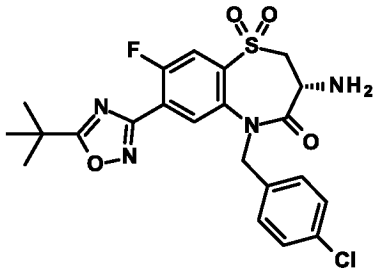
К раствору пивалиновой кислоты (39,62 мг, 0,390 ммоль, 1,2 экв.) в MeCN (4 мл) добавляли ЭДКИ (80,56 мг, 0,420 ммоль, 1,3 экв.) и HOBT (64,35 мг, 0,420 ммоль, 1,3 экв.) при 25°C. После перемешивания смеси в течение 0,5 ч. при 25°C добавляли ДИПЭА (0,11 мл, 0,650 ммоль, 2 экв.) и трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (160 мг, 0,323 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч. при 25°C. После этого смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение еще 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли EtOAc (5 мл), промывали солевым раствором (5 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc=10:1 - 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 0,290 ммоль, выход 88%) в виде светло-коричневой резины. МС (ЭРИ): 505,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (160 мг, 0,285 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (150 мг, 86%). МС (ЭРИ): 537,3 $[M-изобутен+H]^+$.

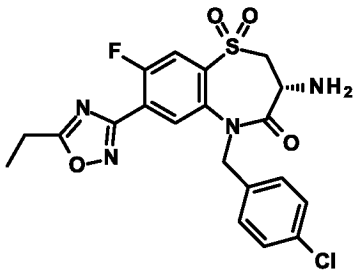
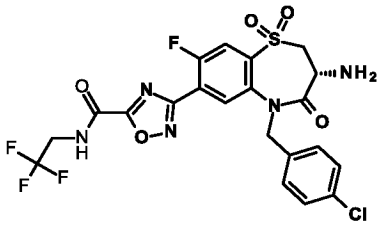
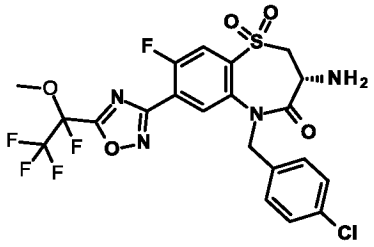
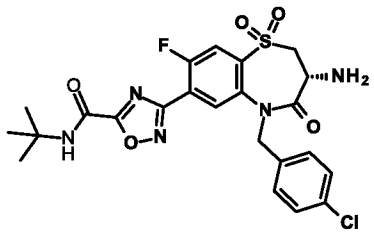
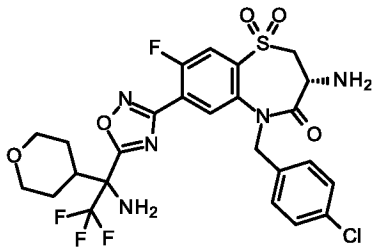
Шаг г) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

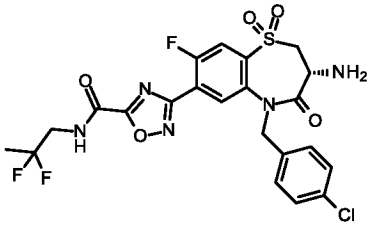
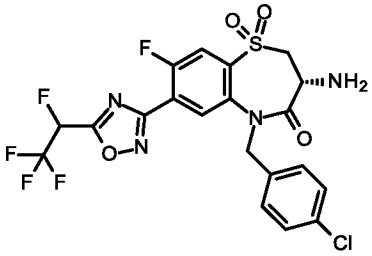
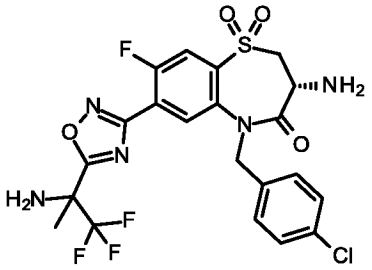
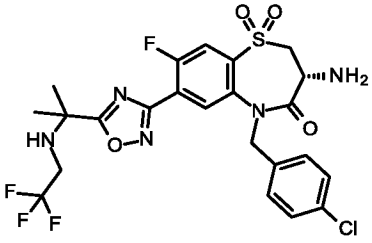
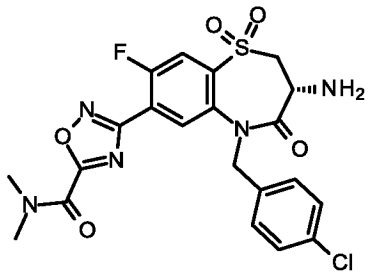


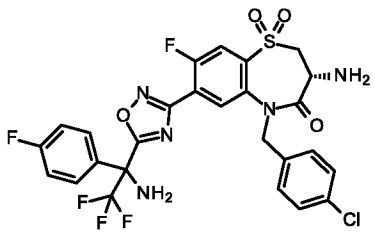
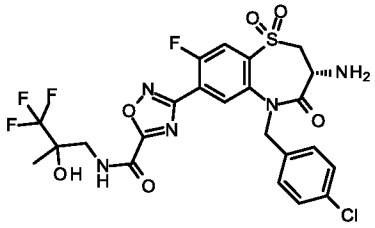
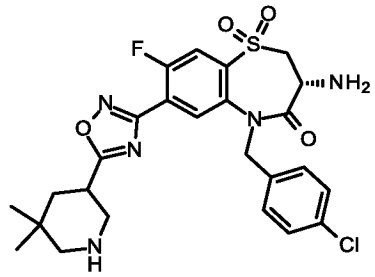
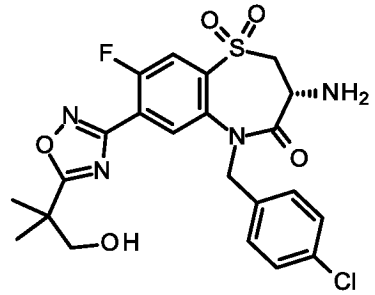
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (150 мг, 0,253 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (37 мг, выход 29%). МС (ЭРИ): 493,1 $[M+H]^+$.

Примеры 290-303 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 289 использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент, общая проце-дура**	**МС, ЭРИ: м/з**

290		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	Пропионовая кислота (CAS 79-09-4)	465,1 [M+H]$^+$
291		3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид (*)	2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)уксусная кислота (CAS 1156726-64-5) **9б, 6б**	562,1 [M+H]$^+$
292		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	(2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропановая кислота (CAS 10186-64-8) **10а, 11а, 6г**	567,1 [M+H]$^+$
293		3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид	2-(Трет-бутиламино)-2-оксоуксусная кислота (CAS 169772-25-2) **9в, 6б**	536,0 [M+H]$^+$
294		(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-ил-этил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	2-(трет-Бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифтор-2-тетрагидропиран-4-илпропановая кислота **10б, 11а, 6г**	618,3 [M+H]$^+$

295		3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-N-(2,2-дифторпропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид (*)	2-(2,2-дифторпропиламино)-2-оксоуксусная кислота (CAS 2002648-57-7) **9б, 6б**	558,1 [M+H]⁺
296		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	2,3,3,3-Тетрафторпропановая кислота (CAS 359-49-9) **10в, 11б, 6г**	537,1 [M+H]⁺
297		(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (**)	2-(трет-Бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифтор-2-метилпропановая кислота (CAS 1900683-56-8) **10в, 11б, 6г**	548,1 [M+H]⁺
298		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[1-метил-1-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (**)	2-Метил-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пропановая кислота (CAS 1179284-80-0) **9а, 6г**	576,2 [M+H]⁺
299		3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-N,N-диметил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид (*)	2-(диметиламино)-2-оксоуксусная кислота (CAS 32833-96-8) **9в, 6г**	508,1 [M+H]⁺

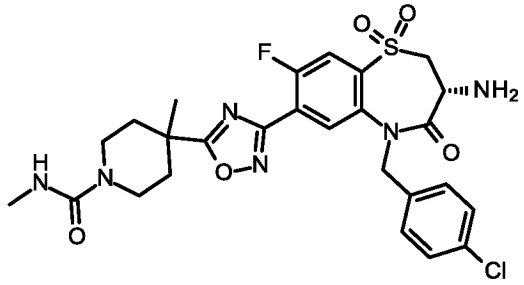
300		(3R)-3-амино-7-[5-[1-амино-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-(трет-Бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифтор-2-(4-фторфенил)пропановая кислота **10б, 11а, 6г**	628,4 [M+H]$^+$
301		3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид (*)	2-оксо-2-[(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)амино]уксусная кислота (CAS18646 30-88-5) **9б, 6б**	606,1 [M+H]$^+$
302		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-диметил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-трет-Бутоксикарбонил-5,5-диметилпиперидин-3-карбоновая кислота (CAS 1781347-99-6) **10в, 11б, 6г**	548,3 [M+H]$^+$
303		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	3-гидрокси-2,2-диметилпропановая кислота (CAS 4835-90-9) **9а, 6г**	509,2 [M+H]$^+$

* в виде гидрохлоридной соли

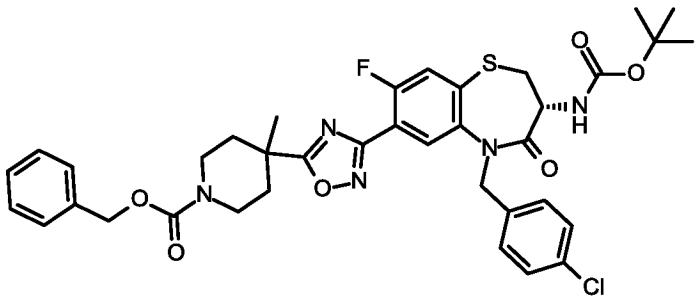
** в виде гидрохлоридной соли

Пример 304

4-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-N,4-диметилпиперидин-1-карбоксамид

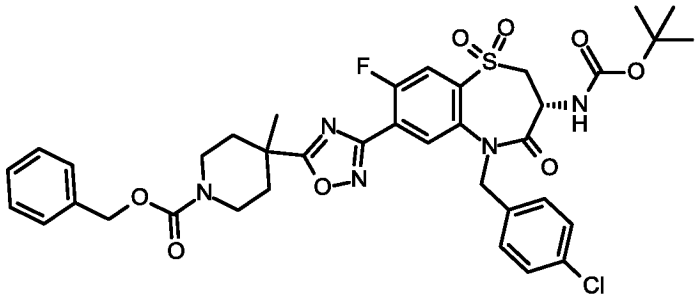


Шаг а) *бензил 4-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат*



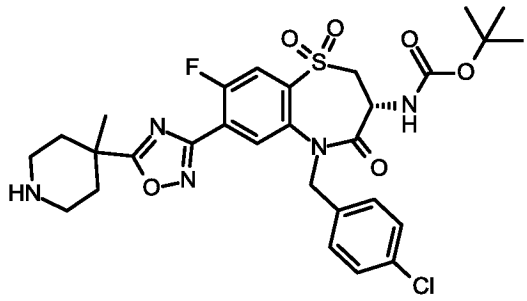
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9a** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 289, шаг а)) (703 мг, 1,21 ммоль, 1 экв.) и 1-бензилоксикарбонил-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (CAS 203522-12-7) и получали результат в виде белого твердого вещества (764 мг, выход 82%). МС (ЭРИ): 636,2 [M-изобутен-CO_2+H]$^+$.

Шаг б) *бензил 4-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат*



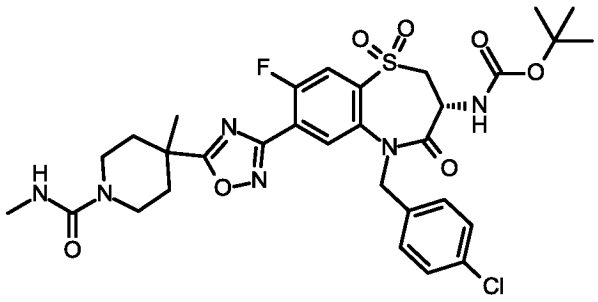
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из бензил 4-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (764 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (596 мг, выход 70%). МС (ЭРИ): 668,3 $[M-\text{изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-4-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



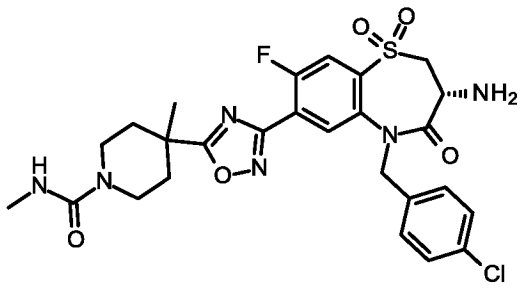
Раствор бензил 4-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (596 мг, 0,729 ммоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) продували аргоном три раза. Затем Pd/C (38,8 мг, 0,036 ммоль, 0,05 экв.) добавляли и смесь перемешивали в течение 60 мин. в атмосфере водорода. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH от 100:0 до 90:10) до получения указанного в заголовке соединения (317 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 634,3 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-(метилкарбамоил)-4-пиперидил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-4-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50 мг, 0,079 ммоль, 1 экв.) и пиридина (18,71 мг, 19,13 мкл, 0,237 ммоль, 3 экв.) в 1,2-дихлорэтане (1,25 мл) добавляли трифосген (16,38 мг, 0,055 ммоль, 0,700 экв.) при 0°C одной порцией. Охлаждающую баню снимали и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Добавляли метиламин (2M в ТГФ, 118,27 мкл, 0,237 ммоль, 3 экв.) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между ДХМ (50 мл) и водой (25 мл) и отделяли слои. Водный слой экстрагировали двумя порциями ДХМ по 20 мл. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Оставшийся материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH 100:0 - 95:5) с получением указанного в заголовке соединения (6,5 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 691,3 $[M+H]^+$.

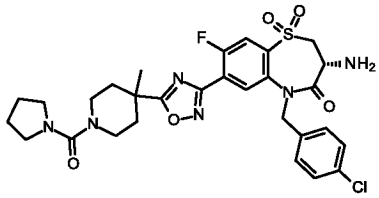
Шаг д) *4-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-N,4-диметилпиперидин-1-карбоксамид*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-

(метилкарбамоил)-4-пиперидил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (6,5 мг, 0,009 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (4,5 мг, выход 76%). МС (ЭРИ): 591,2 $[M+H]^+$.

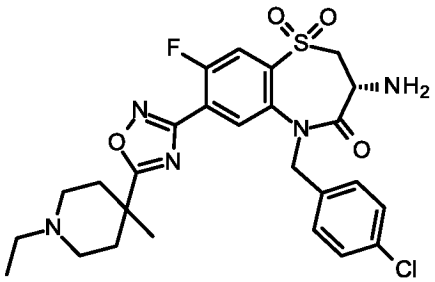
Пример 305 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 304, с использованием соответствующего аминного структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
305		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-(пирролидин-1-карбонил)-4-пиперидил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	Пирролидин (CAS123-75-1)	631,3 $[M+H]^+$

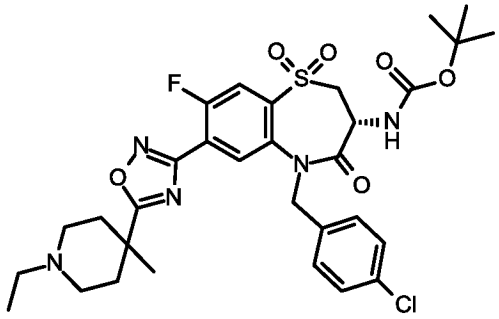
* в виде гидрохлоридной соли

Пример 306

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-этил-4-метил-4-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

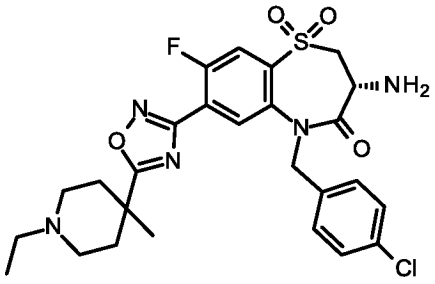


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-этил-4-метил-4-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-4-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (пример 304, шаг в)) (20 мг, 0,032 ммоль, 1 экв.) в MeOH (0,297 мл) добавляли ацетальдегид (13,89 мг, 17,81 мкл, 0,315 ммоль, 10 экв.) и триацетоксиборогидрид натрия(66,85 мг, 0,315 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в гептане, 0 - 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (12,1 мг, выход 56%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ЭРИ): 662,4 $[M+H]^+$.

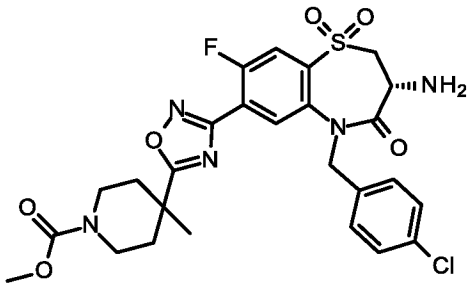
Шаг б) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-этил-4-метил-4-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



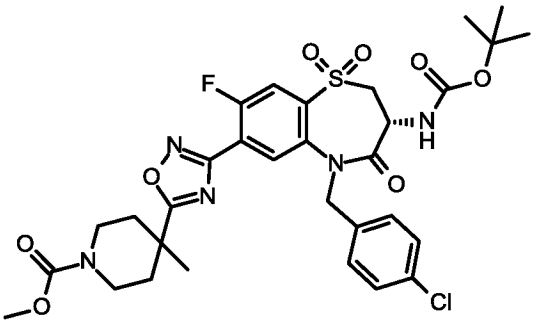
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6д** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-этил-4-метил-4-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (12,1 мг, 0,018 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли в виде коричневого твердого вещества (10 мг, выход 85%). МС (ЭРИ): 562,2 $[M+H]^+$.

Пример 307

метил 4-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

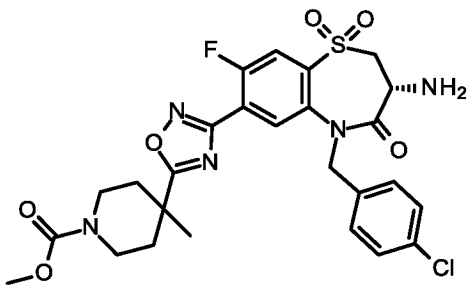


Шаг а) *метил 4-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-4-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 304, шаг в) (20 мг, 0,032 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,631 мл) добавляли метилхлороформиат (3,28 мг, 2,69 мкл, 0,035 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (10,1 мг, 13,77 мкл, 0,079 ммоль, 2,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (22,5 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 592,2 [М-изобутен-CO_2+H]$^+$.

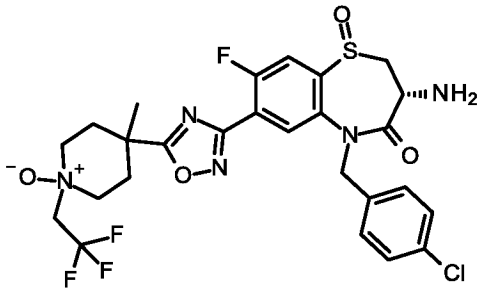
Шаг б) *метил 4-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат*



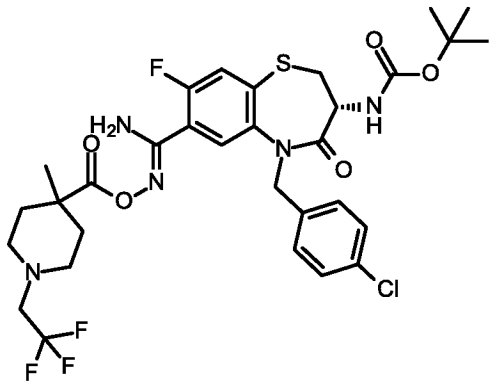
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из метил 4-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (22,5 мг, 0,033 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли в виде грязно-белого твердого вещества (18,2 мг, выход 89%). МС (ЭРИ): 592,3 [M+H]$^+$.

Пример 308

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-оксидо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ий-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он

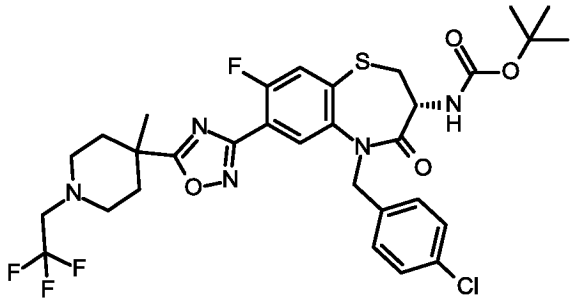


Шаг а) *[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксилат*



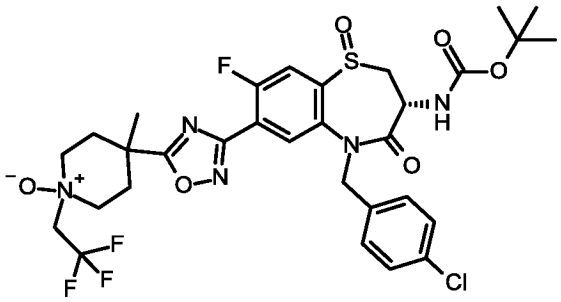
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **10a** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 289, шаг а)) (150 мг, 0,270 ммоль, 1 экв.) и 4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (CAS 1340224-92-1) и получали результат в виде светло-красного твердого вещества (96 мг, выход 51%). МС (ЭРИ): 703,3 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



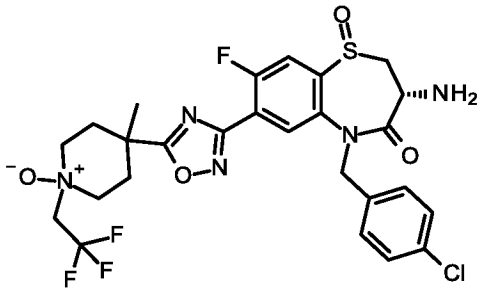
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **11б** из [(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксилата (96 мг, 0,137 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде красного твердого вещества (81,1 мг, выход 86%). МС (ЭРИ): 684,3 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-оксидо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ий-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (81,1 мг, 0,117 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (12,7 мг, выход 15%). МС (ЭРИ): 716,4 $[M+H]^+$.

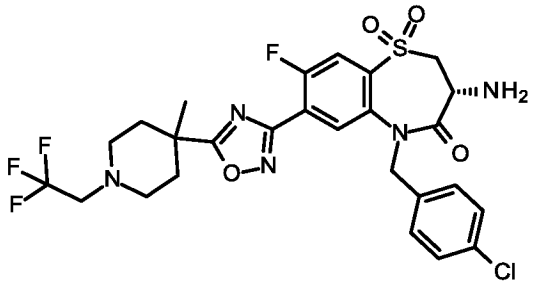
Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-оксидо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ий-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он*



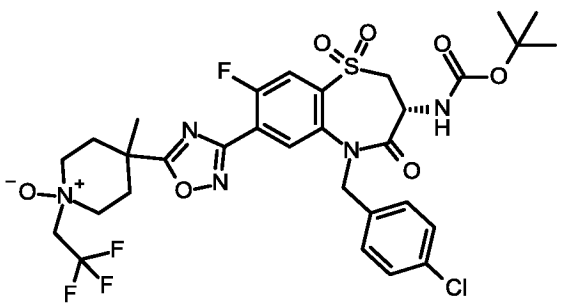
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-оксидо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ий-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (12 мг, 0,017 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли в виде светло-желтого твердого вещества (18,2 мг, выход 89%). МС (ЭРИ): 616,3 $[M+H]^+$.

Пример 309

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он



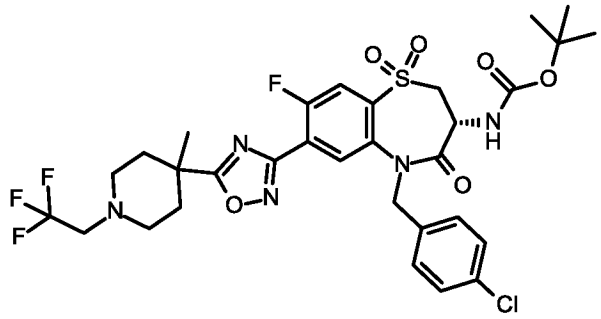
Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-оксидо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ий-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-

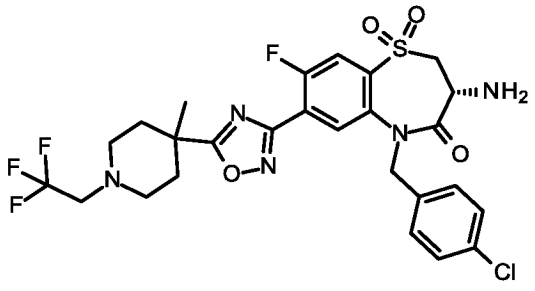
бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 308, шаг б) (81,1 мг, 0,117 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (8,1 мг, выход 9,4%). МС (ЭРИ): 732,3 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-оксидо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ий-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (8 мг, 0,011 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихорэтане (0,320 мл) добавляли фенилборную кислоту (1,47 мг, 0,012 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 1 ч. Раствор концентрировали и оставшийся осадок очищали препаративной ТСХ (гептан/EtOAc 1:1), получая указанное в заголовке соединение (7,7 мг, 98%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 716,4 $[M+H]^+$.

Шаг в) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

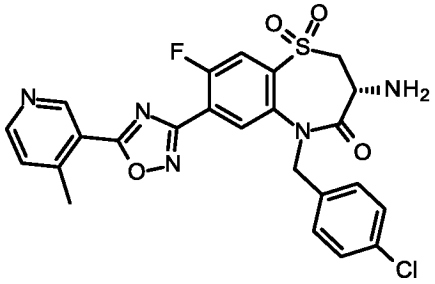


Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (7,7 мг, 0,011 ммоль, 1 экв.) и получали

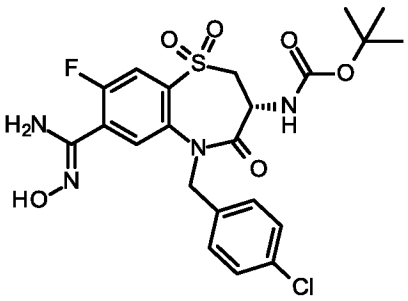
результат в виде гидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества (5,7 мг, выход 79%). МС (ЭРИ): 616,3 $[M+H]^+$.

Пример 310

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-3-пиридил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

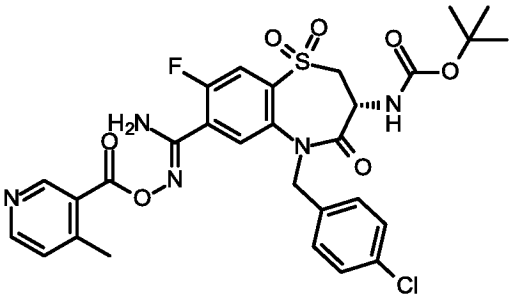


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



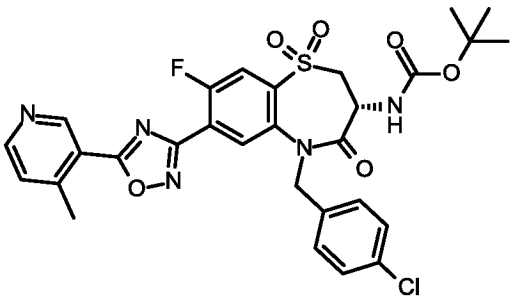
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **12** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-циано-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 8 шаг а) (2,05 г, 3,24 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде желтой пены (1,47 г, выход 76%). МС (ЭРИ): 471,2 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг б) *[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 4-метилпиридин-3-карбоксилат*



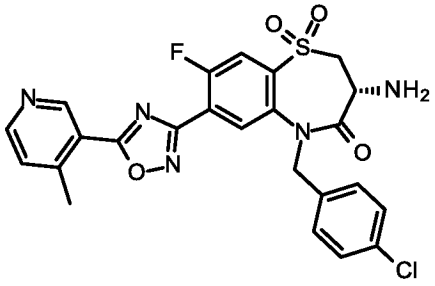
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **10a** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50 мг, 0,083 ммоль, 1 экв.) и 4-метилпиридин-3-карбоновой кислоты (CAS 3222-50-2) и получали результат в виде желтого масла (1,47 г, выход 76%). МС (ЭРИ): 646,15 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-3-пиридил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



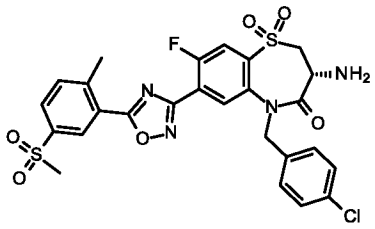
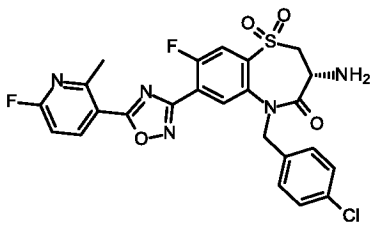
К раствору [(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 4-метилпиридин-3-карбоксилата (80,6 мг, 0,110 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (1,82 мл) добавляли ТБАФ (1М в ТГФ, 164,7 мкл, 0,165 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли воду и EtOAc и разделяли слои. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 70%) до получения указанного в заголовке соединения (31,3 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 628,3 $[M+H]^+$.

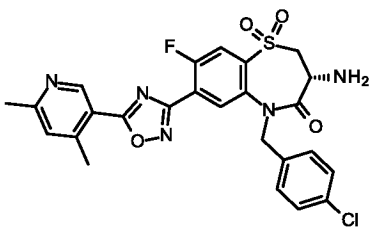
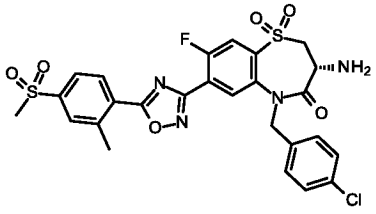
Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-3-пиридил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-3-пиридил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (31,3 мг, 0,050 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли, в виде белого твердого вещества (21,3 мг, выход 74%). МС (ЭРИ): 528,1 $[M+H]^+$.

Примеры 311-314 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 310 использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
311		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-метил-5-метилсульфонилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (**)	2-Метил-5-метилсульфонилбензойная кислота (CAS15110 4-37-9)	605,1 $[M+H]^+$
312		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-фтор-2-метил-3-пиридил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	6-Фтор-2-метилпиридин-3-карбоновая кислота (CAS 884494-97-7)	546,2 $[M+H]^+$

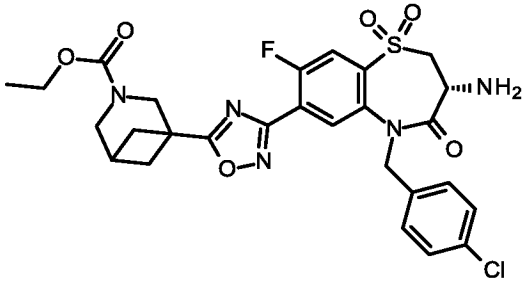
313		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,6-диметил-3-пиридил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	4,6-Диметилпиридин-3-карбоновая кислота (CAS 22047-86-5)	540,1 $[M-H]^-$
314		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-метил-4-метилсульфонилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-Метил-4-метилсульфонилбензойная кислота (CAS 118939-09-6)	605,3 $[M+H]^+$

* в виде гидрохлоридной соли

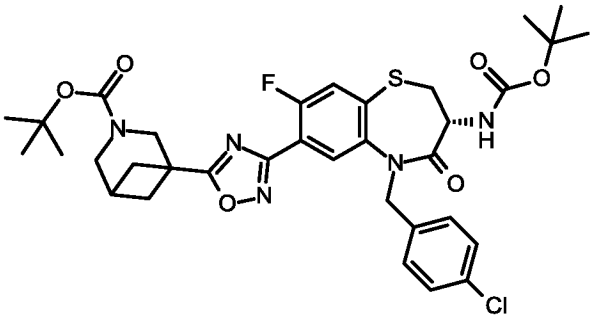
** в виде гидрохлоридной соли и производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

Пример 315

этил 1-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат

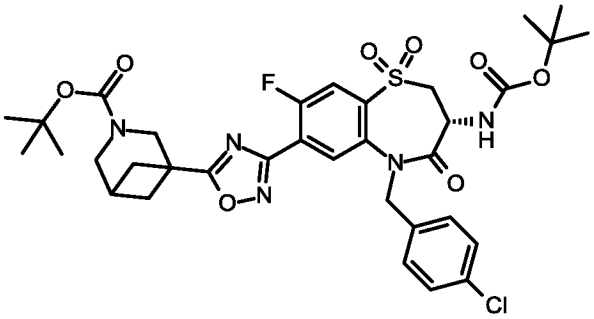


Шаг а) *трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



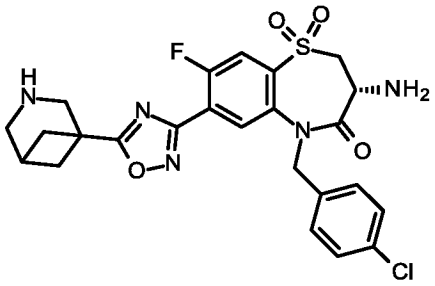
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9a** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 289, шаг а)) (150 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) и 3-трет-бутоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-карбоновой кислоты (CAS 1000931-22-5) и получали результат в виде белого твердого вещества (120 мг, выход 57%). МС (ЭРИ): 722,3 $[M+Na]^+$.

Шаг б) *трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



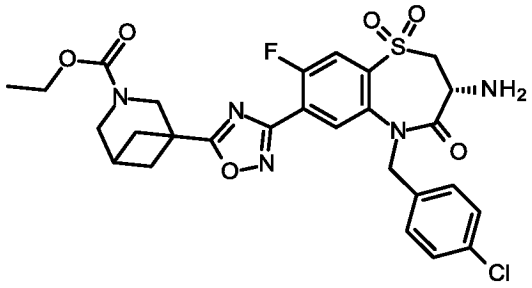
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (120 мг, 0,170 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (125 мг, выход 98%). МС (ЭРИ): 754,3 $[M+Na]^+$.

Шаг в) *(3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



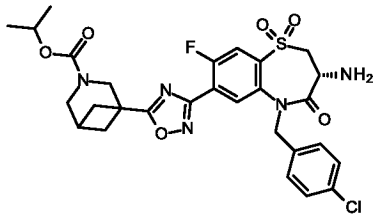
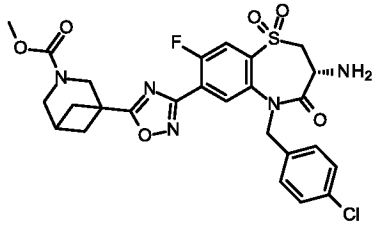
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (125 мг, 0,170 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде дигидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 97%). МС (ЭРИ): 532,2 $[M+H]^+$.

Шаг г) *этил 1-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



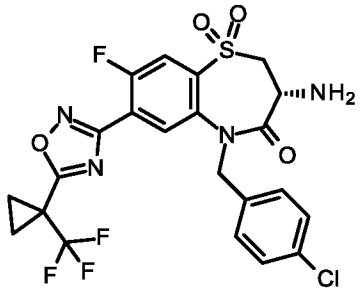
К раствору (3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;дигидрохлорида (70,0 мг, 0,120 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ДИПЭА (49,0 мг, 0,380 ммоль, 3,28 экв.) и этилхлорформиат (12,0 мг, 0,110 ммоль, 0,960 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и оставшийся осадок очищали преп-ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (26,2 мг, 0,040 ммоль, выход 37%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 604,2 $[M+H]^+$.

Примеры 316 и 317 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 315 с использованием соответствующего структурного элемента хлорформиата.

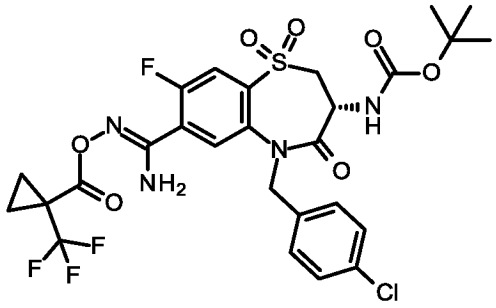
Пр.	Структура	Систематическое название	Структурный элемент	МС, ЭРИ: м/з
316		изопропил 1-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат	Изопропил хлорформиат (CAS 108-23-6)	618,1 [M+H]⁺
317		метил 1-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат	Метил хлорформиат (CAS 79-22-1)	590,2 [M+H]⁺

Пример 318

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

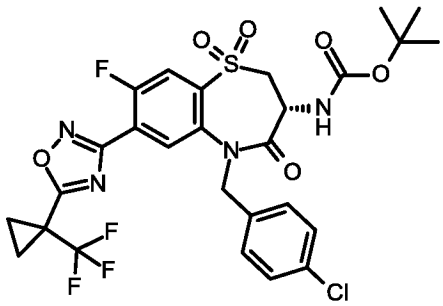


Шаг а) *[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 1-(трифторметил)циклопропанкарбоксилат*



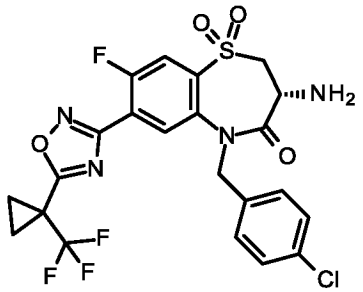
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **10a** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 310, шаг а) (80 мг, 0,152 ммоль, 1 экв.) и 1-(трифторметил)циклопропанкарбоновой кислоты (CAS 277756-46-4) и получали результат в виде желтого масла (120 мг, выход 115,6%). МС (ЭРИ): 607,0 [M-изобутен+H]$^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



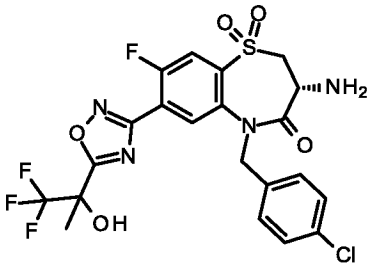
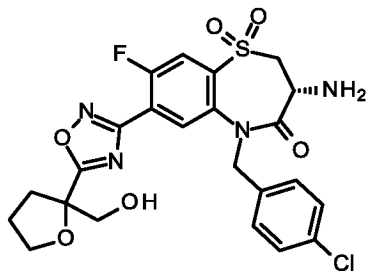
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **11a** [(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 1-(трифторметил)циклопропанкарбоксилата (100 мг, 0,150 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде желтого масла (80 мг, выход 64%). МС (ЭРИ): 589,0 [M-изобутен+H]$^+$.

Шаг в) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



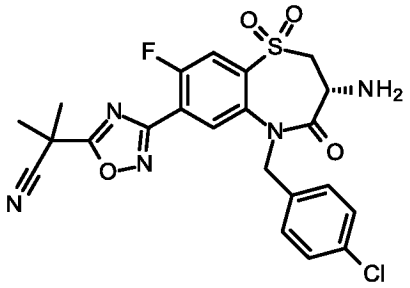
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (80 мг, 0,120 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества (42,5 мг, выход 59%). МС (ЭРИ): 545,0 $[M+H]^+$.

Примеры 319 и 320 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 318 использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

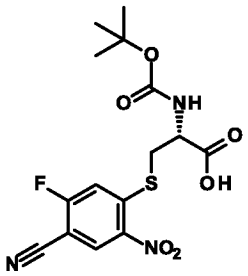
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
319		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропановая кислота (CAS 374-35-6)	549,2 $[M+H]^+$
320		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	2-(Гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота (CAS 442877-01-2)	537,3 $[M+H]^+$

Пример 321

2-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропметилпропаннитрил

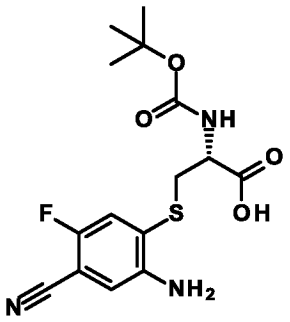


Шаг а) *(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-циано-5-фтор-2-нитрофенил)сульфанилпропановая кислота*



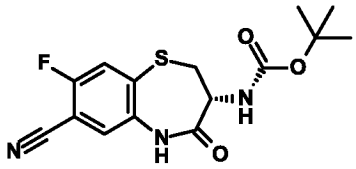
К раствору 2,4-дифтор-5-нитро-бензонитрил (9,4 г, 50 ммоль) и (трет-бутоксикарбонил)-L-цистеина (11,07 г, 50 ммоль) в ДХМ (157 мл) добавляли ДИПЭА(17,48 мл, 100 ммоль, экв.: 2). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при 22°C, разбавляли ДХМ (40 мл) промывали один раз 1N водным раствором HCl и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (23,5 г, выход 118%). МС (ЭРИ): 286,1 $[M-CO_2\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *(2R)-3-(2-амино-4-циано-5-фторфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановая кислота*



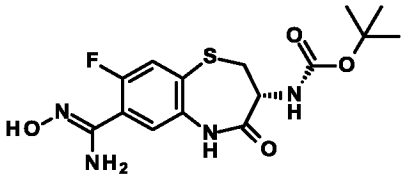
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **2** из (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-циано-5-фтор-2-нитрофенил)сульфанилпропановой кислоты (23 г, 57,9 ммоль) и получали результат в виде черного твердого вещества (23 г, 48,1 ммоль, выход 80%). МС (ЭРИ): 300,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **3** из (2R)-3-(2-амино-4-циано-5-фторфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (23 г, 48,1 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (8,4 г, 24,9 ммоль, выход 48%). МС (ЭРИ): 282,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

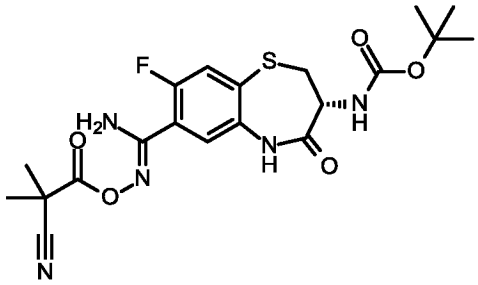
Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат(2R)-3-(2-амино-4-циано-5-фторфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (200 мг, 0,59 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли гидроксиламина гидрохлорид (63,7 мг, 0,89 ммоль, экв.: 1,5) и бикарбонат натрия (249 мг, 2,96 ммоль, экв.: 5). Смесь перемешивали в течение 16 часов при 70°C, охлаждали до 22°C, фильтровали и фильтровальную

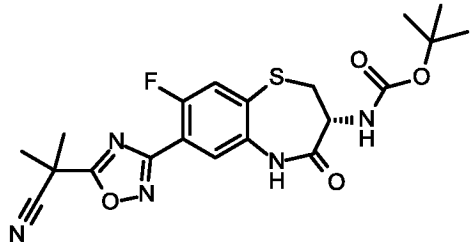
лепешку промывали с помощью ДХМ. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Реакцию разбавляли ДХМ и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (444 мг, 1,19 ммоль, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 315,1 [М-изобутен+Н]$^+$.

Шаг д) *[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2Н-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 2-циано-2-метилпропаноат*



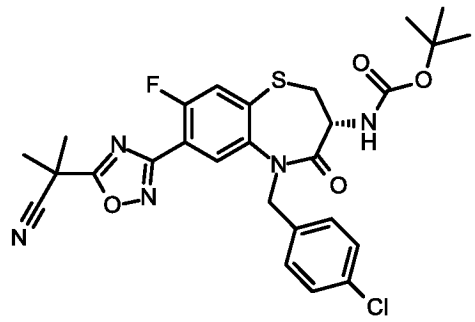
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **10в** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-3,5-дигидро-2Н-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 321, шаг г)) (100 мг, 0,270 ммоль, 1 экв.) и 2-циано-2-метилпропановой кислоты (CAS 22426-30-8) и получали результат в виде белого твердого вещества (13,2 мг, выход 11%). МС (ЭРИ): 410,1 [М-изобутен+Н]$^+$.

Шаг е) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1-циано-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2Н-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



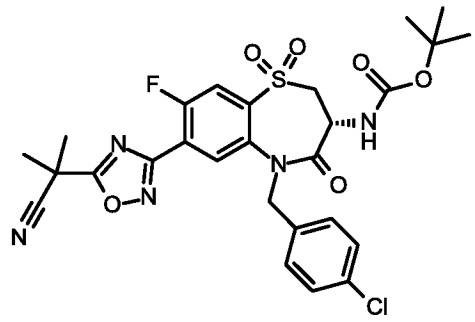
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **11б** из [(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2Н-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 2-циано-2-метилпропаноата (13 мг, 0,028 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (9,4 мг, выход 72%). МС (ЭРИ): 392,1 [М-изобутен+Н]$^+$.

Шаг ж) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-циано-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



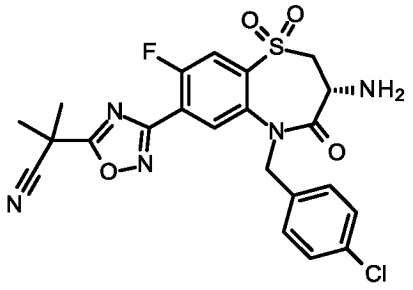
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1-циано-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (9,4 мг, 0,02 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (7 мг, выход 55%). МС (ЭРИ): 516,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг и) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-циано-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-циано-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (7 мг, 0,011 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (5 мг, выход 64%). МС (ЭРИ): 548,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

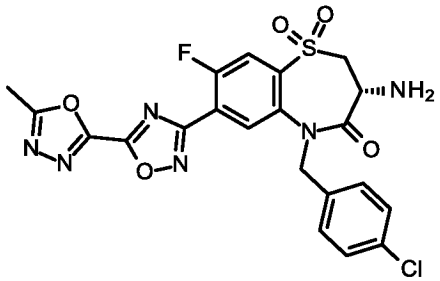
Шаг к) *2-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропметилпропаннитрил*



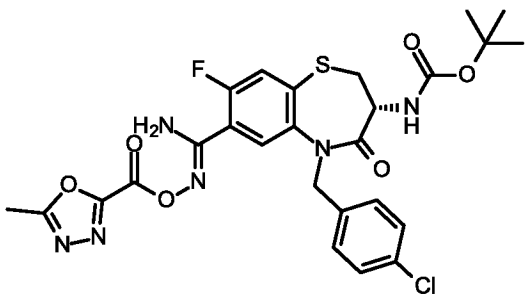
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-циано-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (5 мг, 0,007 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества (5 мг, выход 118%). МС (ЭРИ): 504,2 $[M+H]^+$.

Пример 322

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он



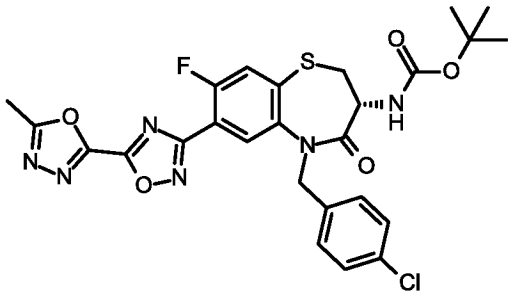
Шаг а) *[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 289, шаг а)) (223 мг, 0,266 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорэтане (4 мл)

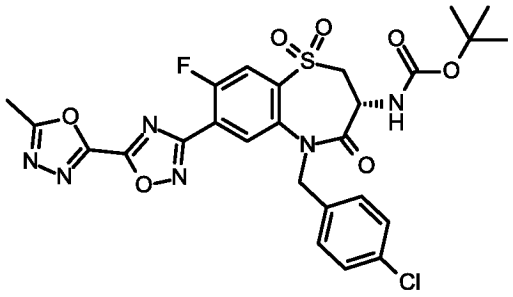
добавляли 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбонил хлорид (CAS 889131-28-6) (77,9 мг, 0,53 ммоль, 2 экв.) в виде раствора в 1,2-дихлорэтане (4 мл) при 0-5°C. Ледяную баню убирали и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между ДХМ и насыщ. раствором $NaHCO_3$ и слои отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (н-гептан/EtOAc 100:0 - 20:80), получая указанное в заголовке соединение (65,4 мг, выход 40%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 603,4 $[M-H]^-$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



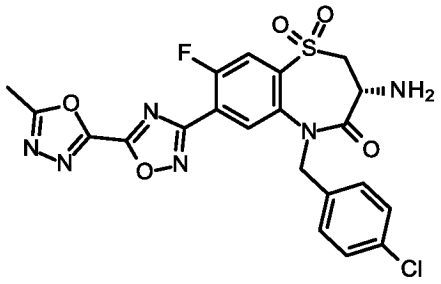
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **11a** из [(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (65,4 мг, 0,107 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (43,3 мг, выход 38%). МС (ЭРИ): 531,2 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (43,3 мг, 0,074 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (16,9 мг, выход 37%). МС (ЭРИ): 617,3 $[M-H]^-$.

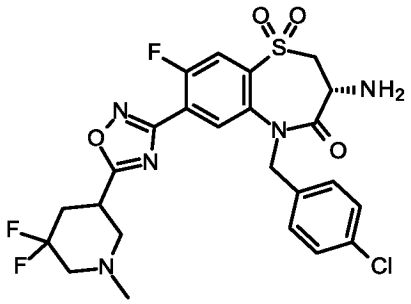
Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



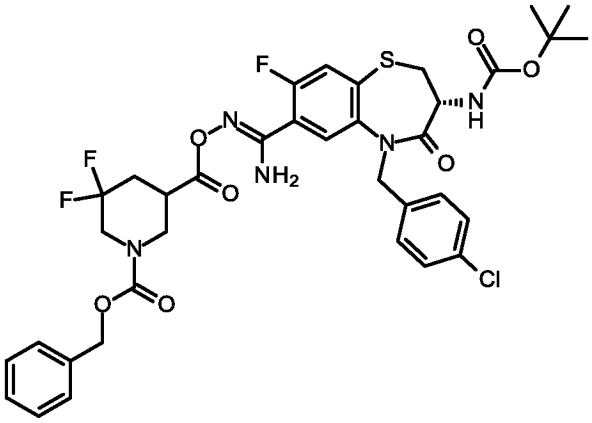
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (16,9 мг, 0,027 ммоль, 1 экв.) и получали результат как гидрохлорид в виде белого твердого вещества (12,5 мг, выход 78%). МС (ЭРИ): 519,2 $[M+H]^+$.

Пример 323

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

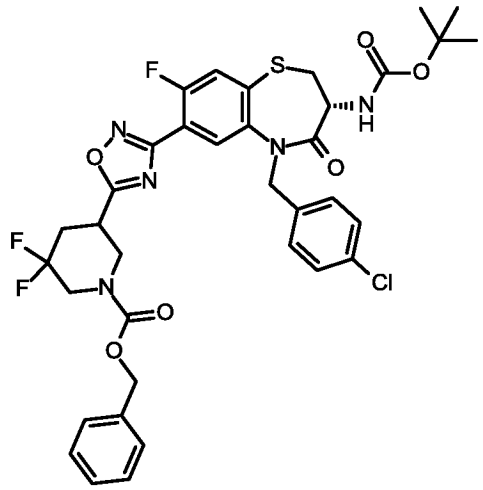


Шаг а) *O3-[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] O1-бензил 5,5-дифторпиперидин-1,3-дикарбоксилат*



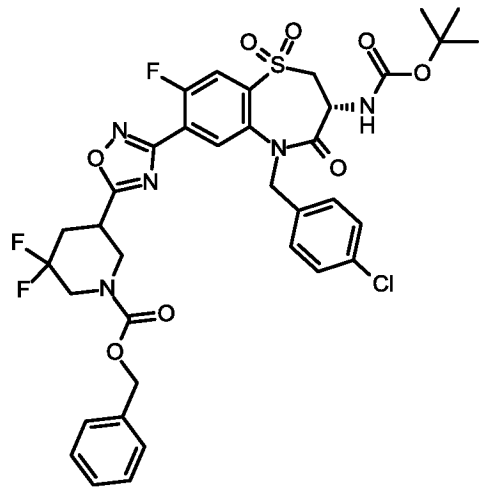
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **10в** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 289, шаг а)) (80 мг, 0,158 ммоль) и 1-бензилоксикарбонил-5,5-дифторпиперидин-3-карбоновой кислоты (CAS 1356338-81-2) и получали результат в виде белого твердого вещества (105 мг, выход 79%). МС (ЭРИ): 776,3 $[M+H]^+$.

Шаг б) *бензил 5-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



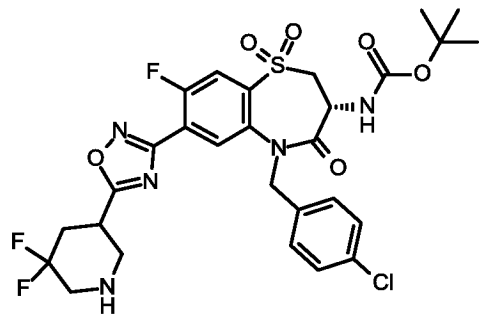
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **11б** из O3-[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] O1-бензил 5,5-дифторпиперидин-1,3-дикарбоксилата (100 мг, 0,120 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (58 мг, выход 63%). МС (ЭРИ): 658,2 $[M-изобутен-CO_2+H]^+$.

Шаг в) *бензил 5-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из бензил 5-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (58 мг, 0,075 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде грязно-белого твердого вещества (57 мг, выход 83%). МС (ЭРИ): 690,2 [-изобутен-CO_2+H]$^+$.

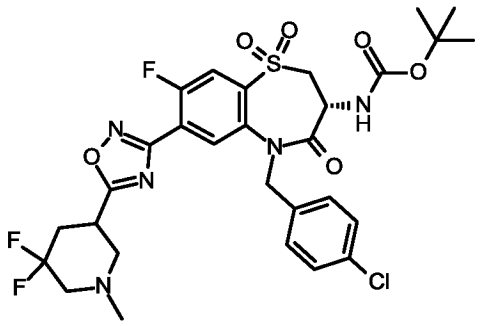
Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору бензил 5-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (57 мг, 0,072 ммоль, 1 экв.) в MeOH (0,721 мл) добавляли Pd/C (16 мг). Суспензию тщательно дегазировали и затем повторно заполняли аргоном (3 раза). Аналогичную процедуру повторяли, но с повторным заполнением водородом, и реакцию

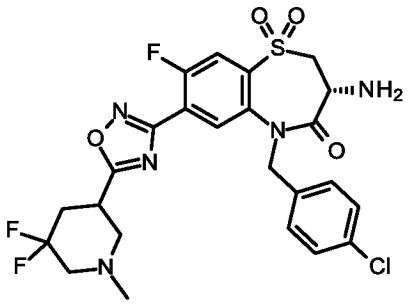
перемешивали в течение 4 ч. в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через пробку из целита и промывали пробку из целита MeOH. Фильтрат концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 656,2 $[M+H]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



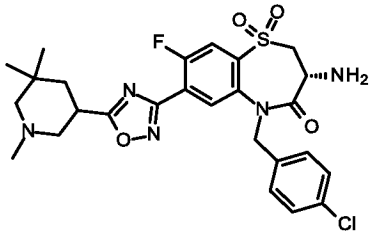
К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (21 мг, 0,027 ммоль, 1 экв.) в MeOH (0,672 мл) добавляли водный раствор формальдегида (37%) (21,82 мг, 26,78 мкл, 0,269 ммоль, 10 экв.) и триацетоксиборогидрид натрия (56,9 мг, 0,269 ммоль, 10 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 раза). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме и оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 670,2 $[M+H]^+$.

Шаг е) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (14 мг, 0,019 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (6 мг, выход 54%). МС (ЭРИ): 570,2 $[M+H]^+$.

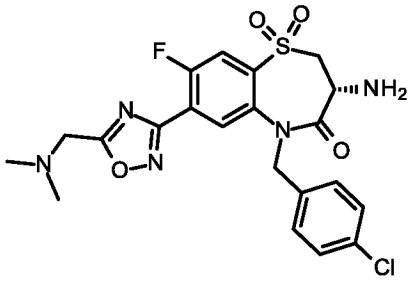
Пример 324 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 323 с использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
324		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,5,5-триметил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-Бензилоксикарбонил-5,5-диметилпиперидин-3-карбоновая кислота (CAS 2580202-96-4)	562,2 $[M+H]^+$

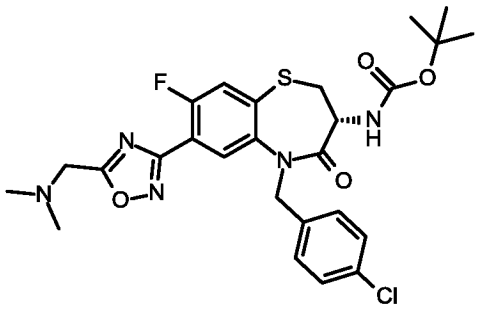
* в виде гидрохлоридной соли

Пример 325

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(диметиламино)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

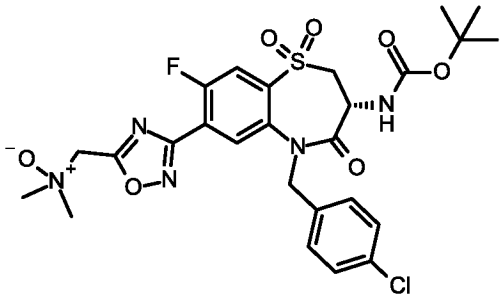


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(диметиламино)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



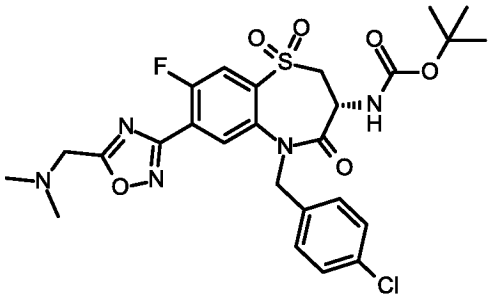
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9в** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 289, шаг а)) (159 мг, 0,321 ммоль, 1 экв.) и 2-(диметиламино)уксусной кислоты (CAS 1118-68-9) и получали результат в виде светло-желтого масла (140 мг, выход 78%). МС (ЭРИ): 562,1 $[M+H]^+$.

Шаг б) *1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-N,N-диметилметанамина оксид*



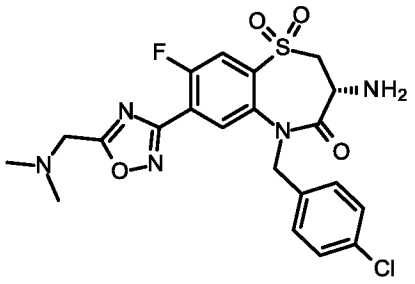
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(диметиламино)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (120 мг, 0,214 ммоль, 1 экв.). Соединение получали в виде неочищенного продукта (светло-желтое твердое вещество, 268 мг) и использовали как таковое на следующем реакционном шаге. МС (ЭРИ): 610,4 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(диметиламино)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-N,N-диметилметанамин оксида (300 мг, 0,49 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорэтане (3 мл) добавляли фенилборную кислоту (149,9 мг, 1,23 ммоль, 2,5 экв.) при 25°C и смесь нагревали до 80°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40% - 80% EtOAc в ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 0,06 ммоль, выход 12%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 594,4 $[M+H]^+$.

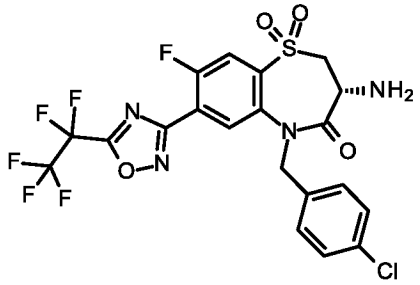
Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(диметиламино)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



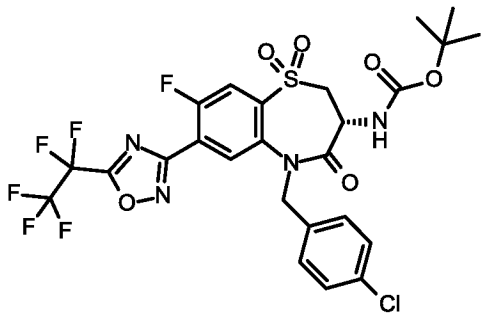
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(диметиламино)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (34 мг, 0,057 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (11,3 мг, выход 40%). МС (ЭРИ): 494,0 $[M+H]^+$.

Пример 326

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он



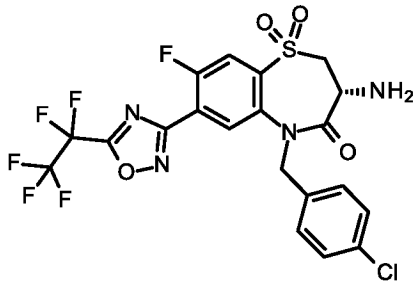
Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-

ил]карбамата (пример 310, шаг а)) (100,0 мг, 0,190 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли 2,2,3,3,3-пентафторпропаноил 2,2,3,3,3-пентафторпропаноат (CAS 356-42-3) (0,19 мл, 0,950 ммоль, 5 экв.) и ТЭА (0,08 мл, 0,570 ммоль, 3 экв.) при 0°C и смесь перемешивали в течение 16 ч. при 20°C. Смесь концентрировали в вакууме до удаления ДХМ, затем разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (2 мл x 3). Органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали и оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (4% - 40% EtOAc в ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 40%) в виде бесцветного масла. МС (ЭРИ): 599,0 [M-изобутен+H]$^+$.

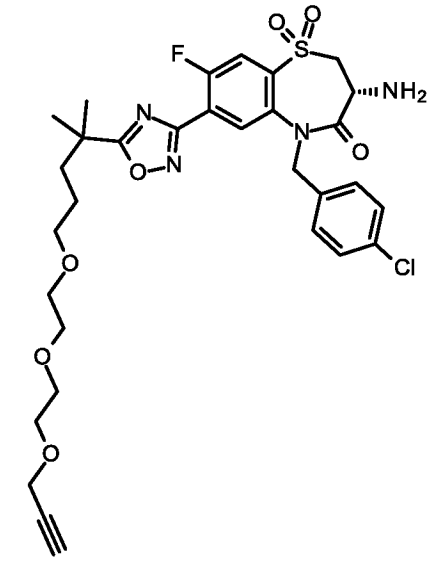
Шаг б) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



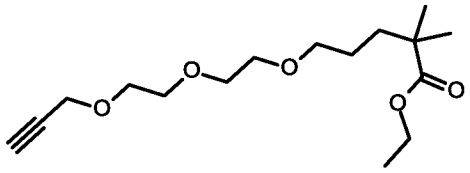
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (60 мг, 0,092 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества (17,3 мг, выход 34%). МС (ЭРИ): 555,0 [M+H]$^+$.

Пример 327

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-4-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]бутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

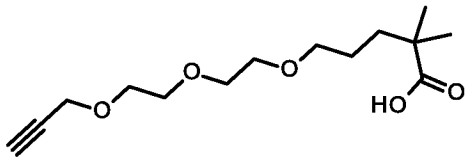


Шаг а) *этил 2,2-диметил-5-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]пентаноат*



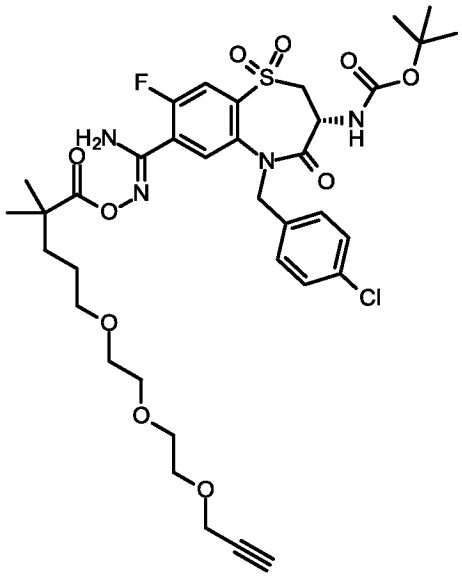
К раствору 2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этанола (CAS 7218-43-1) (1,0 г, 6,94 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 305,2 мг, 7,6 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при 0°C. Затем добавляли этил 5-бром-2,2-диметилпентаноат (CAS 77858-42-5) (1,64 г, 6,94 ммоль, 1 экв.) и NaI (103,97 мг, 0,690 ммоль, 0,1 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. и затем при 70°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали и оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (4% - 80% EtOAc в ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, выход 19%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 4,21 (d, *J* = 2,3 Гц, 2H), 4,11 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,72 - 3,68 (m, 4H), 3,66 - 3,62 (m, 2H), 3,60 - 3,56 (m, 2H), 3,43 (t, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,43 (t, *J* = 2,3 Гц, 1H), 1,57 - 1,51 (m, 4H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,16 (s, 6H).

Шаг б) *2,2-диметил-5-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]пентановая кислота*



К смеси этил 2,2-диметил-5-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]пентаноата (200 мг, 0,67 ммоль, 1 экв.) в MeOH (4 мл) добавляли раствор KOH (149,41 мг, 2,66 ммоль, 4 экв.) в воде (2 мл) в атмосфере азота при 15°C и смесь перемешивали в течение 16 ч. при 20°C. Смесь концентрировали в вакууме до удаления MeOH и pH доводили до 2-3 путем добавления 1N HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (5 мл x 3), объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме для получения указанного в заголовке соединения (190 мг, выход 94%) в виде желтого масла. МС (ЭРИ): 271,0 $[M-H]^-$.

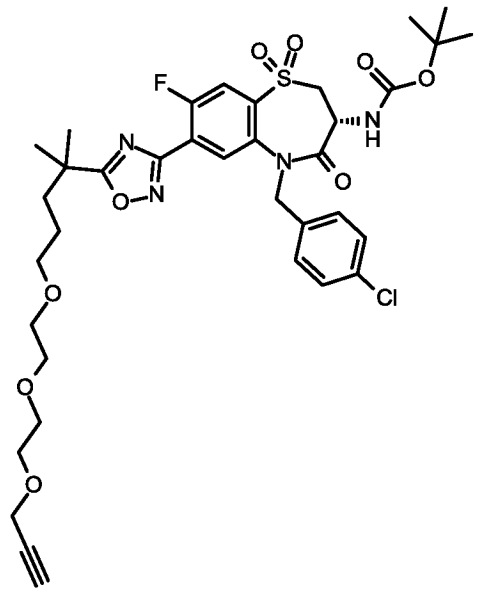
Шаг в) *[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 2,2-диметил-5-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]пентаноат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **10б** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 310, шаг а)) (250 мг, 0,474 ммоль, 1 экв.) и 2,2-диметил-5-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]пентановой кислоты (167,96 мг, 0,620 ммоль,

1,3 экв.) (пример 327, шаг б)) и получали результат в виде красного твердого вещества (140 мг, выход 78%). МС (ЭРИ): 781,1 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-4-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]бутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



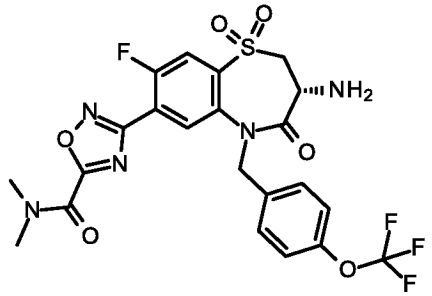
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **11a** из [(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 2,2-диметил-5-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]пентаноата (100 мг, 0,128 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде желтого масла (40 мг, выход 36%). МС (ЭРИ): 707,0 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг д) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-4-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]бутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

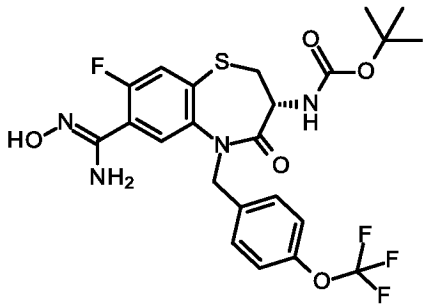
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-4-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]бутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (150 мг, 0,197 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества (72 мг, выход 52%). МС (ЭРИ): 663,0 $[M+H]^+$.

Пример 328

3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-N,N-диметил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

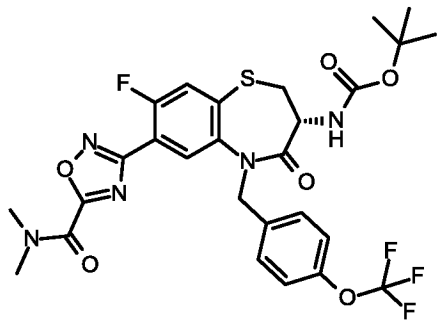


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



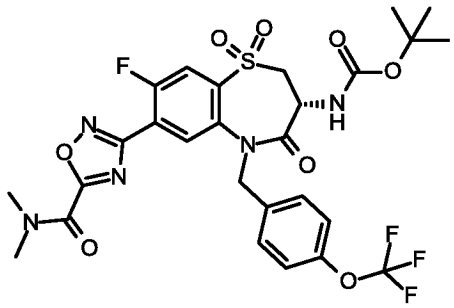
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **12** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 30, шаг а)) (324 мг, 0,633 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде желтого твердого вещества (300 мг, выход 65%). МС (ЭРИ): 545,2 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(диметилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



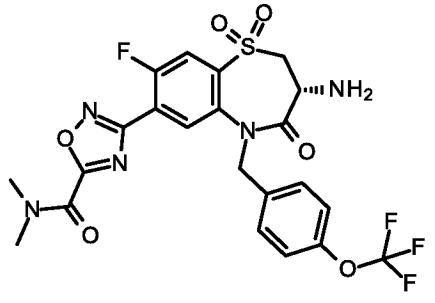
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9в** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,138 ммоль, 1 экв.) и 2-(диметиламино)-2-кето-уксусной кислоты (19,4 мг, 0,165 ммоль, 1,2 экв.) и получали результат в виде оранжевого твердого вещества (20,3 мг, выход 20%). МС (ЭРИ): 624,2 $[M-H]^-$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(диметилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(диметилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (20,2 мг, 0,032 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (20,3 мг, выход 20%). МС (ЭРИ): 656,2 $[M-H]^-$.

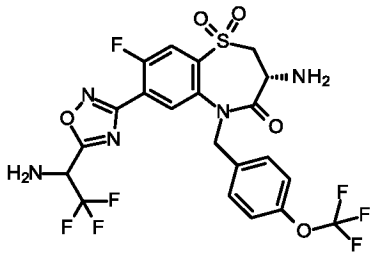
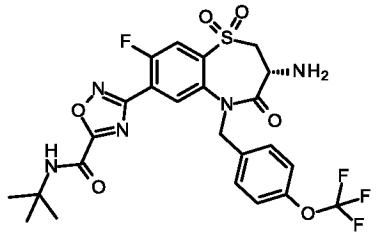
Шаг г) *3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-N,N-диметил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(диметилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (12,3 мг, 0,019 ммоль, 1 экв.) и получали

результат в виде гидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества (9,4 мг, выход 79%). МС (ЭРИ): 558,3 $[M+H]^+$.

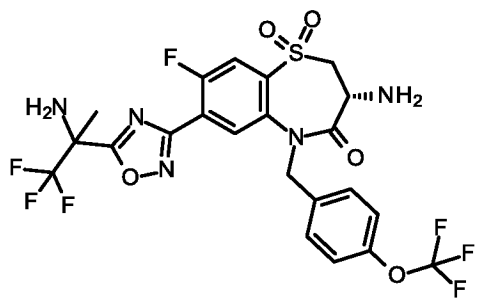
Примеры 329 и 330 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 328 использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент, общая проце-дура**	**МС, ЭРИ: м/з**
329		(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-(трет-Бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифторпропановая кислота (CAS 188030-43-5) **10б, 11а, 6б**	584,2 $[M+H]^+$
330		3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид	2-(Трет-бутиламино)-2-оксоуксусная кислота (CAS 169772-25-2) **9в, 6б**	586,0 $[M+H]^+$

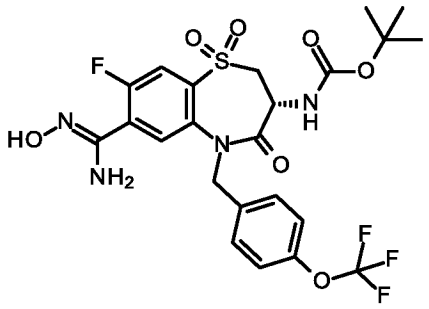
* в виде дигидрохлоридной соли

Пример 331

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

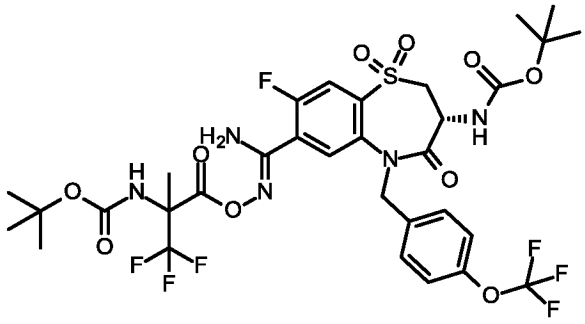


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



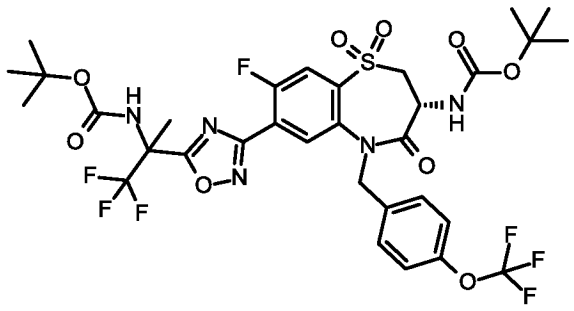
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **12** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 30, шаг б)) (766 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде светло-желтой пены (479,1 мг, выход 59%). МС (ЭРИ): 577,3 $[M+H]^+$.

Шаг б) *[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифтор-2-метилпропаноат*



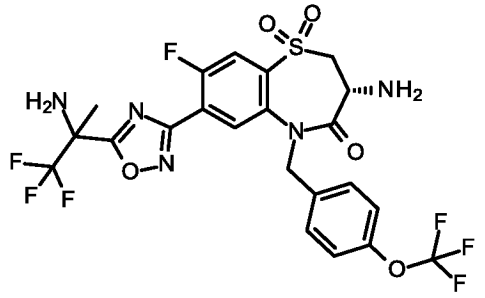
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **10a** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (250 мг, 0,434 ммоль, 1 экв.) и 2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифтор-2-метилпропановой кислоты (CAS 1900683-56-8). Соединение получали в виде неочищенного продукта в виде светло-коричневого масла (546,4 мг) и использовали как таковое на следующем реакционном шаге. МС (ЭРИ): 816,5 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]карбамат*



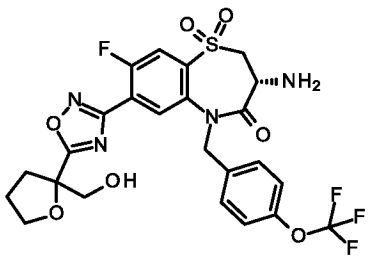
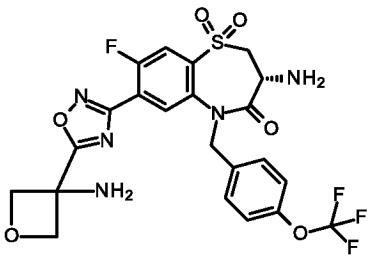
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **11a** из [(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифтор-2-метилпропаноата (540 мг, 0,662 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде светло-коричневого масла (111,7 мг, выход 21%). МС (ЭРИ): 796,4 $[M-H]^-$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



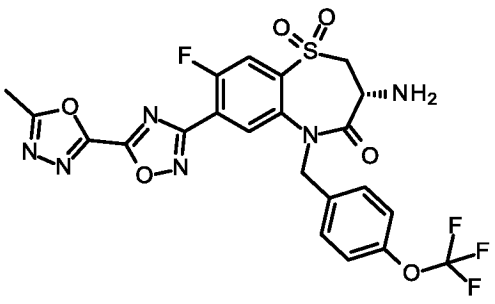
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]карбамата (112 мг, 0,140 ммоль, 1 экв.) и получали результат как дигидрохлоридную соль в виде белого твердого вещества (69,6 мг, выход 74%). МС (ЭРИ): 598,3 $[M+H]^+$.

Примеры 332 и 333 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 331 использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

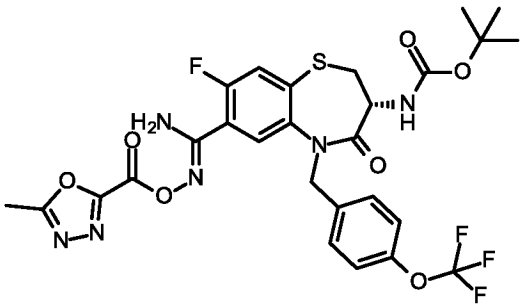
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
332		(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-[2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	2-(Гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота (CAS 442877-01-2) **10а, 11а, 6в**	587,4 $[M+H]^+$
333		(3R)-3-амино-7-[5-(3-аминоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-он	3-(трет-Бутоксикарбонилами но)оксетан-3-карбоновая кислота (CAS 1159736-25-0) **10в, 11а, 6в**	558,3 $[M+H]^+$

Пример 334

(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

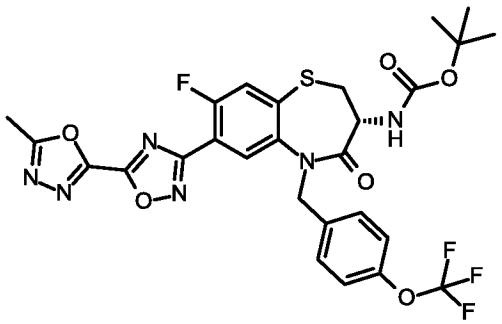


Шаг а) *[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 328, шаг а)) (103 мг, 0,189 ммоль, 1 экв.) и пиридина (44,99 мг, 46,01 мкл, 0,569 ммоль, 3,01 экв.) в 1,2-дихлорэтане (3,54 мл) добавляли 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбонил хлорид (CAS 889131-28-6) (41,58 мг, 0,284 ммоль, 1,5 экв.) как раствор в 1,2-дихлорэтане (3,54 мл) при 0-5°C. Ледяную баню убирали и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь разделяли между ДХМ и насыщенным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промыли солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (36 мг, 28%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 653,4 $[M-H]^-$.

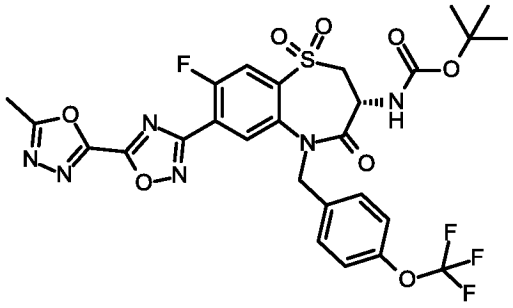
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **11a** из [(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-

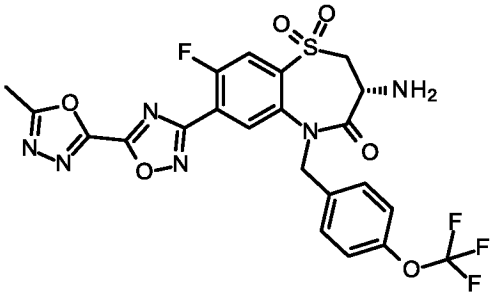
ил]метилен]амино] 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (36 мг, 0,052 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (16 мг, выход 48%). МС (ЭРИ): 635,5 $[M-H]^-$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (6 мг, 0,025 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (12,7 мг, выход 73%). МС (ЭРИ): 667,3 $[M-H]^-$.

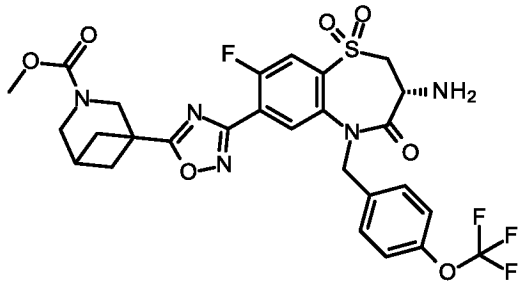
Шаг г) *(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



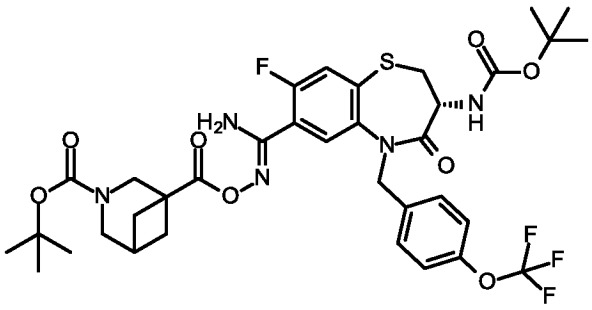
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (12,7 мг, 0,018 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли в виде светло-коричневого твердого вещества (10,8 мг, выход 91%). МС (ЭРИ): 569,6 $[M+H]^+$.

Пример 335

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат

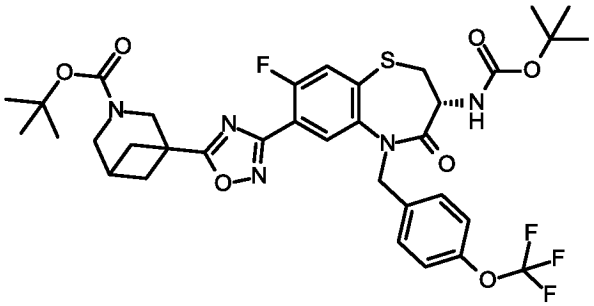


Шаг а) *О1-[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] О3-трет-бутил 3-азабицикло[3.1.1]гептан-1,3-дикарбоксилат*



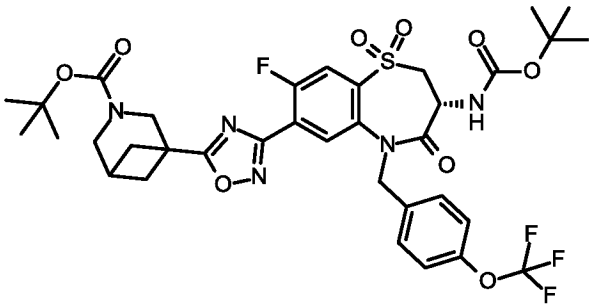
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **10a** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 328, шаг а)) (90 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) и 3-трет-бутоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-карбоновой кислоты (CAS 1000931-22-5) и получали результат в виде желтого масла (120 мг, выход 95%). МС (ЭРИ): 768,3 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



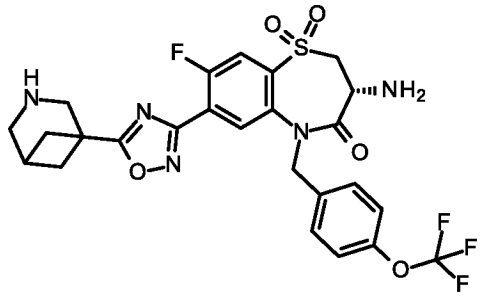
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **11a** из O1-[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] O3-трет-бутил 3-азабицикло[3.1.1]гептан-1,3-дикарбоксилата (110 мг, 0,150 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде желтого масла (110 мг, выход 94%). МС (ЭРИ): 650 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



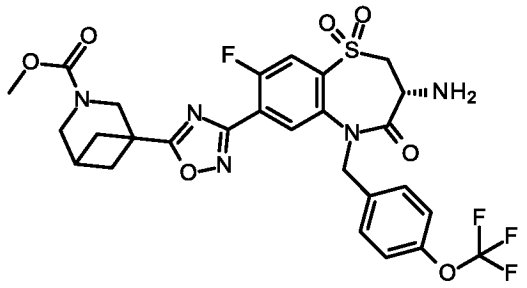
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (150 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (90 мг, выход 58%). МС (ЭРИ): 626 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (80 мг, 0,100 ммоль, 1 экв.) и получали результат как дигидрохлоридную соль в виде белого твердого вещества (50 мг, выход 75%). МС (ЭРИ): 582,1 $[M+H]^+$.

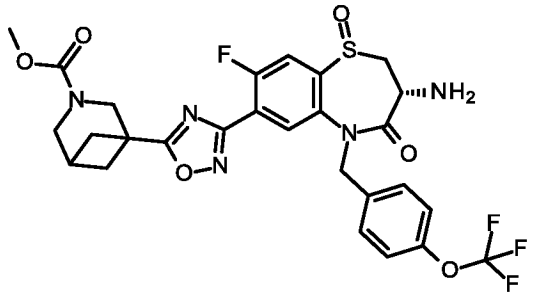
Шаг д) *метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



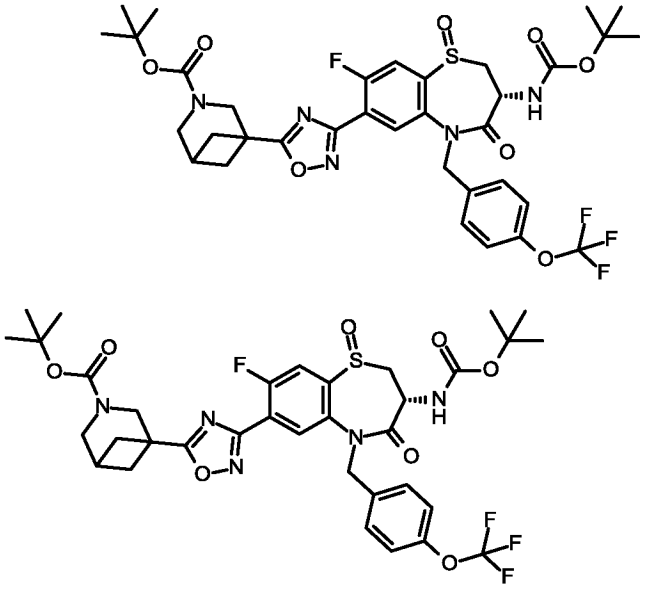
К раствору (3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-4-она; дигидрохлорида (40,0 мг, 0,060 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ДИПЭА (24,0 мг, 0,190 ммоль, 3,04 экв.) и метилхлороформиат (6,0 мг, 0,060 ммоль, 1,04 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (19,7 мг, 0,030 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 640,1 $[M+H]^+$.

Пример 336

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат [Эпимер А]



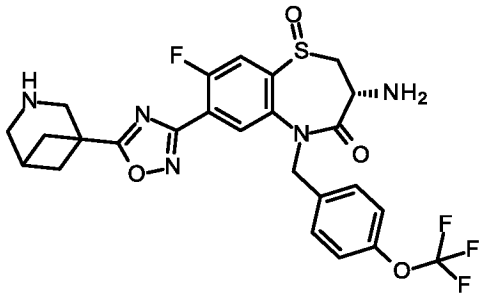
Шаг а) *трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат [Эпимер A]* и *трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат [Эпимер B]*



К раствору трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (пример 328, шаг б)) (150,0 мг, 0,200 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли м-CPBA (33,0 мг, 0,160 ммоль, 0,810 экв.) и раствор перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали ДХМ (60 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Оставшийся осадок очищали препаративной ТСХ (ПЭ/EA = 1:1) с получением трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-

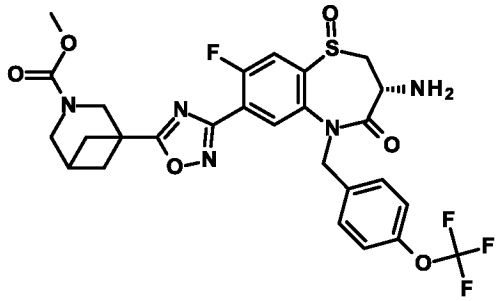
бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата [Эпимер A] (60 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества (МС (ЭРИ): 610,0 [M-Boc-изобутен+H]$^+$) и трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата [Эпимер B] (30 мг, выход 19%) в виде светло-желтого твердого вещества (МС (ЭРИ): 610,0 [M-Boc-изобутен+H]$^+$).

Шаг б) *(3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он [Эпимер A]*



Раствор трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата [Эпимер A] (55,0 мг, 0,070 ммоль, 1 экв.) и трифторуксусной кислоты (1,0 мл, 12,98 ммоль, 180,72 экв.) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 97%) в виде соли ТФУ в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 566,1 [M+H]$^+$.

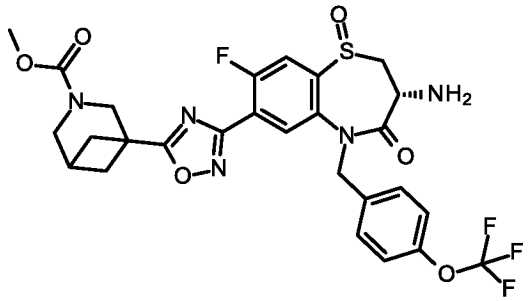
Шаг в) *метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат [Эпимер A]*



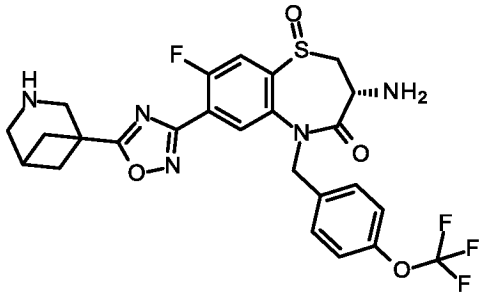
К раствору (3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-она [Эпимер A] (60,0 мг, 0,070 ммоль, 1 экв.) и ДИПЭА (26,38 мг, 0,200 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли по каплям раствор метилхлороформиата (6,43 мг, 0,070 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,500 мл) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и оставшийся осадок очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (24,7 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 624,1 $[M+H]^+$.

Пример 337

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат [Эпимер B]

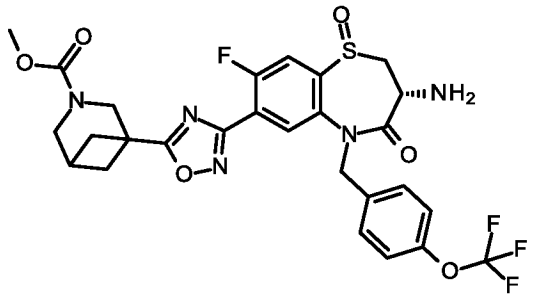


Шаг a) *(3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он [Эпимер B]*



Раствор трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата [Эпимер B] (пример 336, шаг а)) (25,0 мг, 0,030 ммоль, 1 экв.) и трифтороуксусной кислоты (0,5 мл, 6,49 ммоль, 198 экв.) в ДХМ (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 90%) в виде соли ТФУ в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 566,0 $[M+H]^+$.

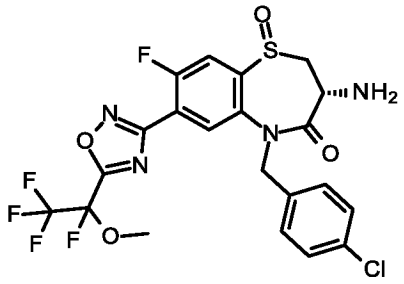
Шаг б) *метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат [Эпимер B]*



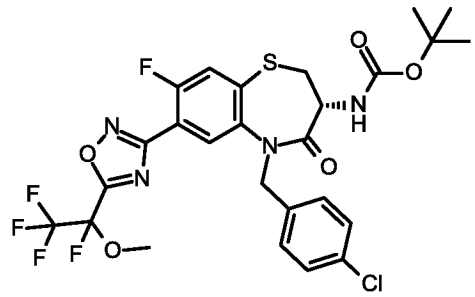
К раствору (3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-она [Эпимер B] (25,0 мг, 0,030 ммоль, 1 экв.) и ДИПЭА (11,36 мг, 0,09 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли по каплям раствор метилхлороформиата (2,77 мг, 0,03 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,5 мл) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и оставшийся осадок очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (12,1 мг, 0,020 ммоль, выход 64%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 624,1 $[M+H]^+$.

Пример 338

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он [Эпимер A при S]

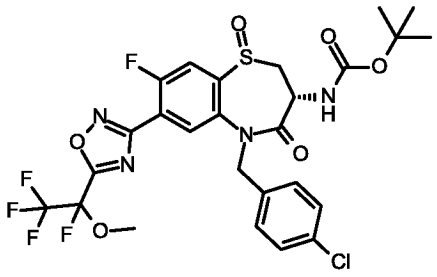
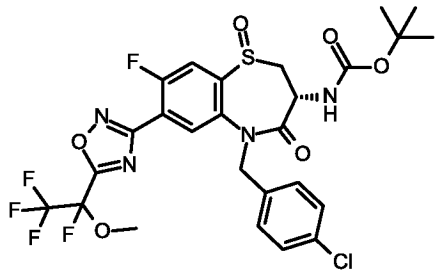


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил*)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат



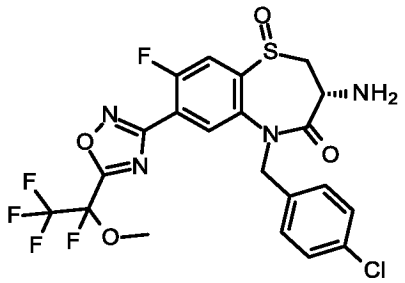
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9a** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 289, шаг а)) (120 мг, 0,175 ммоль, 1 экв.) и 2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропановой кислоты (CAS 10186-64-8) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (23 мг, выход 20%). МС (ЭРИ): 579,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат [Эпимер A при S]* и *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат [Эпимер B при S]*

трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (23 мг, 0,034 ммоль, 1 экв.) перемешивали с 3-хлорпероксибензойной кислотой (7,63 мг, 0,034 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,681 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционный раствор разбавляли ДХМ и 1N NaOH и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали с помощью воды и солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали, а оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 50% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата [Эпимер A при S] (9 мг, 39%) в виде грязно-белого твердого вещества (МС (ЭРИ): 551,0 $[M\text{-BOC}+H]^+$) и трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата [Эпимер B при S] (6 мг, 26%) в виде грязно-белого твердого вещества (МС (ЭРИ): 651,3 $[M+H]^+$).

Шаг в) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он [Эпимер A при S]*

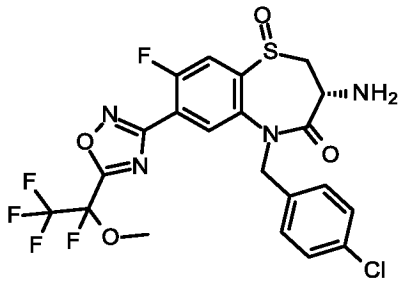


Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-

бензотиазепин-3-ил]карбамата [Эпимер A при S] (9 мг, 0,014 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли в виде грязно-белого твердого вещества (8 мг, выход 95%). МС (ЭРИ): 551,1 $[M+H]^+$.

Пример 339

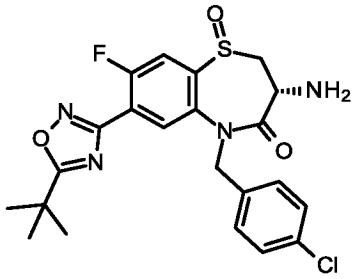
(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он [Эпимер B при S]



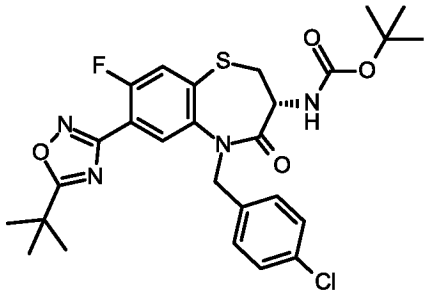
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата [Эпимер B при S] (пример 338, шаг б)) (6 мг, 0,009 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли в виде светло-зеленого твердого вещества (5 мг, выход 98%). МС (ЭРИ): 551,1 $[M+H]^+$.

Пример 340

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он [Эпимер A]

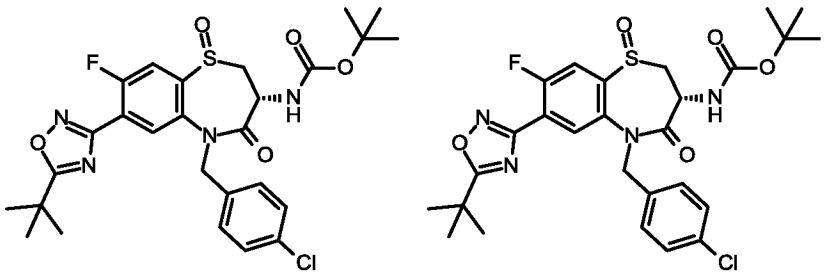


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9a** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 289, шаг а)) (210 мг, 0,424 ммоль, 1 экв.) и 2,2-диметилпропановой кислоты (CAS 75-98-9) и получали результат в виде белого твердого вещества (202 мг, выход 85%). МС (ЭРИ): 505,1 $[M-изобутен+H]^+$.

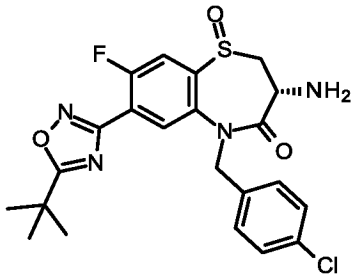
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат [Эпимер A]* и*трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат [Эпимер B]*



трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (30 мг, 0,053 ммоль, 1 экв.) перемешивали с 3-хлорпероксибензойной кислотой (11,98 мг, 0,053 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1,07 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и 1N NaOH и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали с помощью воды и солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали, а оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 80% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата [Эпимер A] (17 мг, 55%) в виде белого твердого вещества (МС

(ЭРИ): 521,1 [М-изобутен+Н]$^+$) и трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата [Эпимер В] (9 мг, 29%) в виде белого твердого вещества (МС (ЭРИ): 521,1 [М-изобутен+Н]$^+$).

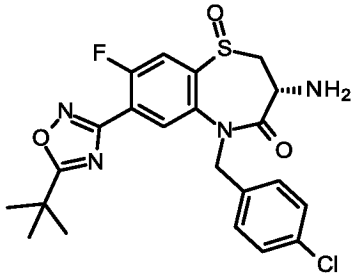
Шаг в) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он [Эпимер А]*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата [Эпимер А] (17 мг, 0,029 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества (14 мг, выход 93%). МС (ЭРИ): 477,1 [М+Н]$^+$.

Пример 341

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он [Эпимер В]

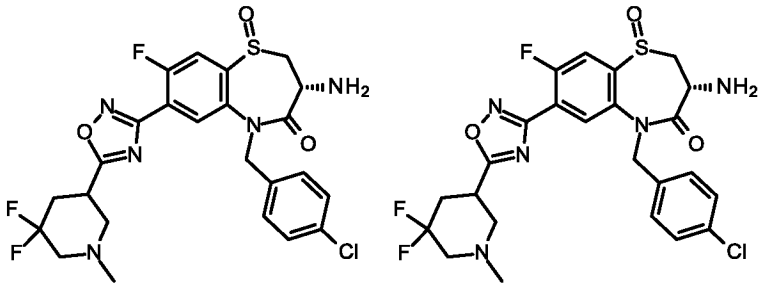


Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата [Эпимер В] (9 мг, 0,016 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде

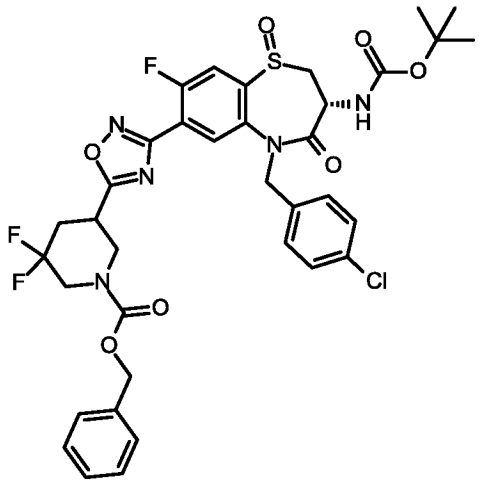
гидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества (8 мг, выход 100%). МС (ЭРИ): 477,1 $[M+H]^+$.

Пример 342 и пример 343

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он [Эпимер A при S] и **(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он [Эпимер B при S]**



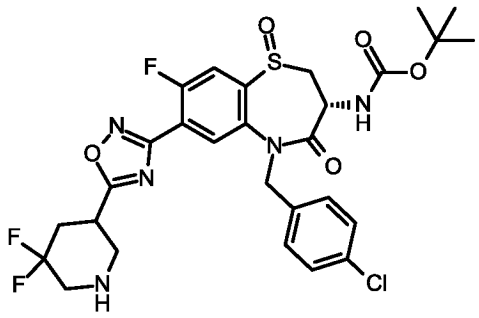
Шаг а) *бензил 5-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



бензил 5-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (пример 323, шаг б)) (426 мг, 0,562 ммоль, 1 экв.) перемешивали с 3-хлорпероксибензойной кислотой (125,92 мг, 0,562 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме и оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 100% EtOAc в гептане) с

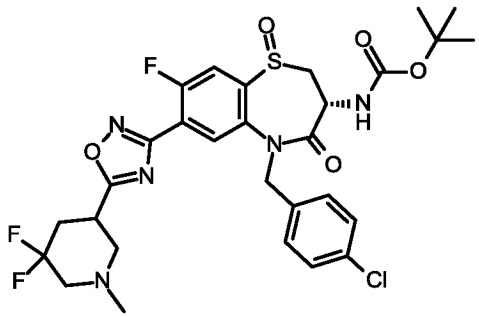
получением указанного в заголовке соединения (356 мг, выход 72%) в виде белой пены. МС (ЭРИ): 674,3 $[M-изобутен-CO_2+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Смесь бензил 5-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (356 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.) и Pd/C 10% (48,9 мг, 0,046 ммоль, 0,1 экв.) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 дней при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали, фильтрат концентрировали и оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (сначала 0% - 100% EtOAc в гептане, а затем 0% - 10% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (92 мг, выход 28%) в виде бесцветного масла. МС (ЭРИ): 640,3 $[M+H]^+$.

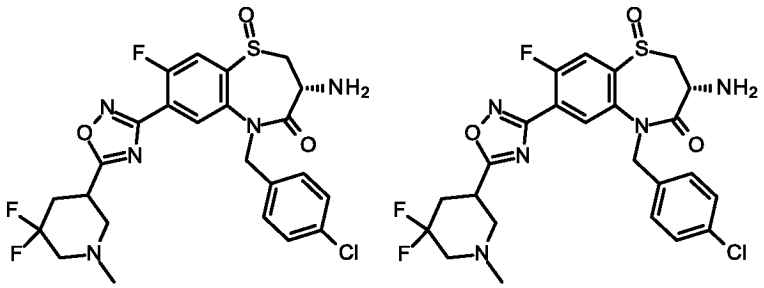
Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Смесь трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (92 мг, 0,144 ммоль, 1 экв.), формальдегида (37%

в воде, 116,66 мг, 107,03 мкл, 1,44 ммоль, 10 экв.) и триацетоксиборогидрида натрия (304,63 мг, 1,44 ммоль, 10 экв.) в MeOH (3 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли небольшое количество воды, материал абсорбировали на силикагеле и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 100% EtOAc в гептане) до получения указанного в заголовке соединения (68 мг, выход 67%) в виде бесцветного масла. МС (ЭРИ): 654,3 $[M+H]^+$.

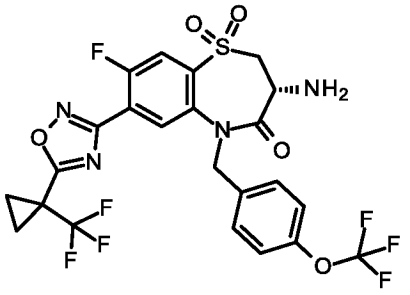
Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он [Эпимер A при S]* и *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он [Эпимер B при S]*



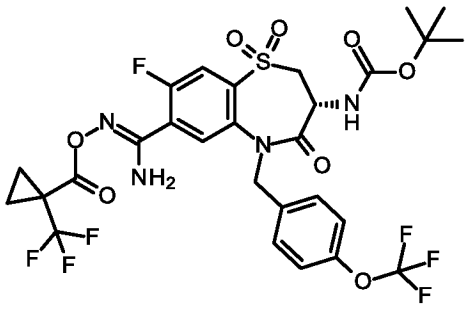
Смесь трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,4-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (25 мг, 0,038 ммоль, 1 экв.) и 4M HCl в диоксане (5 капель) перемешивали в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропаноле (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали и неочищенный материал подвергали препаративной ВЭЖХ с получением (3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-она [Эпимер A при S] (7,3 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества (МС (ЭРИ): 554,3 $[M+H]^+$) и (3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он [Эпимер B при S] (9,3 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества (МС (ЭРИ): 554,3 $[M+H]^+$).

Пример 344

(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

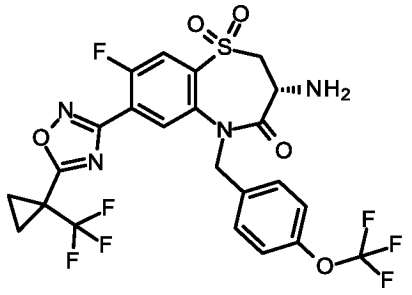


Шаг а) *[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 1-(трифторметил)циклопропанкарбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **10a** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 331, шаг а)) (30 мг, 0,052 ммоль, 1 экв.) и 1-(трифторметил)циклопропанкарбоновой кислоты (CAS 277756-46-4) и получали результат в виде желтого твердого вещества (59,1 мг, выход 96%). МС (ЭРИ): 657,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

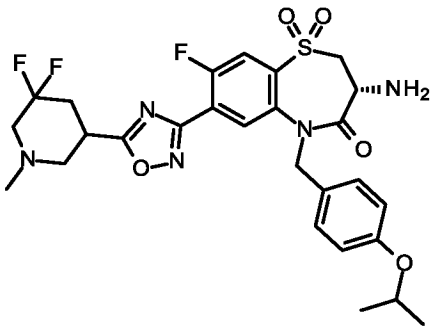
Шаг б) *(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



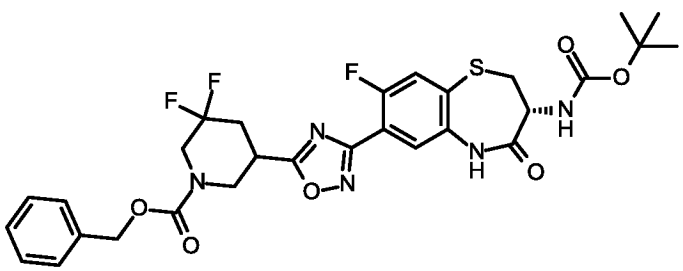
[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 1-(трифторметил)циклопропанкарбоксилат (59 мг, 0,083 ммоль, 1 экв.) растворяли в смеси растворителей из толуола (3 мл) и ТГФ (0,5 мл) и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Раствор концентрировали в вакууме и оставшийся осадок очищали препаративной ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (48,8 мг, 99,15%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 595,3 $[M+H]^+$.

Пример 345

(3R)-3-амино-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

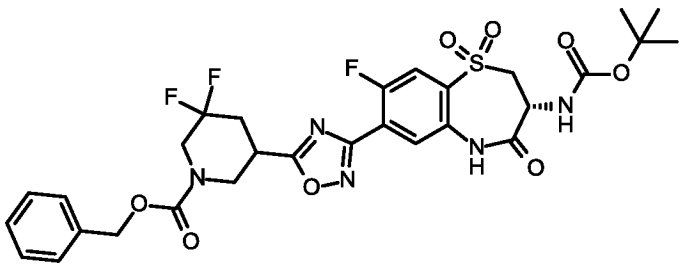


Шаг а) *бензил 5-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



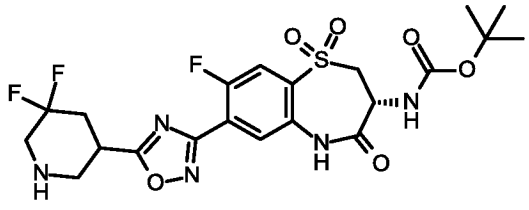
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9a** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 321, шаг г)) (268 мг, 0,615 ммоль, 1 экв.) и 1-бензилоксикарбонил-5,5-дифторпиперидин-3-карбоновой кислоты (CAS 1356338-81-2) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (256 мг, выход 92%). МС (ЭРИ): 578,2 [M-изобутен+H]$^+$.

Шаг б) *бензил 5-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из бензил 5-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (254 мг, 0,381 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде грязно-белого твердого вещества (219 мг, выход 86%). МС (ЭРИ): 610,3 [M-изобутен+H]$^+$.

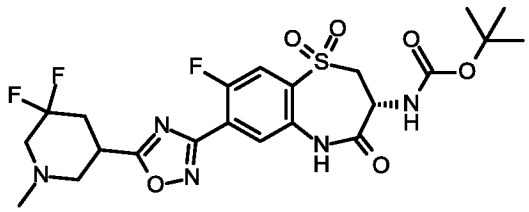
Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



бензил 5-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (219 мг, 0,329 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (10 мл) при комнатной температуре. Добавляли Pd/C (50 мг, 0,047 ммоль, 0,143 экв.) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение

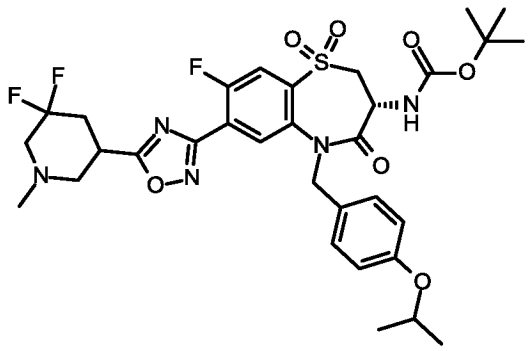
2 ч. Смесь фильтровали через пробку из целита и пробку из целита тщательно промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (179 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 476,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Смесь трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (175 мг, 0,194 ммоль, 1 экв.), формальдегида (37% в воде, 157,66 мг, 144,65 мкл, 1,94 ммоль, 10 экв.) и триацетоксиборогидрида натрия (411,71 мг, 1,94 ммоль, 10 экв.) в MeOH (4 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли небольшое количество воды, материал абсорбировали на силикагеле и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% - 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (131 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 546,3 $[M+H]^+$.

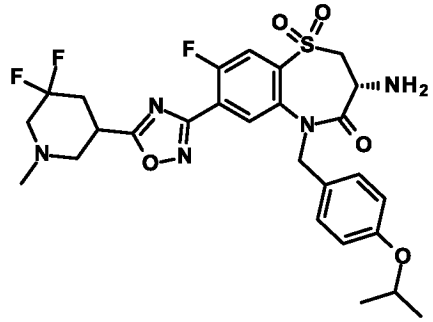
Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-

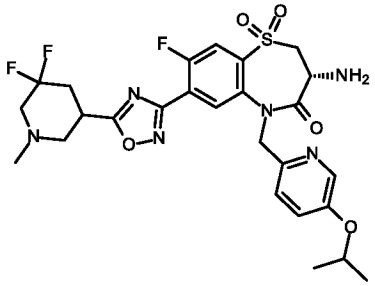
оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (40 мг, 0,085 ммоль, 1 экв.) и (4-изопропоксифенил)метилметансульфоната (CAS 329045-48-9) и получали результат в виде белого твердого вещества (19 мг, выход 48%). МС (ЭРИ): 694,6 $[M+H]^+$.

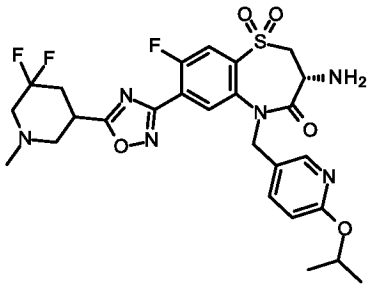
Шаг e) *(3R)-3-амино-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (19 мг, 0,027 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества (12,5 мг, выход 72%). МС (ЭРИ): 594,2 $[M+H]^+$.

Примеры 346 и 347 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 345, с использованием соответствующего бензилгалогенидного структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
346		(3R)-3-амино-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(5-изопропокси-2-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	2-(Хлорметил)-5-изопропокси пиридин (CAS 329045-48-9)	595,3 $[M+H]^+$

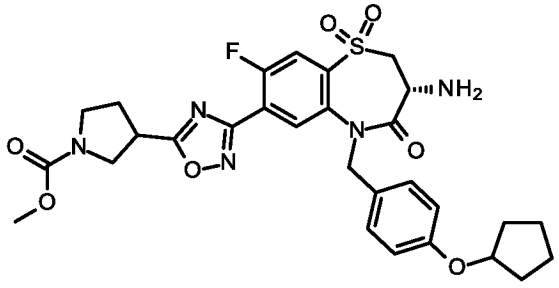
347		(3R)-3-амино-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	5-(Хлорметил)-2-изопропокси пиридин (CAS 1247496-01-0)	595,2 $[M+H]^+$

* в виде гидрохлоридной соли

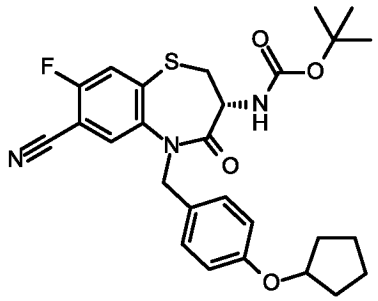
** в виде гидрохлоридной соли

Пример 348

метил 3-[3-[(3R)-3-амино-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилат

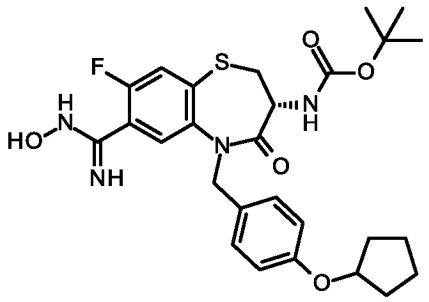


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-циано-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



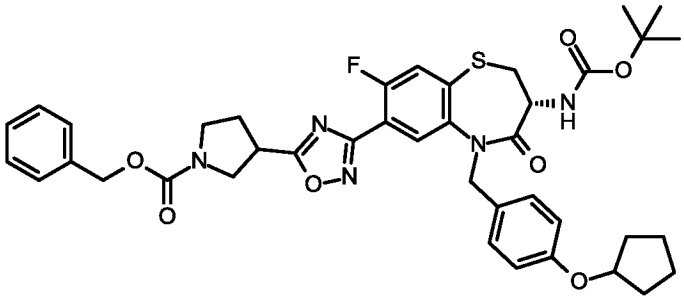
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 321, шаг в)) (180 мг, 0,534 ммоль, 1 экв.) и 1-(хлорметил)-4-(циклопентокси)бензола (CAS 1041579-01-4) и получали результат в виде белого твердого вещества (172 мг, выход 57%). МС (ЭРИ): 510,4 $[M-H]^-$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-7-(N-гидроксикарбамимидоил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



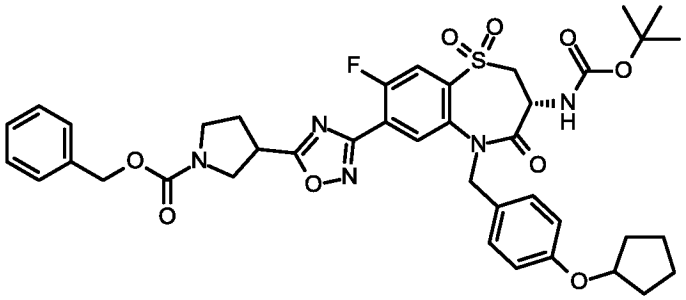
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **12** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (172 мг, 0,306 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (182 мг, выход 96%). МС (ЭРИ): 545,5 $[M+H]^+$.

Шаг в) *бензил 3-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилат*



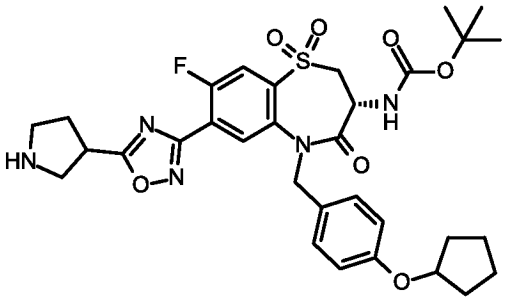
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9a** из трет-бутил N-[(3R)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-7-(N-гидроксикарбамимидоил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (60 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) и 1-бензилоксикарбонилпирролидин-3-карбоновой кислоты (CAS 188527-21-1) и получали результат в виде белой пены (53 мг, выход 71%). МС (ЭРИ): 658,5 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг г) *бензил 3-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилат*



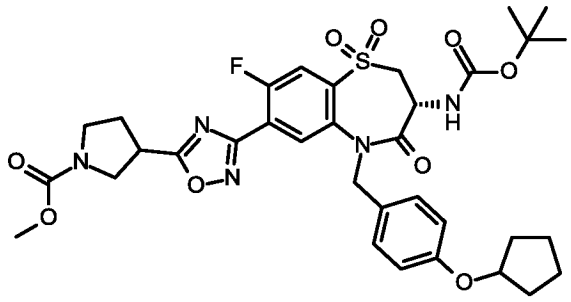
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из бензил 3-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата (53 мг, 0,069 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (30 мг, выход 53%). МС (ЭРИ): 690,5 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(5-пирролидин-3-ил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



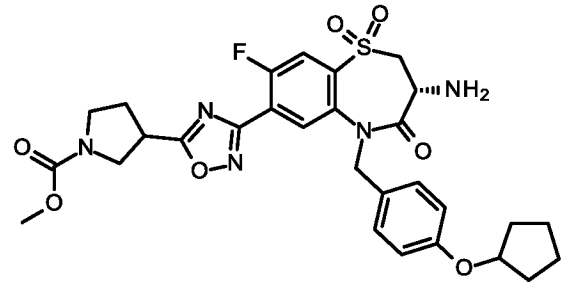
бензил 3-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилат (30 мг, 0,036 ммоль, 1 экв.) суспендировали в MeOH (3 мл) и продували смесь аргоном в течение 5 мин. Затем добавляли Pd/C (3,88 мг, 0,004 ммоль, 0,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали на дикалит, а дикалит тщательно промывали MeOH. Фильтрат концентрировали, получая твердое вещество светло-желтого цвета (31 мг), содержащее указанное в заголовке соединение. МС (ЭРИ): 656,6 $[M+H]^+$.

Шаг е) *метил 3-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилат*



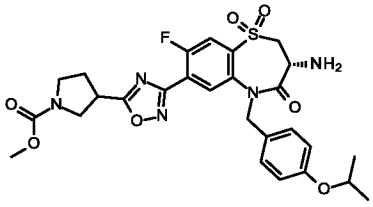
Смесь трет-бутил N-[(3R)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(5-пирролидин-3-ил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (31 мг, 0,038 ммоль, 1 экв.), метилхлороформиата (3,93 мг, 3,22 мкл, 0,042 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (12,22 мг, 16,51 мкл, 0,095 ммоль, 2,5 экв.) в ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали и оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% -100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 614,4 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг ж) *метил 3-[3-[(3R)-3-амино-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из метил 3-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата (15 мг, 0,020 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (8 мг, выход 64%). МС (ЭРИ): 614,5 $[M+H]^+$.

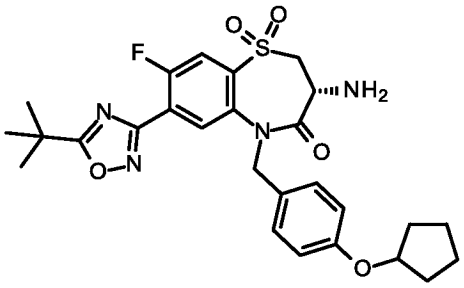
Пример 349 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 348, с использованием соответствующего бензилмезилатного структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
349		метил 3-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилат (*)	(4-изопропоксифенил)метилметансульфонат (CAS 329045-48-9)	588,6 $[M+H]^+$

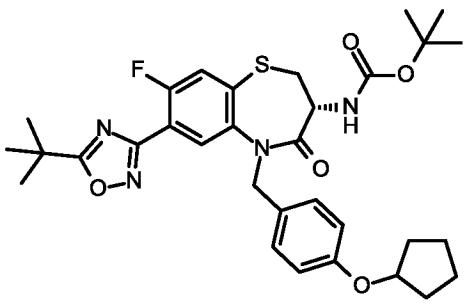
* в виде гидрохлоридной соли

Пример 350

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

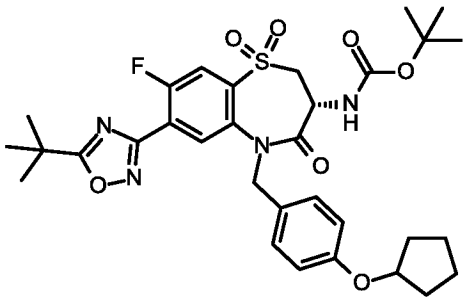


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



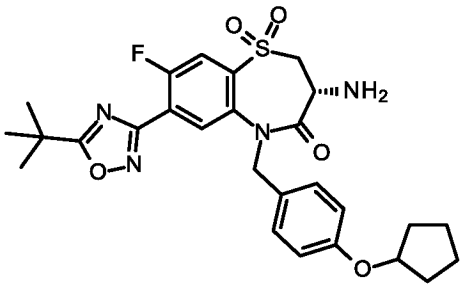
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9a** из трет-бутил N-[(3R)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-7-(N-гидроксикарбамимидоил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 348, шаг б)) (50 мг, 0,081 ммоль, 1 экв.) и 2,2-диметилпропановой кислоты (CAS 75-98-9) и получали результат в виде белой пены (41 мг, выход 74%). МС (ЭРИ): 555,5 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (41 мг, 0,060 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (32 мг, выход 75%). МС (ЭРИ): 641,4 $[M-H]^-$.

Шаг в) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

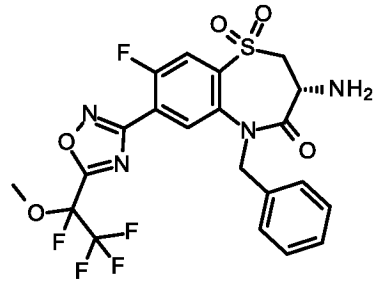


Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (32 мг, 0,045 ммоль, 1 экв.) и получали результат

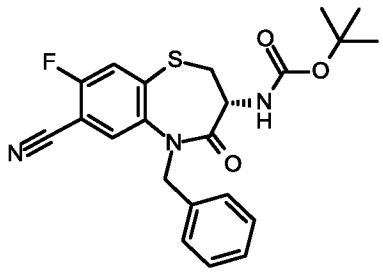
в виде гидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества (29 мг). МС (ЭРИ): 543,5 $[M+H]^+$.

Пример 351

(3R)-3-амино-5-бензил-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

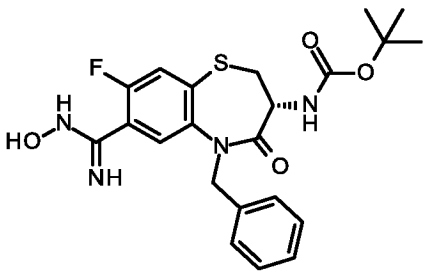


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-бензил-7-циано-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 321, шаг в)) (250 мг, 0,741 ммоль, 1 экв.) и бромметилбензола (CAS 100-39-0) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (289 мг, выход 77%). МС (ЭРИ): 472,2 $[M-изобутен+H]^+$.

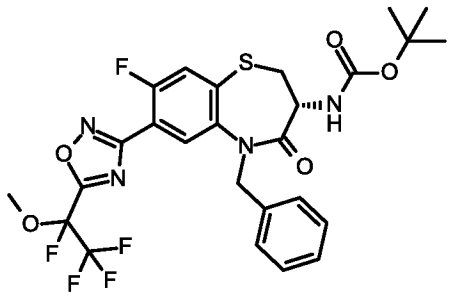
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-бензил-8-фтор-7-(N-гидроксикарбамимидоил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **12** из трет-бутил N-[(3R)-5-бензил-7-циано-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (289 мг, 0,676 ммоль, 1 экв.) и получали

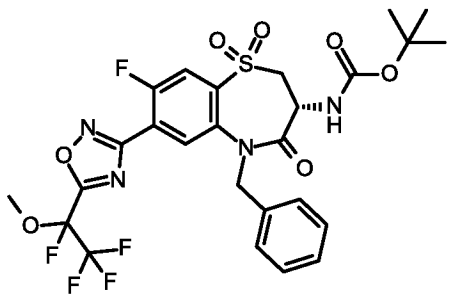
результат в виде светло-желтого твердого вещества (266 мг, выход 76%). МС (ЭРИ): 461,3 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-бензил-8-фтор-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



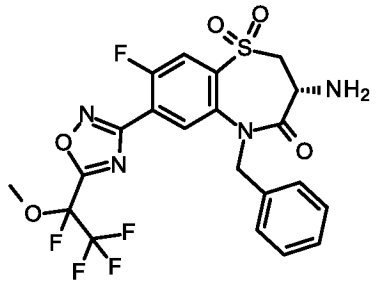
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9a** из трет-бутил N-[(3R)-5-бензил-8-фтор-7-(N-гидроксикарбамимидоил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (201 мг, 0,436 ммоль, 1 экв.) и 2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропановой кислоты (CAS 10186-64-8) и получали результат в виде белого твердого вещества (26 мг, выход 8%). МС (ЭРИ): 545,3 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-бензил-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-бензил-8-фтор-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (26 мг, 0,043 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (19 мг, выход 53%). МС (ЭРИ): 631,3 $[M-H]^-$.

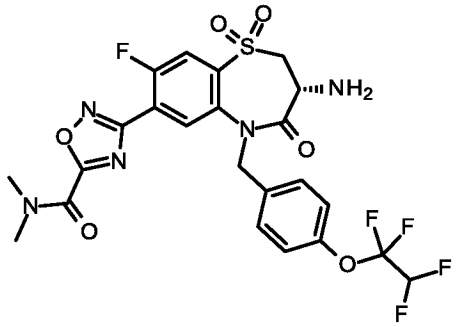
Шаг д) *(3R)-3-амино-5-бензил-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



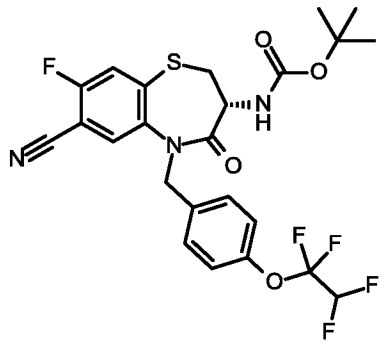
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-бензил-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (14 мг, 0,022 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества (8,6 мг, выход 62%). МС (ЭРИ): 533,3 $[M+H]^+$.

Пример 352

3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-N,N-диметил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



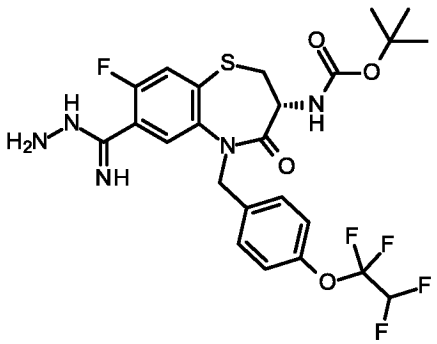
Шаг а) трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-

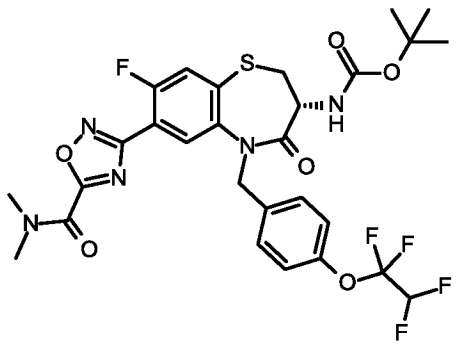
бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 321, шаг в)) (200 мг, 0,593 ммоль, 1 экв.) и 1-(бромметил)-4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензола (CAS 67033-41-4) и получали результат в виде белого твердого вещества (261 мг, выход 77%). МС (ЭРИ): 542,1 $[M-H]^-$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-(гидразинкарбоксимидоил)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **12** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (261 мг, 0,480 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (284 мг, выход 92%). МС (ЭРИ): 577,4 $[M+H]^+$.

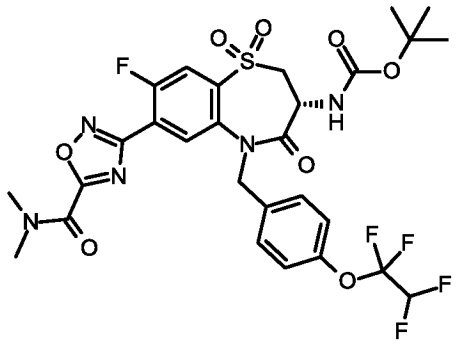
Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(диметилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9в** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-(гидразинкарбоксимидоил)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (125 мг, 0,217 ммоль, 1 экв.) и 2-(диметиламино)-2-оксоуксусной

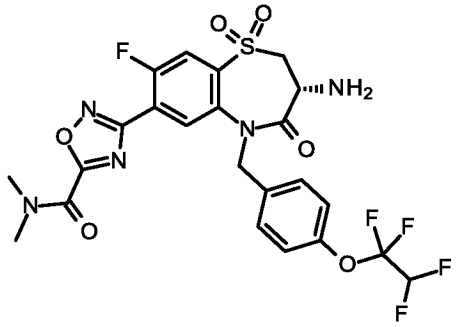
кислоты (CAS 32833-96-8) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (22,7 мг, выход 15%). МС (ЭРИ): 558,2 [М-изобутен-CO_2+H]$^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(диметилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(диметилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (22,7 мг, 0,035 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (17,4 мг, выход 72%). МС (ЭРИ): 688,2 [М-H]$^-$.

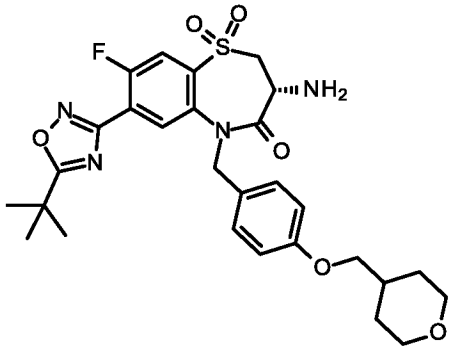
Шаг д) *3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-N,N-диметил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид*



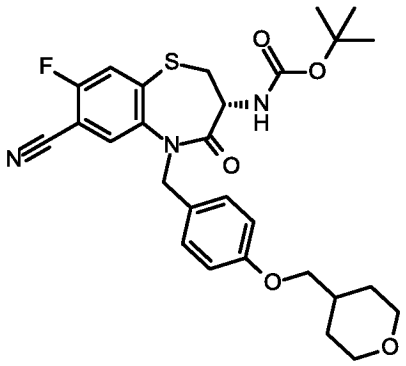
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(диметилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (17,4 мг, 0,025 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде гидрохлоридной соли в виде грязно-белого твердого вещества (13 мг, выход 82%). МС (ЭРИ): 590,3 [М+H]$^+$.

Пример 353

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

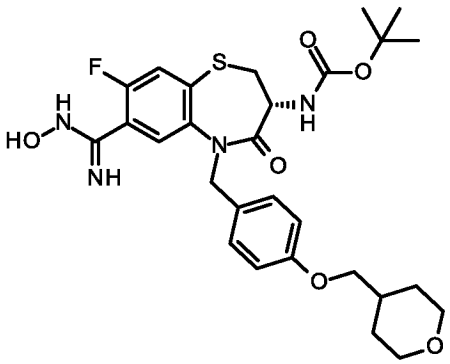


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



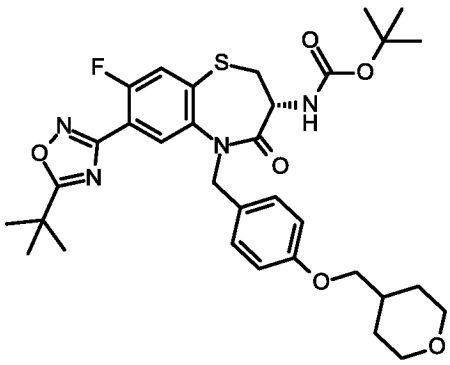
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 321, шаг в)) (200 мг, 0,593 ммоль, 1 экв.) и 4-[[4-(хлорметил)фенокси]метил]тетрагидропирана (CAS 1248950-37-9) и получали результат в виде белого твердого вещества (290 мг, выход 87%). МС (ЭРИ): 564,1 $[M+Na]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-(N-гидроксикарбамимидоил)-4-оксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



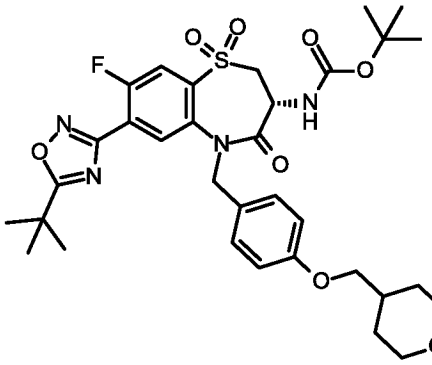
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **12** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (220 мг, 0,408 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде светло-желтого масла (230 мг, выход 99%). МС (ЭРИ): 575,1 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



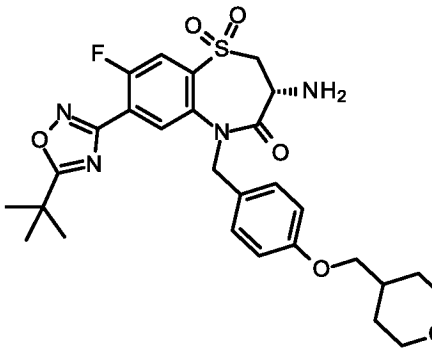
К смеси трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-(N-гидроксикарбамимидоил)-4-оксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (180,0 мг, 0,310 ммоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли 2,2-диметилпропаноила 2,2-диметилпропаноат (175 мг, 0,94 ммоль, 3 экв.) при 25°C. Реакцию нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 ч. Растворитель выпаривали и оставшийся осадок очищали препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 641,3 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,156 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (80 мг, выход 76%). МС (ЭРИ): 695,3 $[M+Na]^+$.

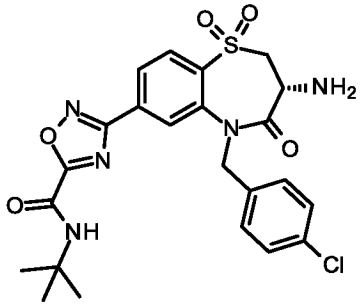
Шаг д) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



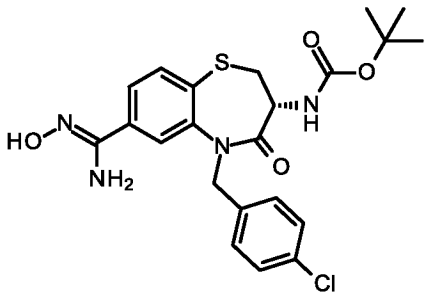
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (80 мг, 0,119 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (41,7 мг, выход 61%). МС (ЭРИ): 573,3 $[M+H]^+$.

Пример 354

3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

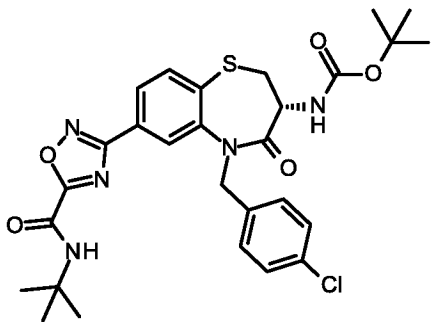


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **12** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-циано-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 36, шаг г)) (400 мг, 0,901 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белой пены (368 мг, выход 86%). МС (ЭРИ): 477,4 $[M+H]^+$.

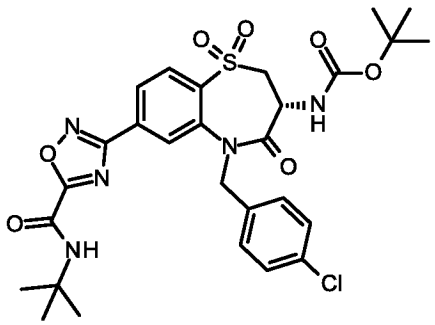
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(трет-бутилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9в** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[(Z)-N'-

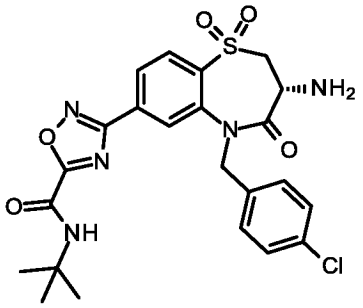
гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,210 ммоль, 1 экв.) и 2-(трет-бутиламино)-2-оксоуксусной кислоты (CAS 169772-25-2) и получали результат в виде белой пены (110 мг, выход 90%). МС (ЭРИ): 586,2 $[M+H]^+$.

Шаг в) трет-бутил *N-[(3R)-7-[5-(трет-бутилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(трет-бутилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,170 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (76 мг, выход 72%). МС (ЭРИ): 562,0 $[M-изобутен+H]^+$.

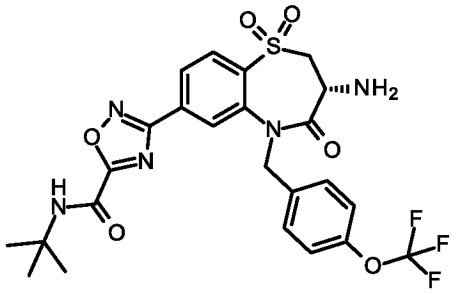
Шаг г) *3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид*



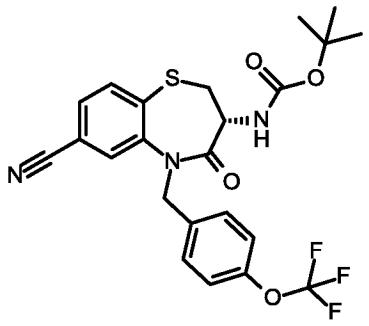
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(трет-бутилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (66 мг, 0,110 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (31,9 мг, выход 58%). МС (ЭРИ): 518,1 $[M+H]^+$.

Пример 355

3-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид

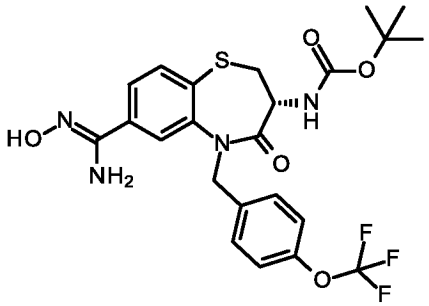


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-циано-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



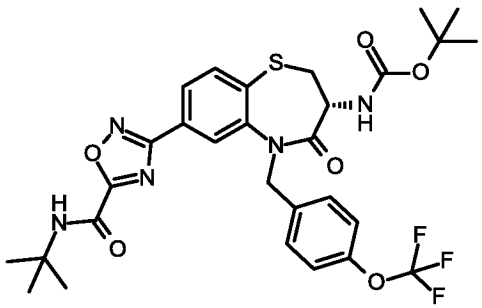
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 36, шаг в)) (150 мг, 0,470 ммоль, 1 экв.) и 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензола (CAS 50824-05-5). Получали бесцветное масло (273 мг), содержащее указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующем реакционном шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 438,0 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



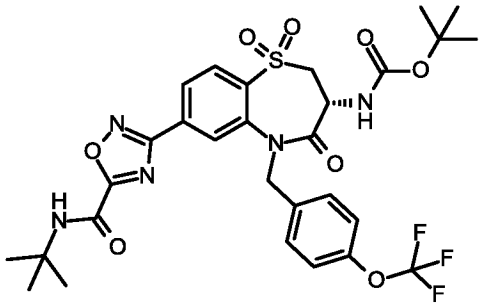
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **12** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (273 мг, 0,553 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белой пены (237 мг, выход 81%). МС (ЭРИ): 471,1 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(трет-бутилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



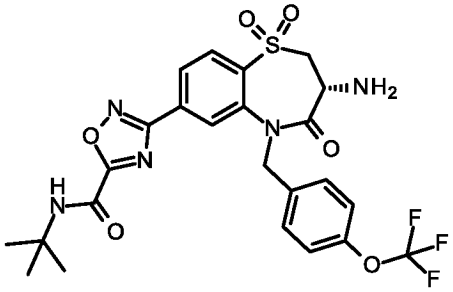
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9в** из трет-бутил N-[(3R)-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,190 ммоль, 1 экв.) и 2-(трет-бутиламино)-2-оксоуксусной кислоты (CAS 169772-25-2) и получали результат в виде светло-желтого масла (111 мг, выход 93%). МС (ЭРИ): 580,4 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(трет-бутилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



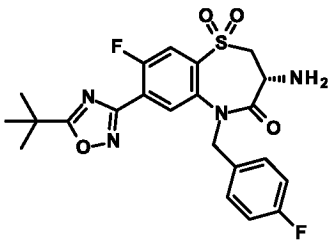
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(трет-бутилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (107 мг, 0,170 ммоль, 1 экв.). Получали бесцветное масло (119 мг), содержащее указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующем реакционном шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 612,0 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг д) *3-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид*



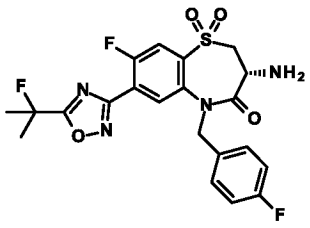
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(трет-бутилкарбамоил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (119 мг, 0,180 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (48,1 мг, выход 48%). МС (ЭРИ): 568,0 $[M+H]^+$.

Пример 357 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 289, с использованием соответствующего бензилгалогенидного структурного элемента.

Пр.	Структура	Систематическое название	Структурный элемент	МС, ЭРИ: м/з
357		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	4-Фторбензил бромид (CAS 459-46-1)	477,1 [M+H]⁺

* в виде гидрохлоридной соли

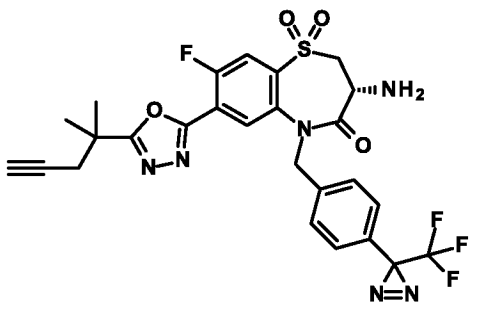
Пример 358 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 357, с использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

Пр.	Структура	Систематическое название	Структурный элемент	МС, ЭРИ: м/з
358		(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(1-фтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-Фтор-2-метилпропановая кислота (CAS 63812-15-7)	480,9 [M+H]⁺

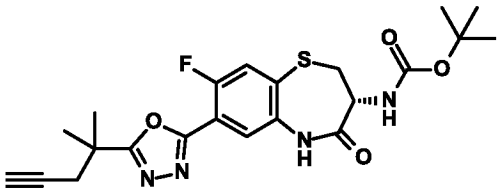
* в виде гидрохлоридной соли

Пример 359

(3R)-3-амино-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-[3-(трифторметил)диазирин-3-ил]фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

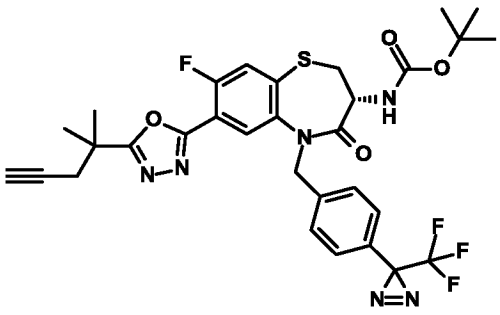


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



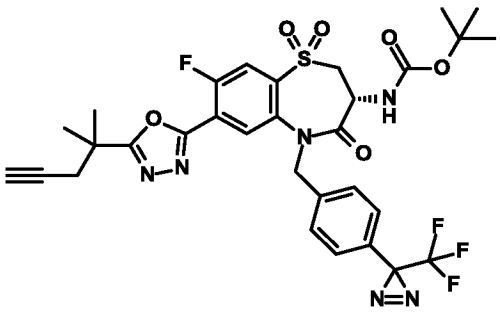
В круглодонной колбе объемом 25 мл объединяли трет-бутил (R)-(8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]тиазепин-3-ил)карбамат (200 мг, 540 мкмоль, экв.: 1), 2,2-диметилпент-4-инолевую кислоту (74,9 мг, 594 мкмоль, экв.: 1,1), ДИПЭА (140 мг, 189 мкл, 1,08 ммоль, экв.: 2) и HATU (411 мг, 1,08 ммоль, экв: 2) с ТГФ (5,35 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли реактив Берджесса (643 мг, 2,7 ммоль, экв.: 5) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме и оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 70% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (157 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 461,2 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-5-[[4-[3-(трифторметил)диазирин-3-ил]фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



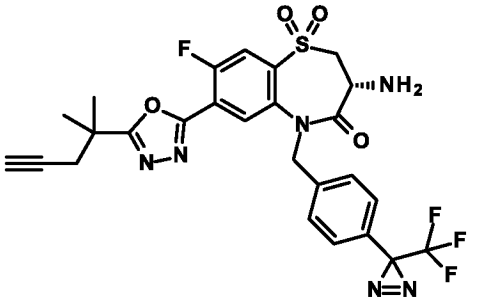
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой **4** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (66 мг, 143 мкмоль) и получали результат в виде светло-желтого масла (115 мг). МС (ЭРИ): 659,3 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-[3-(трифторметил)диазирин-3-ил]фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^{6},5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-5-[[4-[3-(трифторметил)диазирин-3-ил]фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (110 мг, 167 мкмоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (57,5 мг, 83,3 мкмоль, выход 50%). МС (ЭРИ): 689,3 $[M-H]^-$.

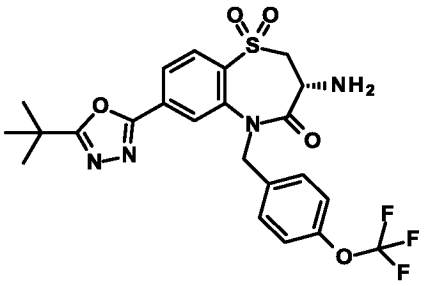
Шаг г) *(3R)-3-амино-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-[3-(трифторметил)диазирин-3-ил]фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^{6},5-бензотиазепин-4-он*



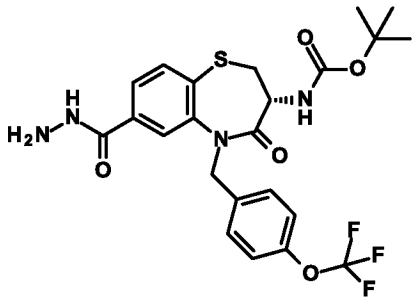
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с методикой **6в** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-[3-(трифторметил)диазирин-3-ил]фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^{6},5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (55 мг, 79,6 мкмоль) с 4 дополнительными каплями HCl (4М в диоксане) и получали результат в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли и производного ГФИП (68,8 мг). МС (ЭРИ): 591,2 $[M+H]^+$.

Пример 360

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

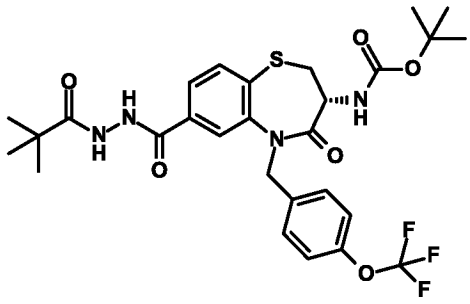


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



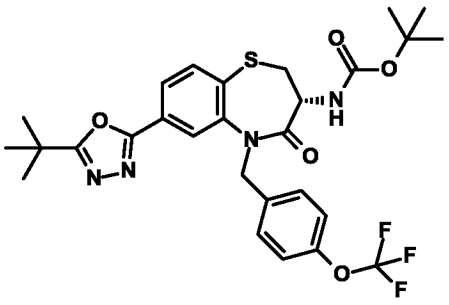
Смесь (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоті (CAS:2002450-47-5) (580,0 мг, 1,13 ммоль, 1 экв.) и КДИ (238,56 мг, 1,47 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение 1 ч.при 40°С. Затем раствор гидразингидрата (169,96 мг, 3,4 ммоль, 3 экв.) в ТГФ (5 мл) медленно добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 ч. при 40°С. Смесь концентрировали в вакууме для удаления большей части ТГФ, а оставшийся осадок разбавляли EtOAc. Смесь промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме до получения неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 1,04 ммоль, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 471,0 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К смеси трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (550,0 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.), пивалиновой кислоты (117,35 мг, 1,15 ммоль, 1,1 экв.) и HATU (476,61 мг, 1,25 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли ДИПЭА (0,55 мл, 3,13 ммоль, 3 экв.) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме до удаления ТГФ и оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 5:1 - 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 1,06 ммоль, выход 89%) в виде желтой жидкости. МС (ЭРИ): 555,1 [М-изобутен+Н]$^+$.

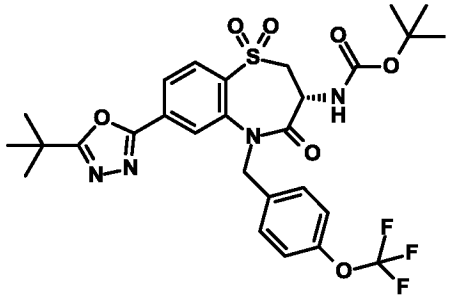
Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (630,0 мг, 1,03 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли реактив Берджесса (983,4 мг, 4,13 ммоль, 4 экв.) при 25°C и затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды, смесь концентрировали в вакууме до удаления диоксана и оставшийся осадок очищали очищали с помощью колоночной хроматографии на

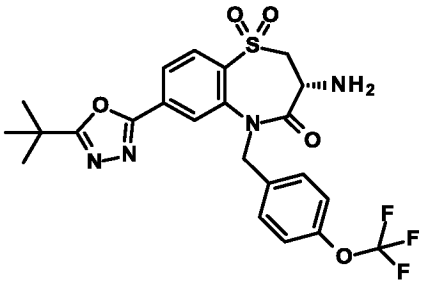
силикагеле (ПЭ:EtOAc = 10:1 - 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (570 мг, 0,960 ммоль, выход 93%) в виде желтой жидкости. МС (ЭРИ): 537,1 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



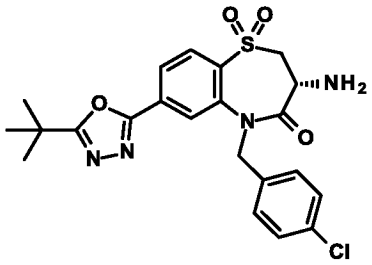
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (250,0 мг, 0,420 ммоль) и получали результат (180 мг, 0,290 ммоль, выход 55%) в виде желтого масла. МС (ЭРИ): 569,0 [М-изобутен+H]$^+$.

Шаг д) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (180,0 мг, 0,290 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (20 мг, 0,040 ммоль, выход 13%). МС (ЭРИ): 525,0 $[M+H]^+$.

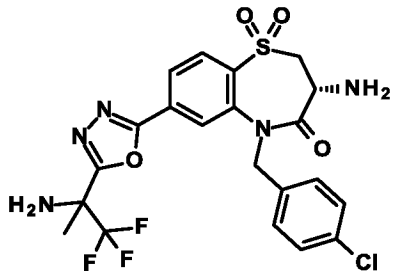
Пример 361 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 360, с использованием соответствующего бензилбромидного структурного элемента.

Пр.	Структура	Систематическое название	Структурный элемент	МС, ЭРИ: м/з
361		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	4-Хлорбензил бромид CAS (622-95-7)	475,1 [M+H]⁺

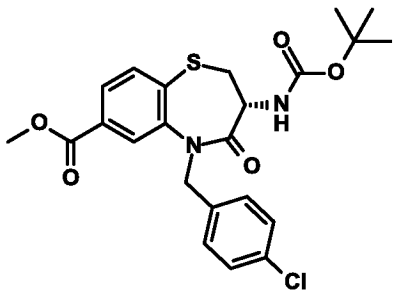
* в виде гидрохлоридной соли

Пример 362

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он



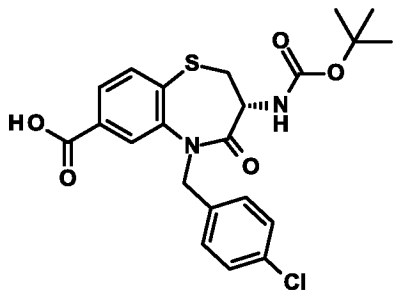
Шаг а) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



К раствору метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (5 г, 14,19 ммоль, экв.: 1) (CAS: 2089150-62-7) в ДМСО (55 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-хлорбензол (4,37 г, 21,28 ммоль, экв.: 1,5), карбонат калия (5,88 г, 42,56 ммоль, экв.: 3) и йодид калия (1,18 г, 7,09 ммоль, экв.: 0,5) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в

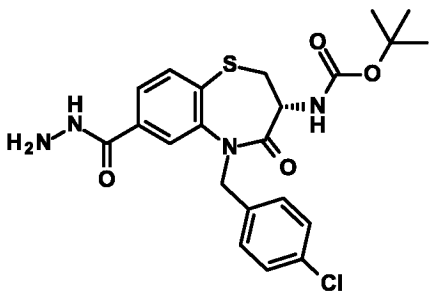
течение ночи, затем разделяли между EtOAc (300 мл) и водой (200 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и насыщ. NH_4Cl (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% EtAOc в гептане) до получения метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (5,88 г, выход 86%) в виде светло-белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 421,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$

Шаг б) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



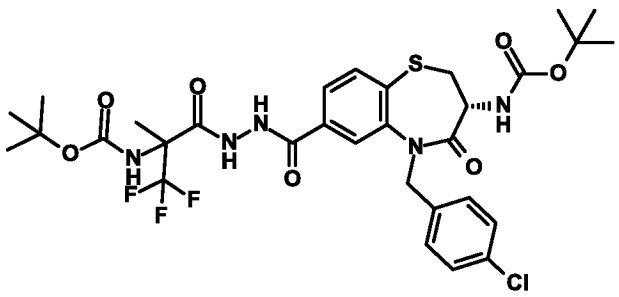
Метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат (1,99 г, 4,17 ммоль, экв.: 1) перемешивали с гидратом гидроксида лития (350,13 мг, 8,34 ммоль, экв.: 2) в ТГФ (18 мл), MeOH (3 мл) и воде (6 мл) при к.т. в течение ночи. Добавляли 1N HCl и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили над MgSO4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(4-хлорбензил)-4-кето-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (2,01 г, выход 98%) в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 461,2 $[M-H]^-$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(4-хлорбензил)-4-кето-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновую кислоту (2,11 г, 4,57 ммоль, экв.: 1) растворяли в ТГФ (19,7 мл). Затем одной порцией добавляли КДИ (940 мг, 5,8 ммоль, экв.: 1,27) и светло-желтый раствор перемешивали в течение 90 мин. Затем с помощью шприца добавляли раствор гидразингидрата (691,44 мг, 670 мкл, 13,81 ммоль, экв.: 3) в ТГФ (3,3 мл) и реакцию перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (80 мл). Для облегчения разделения фаз добавляли 10 мл солевого раствора. Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью одной порции солевого раствора 80 мл, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (2,29 г, выход 86%) в виде желтого воскоподобного твердого вещества. МС (ЭРИ): 521,1 $[M+H]^+$.

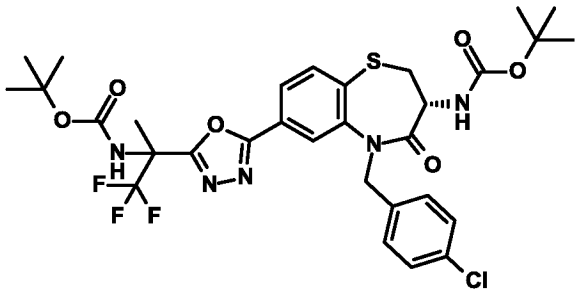
Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7-[[[2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил]амино]карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



трет-Бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (100 мг, 0,193 ммоль, экв.: 1) перемешивали с 2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифтор-2-метилпропионовой кислотой (CAS 170462-68-7) (74,42 мг, 0,289 ммоль, экв.: 1,5) и ДИПЭА (49,86 мг, 66,03 мкл, 0,386 ммоль, экв: 2) в ТГФ (1,59 мл) при к.т. Добавляли HATU (110,01 мг, 0,289 ммоль, экв.: 1,5) и перемешивание продолжали в течение 4 часов. Реакционный раствор разводили EtOAc и водой. Слои разделяли, водную фазу экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил N-[1-[2-[(3R)-3-

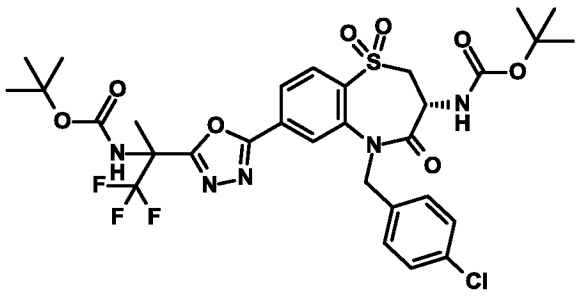
(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]гидразино]-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]карбамата (100 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 604,1 [M-2изобутен+H]$^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]карбамат*



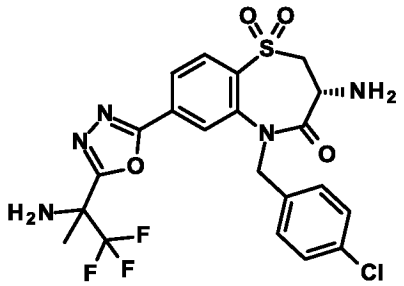
трет-бутил N-[(3R)-7-[[[2-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3,3-трифтор-2-метилпропаноил]амино]карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (100 мг, 0,131 ммоль, экв.: 1) перемешивали с реактивом Берджесса (93,83 мг, 0,394 ммоль, экв.: 3) в ТГФ (2,63 мл) в течение 2 часов при к.т. Реакцию разбавляли EtOAc и промывали водой, а затем солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-35% EtOAc в гептане) до получения трет-бутил N-[1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2,2-трифтор-1-метил-этил]карбамата (61 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 586,1 [M-2изобутен+H]$^+$.

Шаг е) *трет-бутил N-[1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]карбамат*



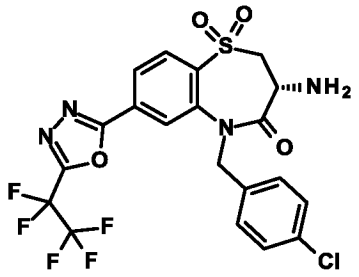
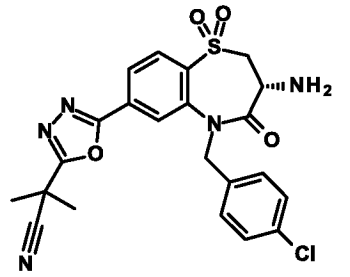
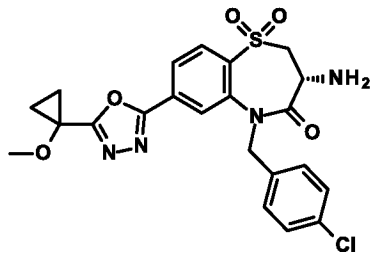
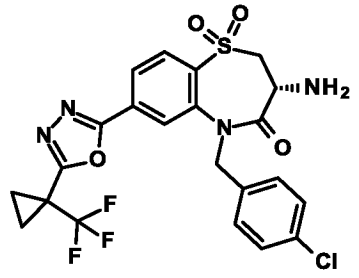
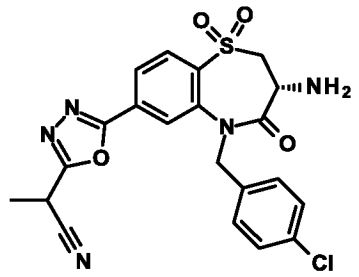
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]карбамата (61 мг, 0,087 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (34 мг, выход 54%). МС (ЭРИ): 618,1 $[M-2изобутен+H]^+$, 728,3 $[M-H]^-$.

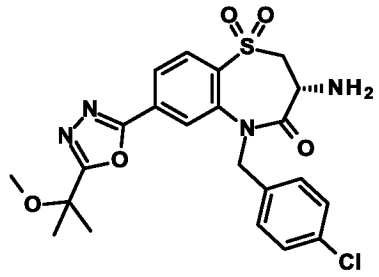
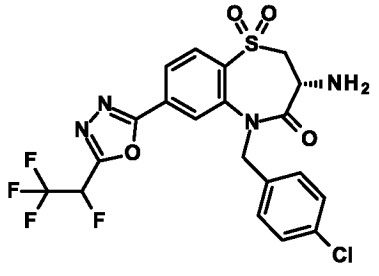
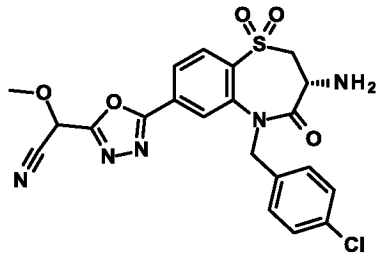
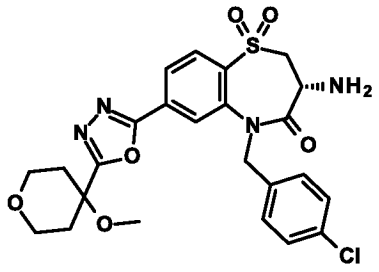
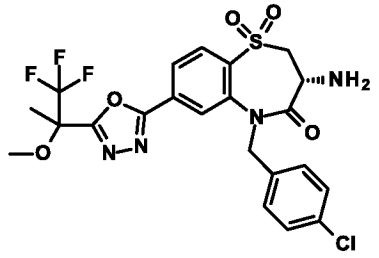
Шаг ж) *(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

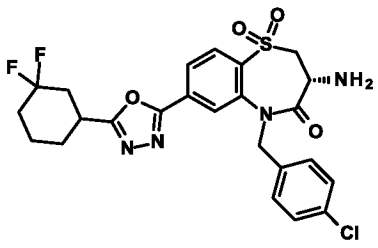
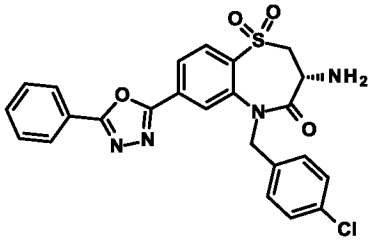
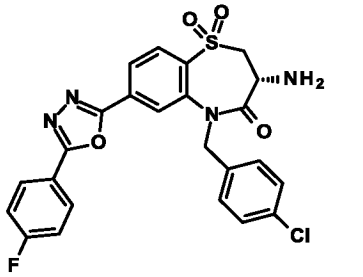
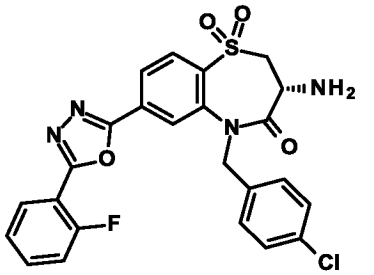
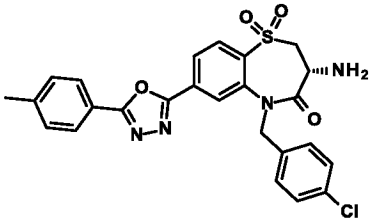


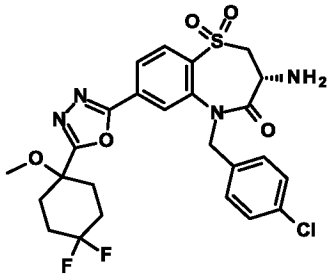
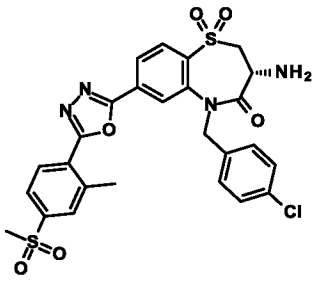
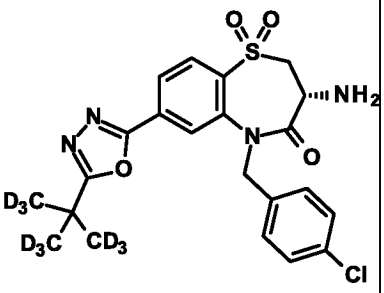
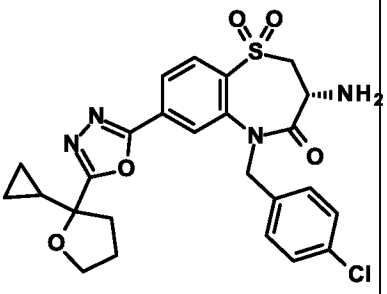
Добавляли 4 М HCl в диоксане (23,28 мкл, 0,093 ммоль, экв.: 2) к раствору трет-бутил N-[1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]карбамата (34 мг, 0,047 ммоль, экв.: 1) в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропаноле (2,3 мл) при к.т. и перемешивали в течение 1 часа. Растворитель выпаривали, неочищенное вещество растворяли в ДХМ и снова концентрировали для удаления следов ГФИП. Этот процесс повторяли три раза. Полученный белый порошок высушивали в вакууме с получением (3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (24 мг, выход 91%). МС (ЭРИ): 530,1 $[M+H]^+$.

Примеры 363-381 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 362 использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

Пр.	Структура	Систематическое название	Структурный элемент	МС, ЭРИ: м/з
363		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2,2,3,3,3-Пентафторпропановая кислота (CAS 422-64-0)	537,1 $[M+H]^+$
364		2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропметилпропаннитрил (*)	2-Циано-2-метилпропановая кислота (CAS 22426-30-8)	486,2 $[M+H]^+$
365		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-метоксициклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-Метоксициклопропанкарбоновая кислота (CAS 100683-08-7	489,3 $[M+H]^+$
366		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-(Трифторметил)циклопропан-1-карбоновая кислота (CAS 277756-46-4)	527,3 $[M+H]^+$
367		2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропаннитрил (*)	2-Цианопропановая кислота (CAS 632-07-5)	472,2 $[M+H]^+$

368		2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропаннитрил (*)	2-Метокси-2-метилпропановая кислота (CAS 13836-62-9)	491,2 [M+H]⁺
369		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	2,3,3,3-Тетрафторпропановая кислота (CAS 659-49-9)	519,1 [M+H]⁺
370		2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метоксиацетонитрил (*)	2-Циано-2-метоксиуксусная кислота (CAS 59026-41-4)	488,0 [M+H]⁺
371		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4-метокситетрагидропиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	4-Метокситетрагидро-2H-пиран-4-карбоновая кислота (CAS 101836-49-3)	533,3 [M+H]⁺
372		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифтор-1-метокси-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	3,3,3-Трифтор-2-метокси-2-метилпропановая кислота (CAS 56135-02-5)	545,3 [M+H]⁺

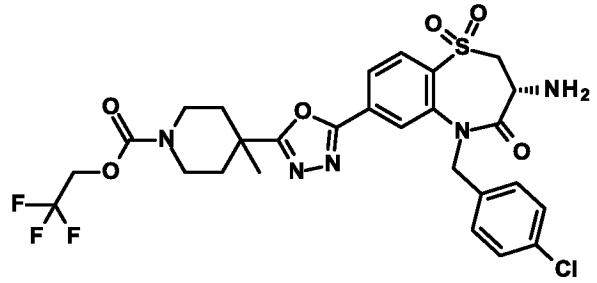
373		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	3,3-Дифторциклогексан-1-карбоновая кислота (CAS 849669-20-1)	537,1 [M+H]⁺
374		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	Бензойная кислота (CAS 65-85-0)	495,1 [M+H]⁺
375		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	4-Фторбензойная кислота (CAS 456-22-4)	512,8 [M+H]⁺
376		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-Фторбензойная кислота (CAS 445-29-4)	512,8 [M+H]⁺
377		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(п-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	4-Метилбензойная кислота (CAS 99-94-5)	509,2 [M+H]⁺

378		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-метоксициклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	4,4-Дифтор-1-метоксициклогексан-1-карбоновая кислота (CAS 1447942-28-0)	608,4 [M+H]$^+$
379		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-метил-4-метилсульфонилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-Метил-5-(метилсульфонил)бензойная кислота (CAS 151104-37-9)	587,3 [M+H]$^+$
380		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-[2,2,2-тридейтеро-1,1-бис(тридейтерометил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	Пивалиновая кислота-D9 (CAS 42983-07-3)	484,4 [M+H]$^+$
381		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-Циклопропилоксолан-2-карбоновая кислота (CAS: 1936371-80-0)	529,1 [M+H]$^+$

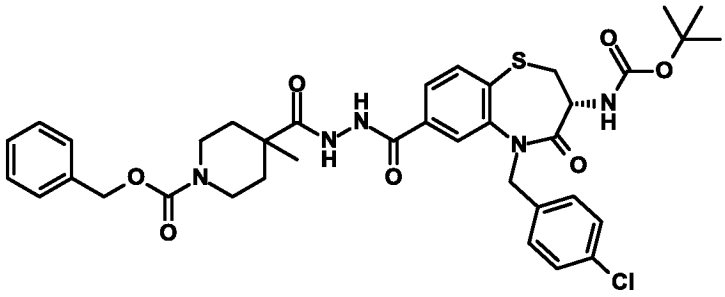
(*) в виде гидрохлоридной соли

Пример 382

2,2,2-трифторэтил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат

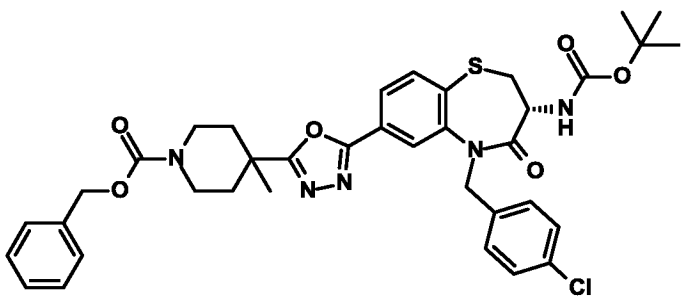


Шаг а) *бензил 4-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат*



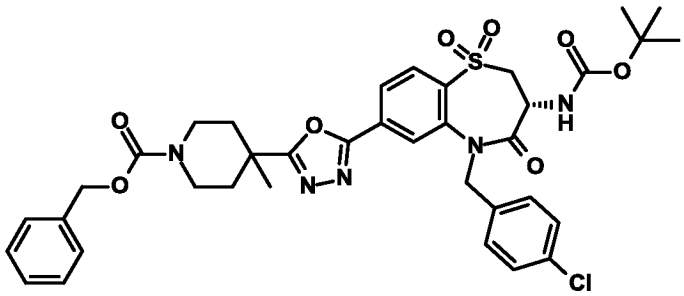
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутилового эфира N-[(3R)-7-карбазоил-5-(4-хлорбензил)-4-кето-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (350 мг, 0,734 ммоль) по аналогии с общей процедурой **7a** с использованием 1-карбобензокси-4-метил-изонипекотовой кислоты (348,84 мг, 1,26 ммоль, 1,71 экв.) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (420 мг, выход 72%). МС (ЭРИ): 734,3 $[M-H]^-$.

Шаг б) *бензил 4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат*



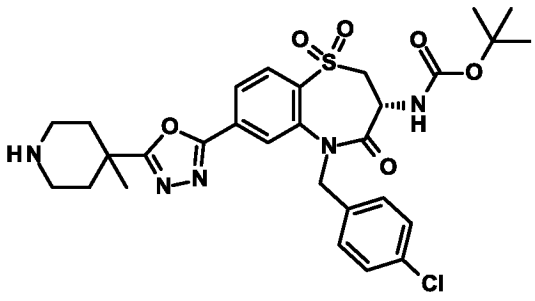
Указанное в заголовке соединение готовили из бензил 4-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (420 мг, 0,570 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8б** и получали результат в виде белого твердого вещества (325 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 618,3 $[M+H\text{-Boc}]^+$.

Шаг в) *бензил 4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили из бензил 4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (325 мг, 0,452 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде бесцветного воскообразного вещества (332 мг, выход 97%) в виде бесцветного воскообразного твердого вещества. МС (ЭРИ): 694,2 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

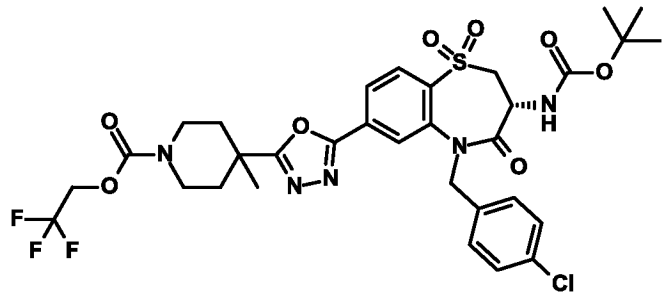
Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4-метил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору бензил 4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-

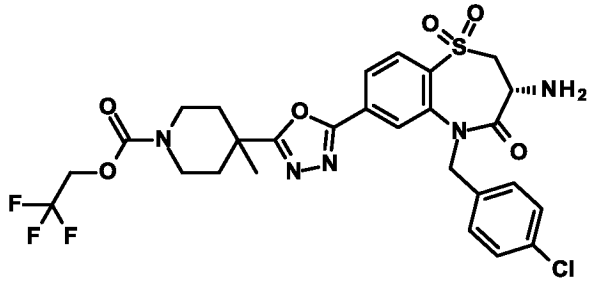
оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (145 мг, 0,193 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3,6 мл) в атмосфере Ar добавляли Pd/C (20,6 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 60 мин. Смесь фильтровали через пробку из целита, которую промывали с помощью MeOH и ТГФ. Фильтрат концентрировали и оставшийся неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4-метил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (112 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 616,4 $[M+H]^+$.

Шаг д) *2,2,2-трифторэтил 4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат*



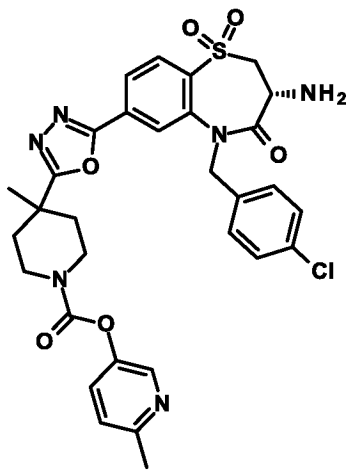
К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4-метил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (22 мг, 0,036 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,73 мл) добавляли ДИПЭА (11,54 мг, 15,59 мкл, 0,089 ммоль, 2,5 экв.) и 2,2,2-трифторэтил хлорформиат (6,38 мг, 4,28 мкл, 0,039 ммоль, 1,1 экв.) при к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Неочищенный материал концентрировали и непосредственно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением 2,2,2-трифторэтил 4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (12 мг, выход 41%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ЭРИ): 642,1 $[M+H\text{-Boc}]^+$.

Шаг е) *2,2,2-трифторэтил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили из 2,2,2-трифторэтил 4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (21,6 мг, 0,029 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (10 мг, выход 48%). МС (ЭРИ): 642,2 $[M+H]^+$.

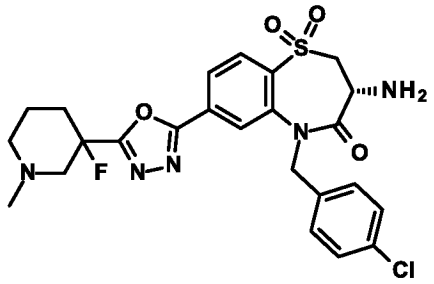
Пример 383 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 382, с использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
383		(6-метил-3-пиридил) 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (*)	6-Метилпиридин-3-ил хлорформиат (CAS 1057393-35-7)	695,3 $[M-H+HCO_2H]^-$

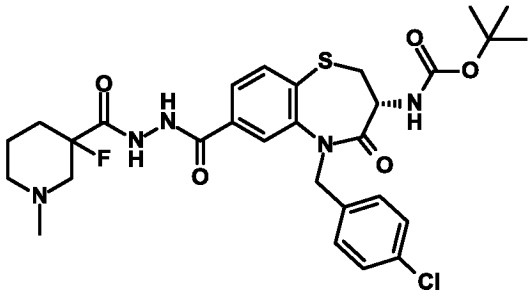
(*) в виде гидрохлоридной соли

Пример 384

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

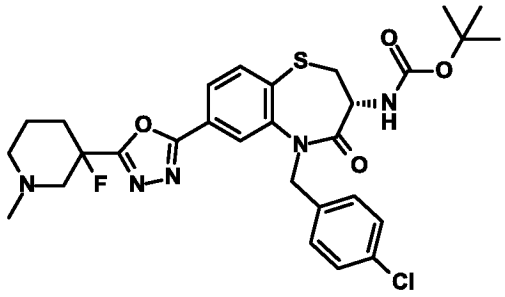


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[(3-фтор-1-метилпиперидин-3-карбонил)амино]карбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



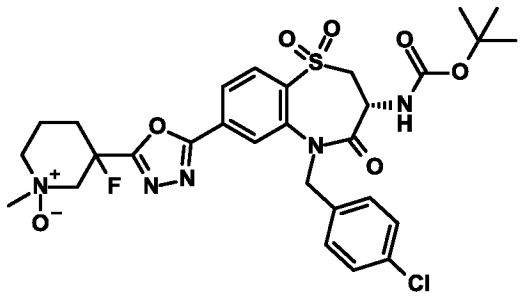
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,210 ммоль, 1 экв., пример 362, шаг в) и гидрохлорида 3-фтор-1-метил-нипекотиновой кислоты (62,15 мг, 0,314 ммоль, 1,5 экв.) по аналогии с общей процедурой **7а**. Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного аморфного твердого вещества (55,5 мг, выход 40%). МС (ЭРИ): 620,5 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



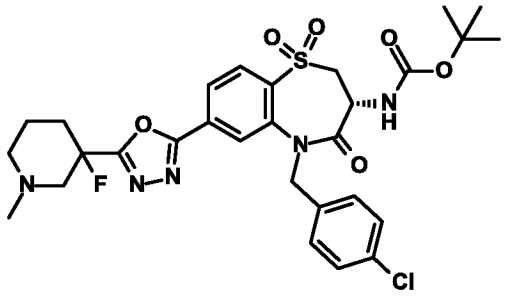
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[(3-фтор-1-метилпиперидин-3-карбонил)амино]карбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (53 мг, 0,085 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8a** и получали результат в виде бесцветного аморфного твердого вещества (50 мг, выход 91%). МС (ЭРИ): 602,3 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3-фтор-1-метил-1-оксидо-пиперидин-1-ий-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



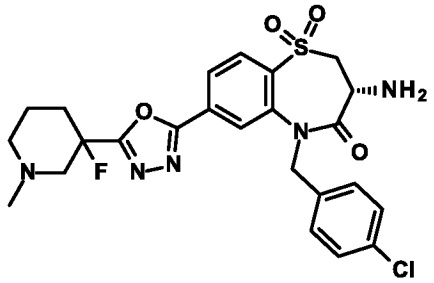
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50 мг, 0,083 ммоль, 1 экв. по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде светло-желтого аморфного твердого вещества (17 мг, выход 32%). МС (ЭРИ): 650,3 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3-фтор-1-метил-1-оксидо-пиперидин-1-ий-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (15 мг, 0,023 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1,2-дихлорэтане (0,500 мл) и добавляли порциями фенилборную кислоту (3,09 мг, 0,025 ммоль, 1,1 экв.). Смесь нагревали до 85°C в течение одного часа и затем концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100% EtOAc) с получением трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (11 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 643,3 $[M+H]^+$.

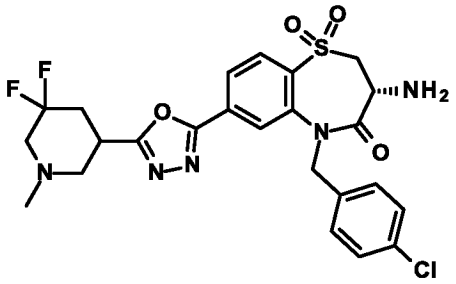
Шаг д) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



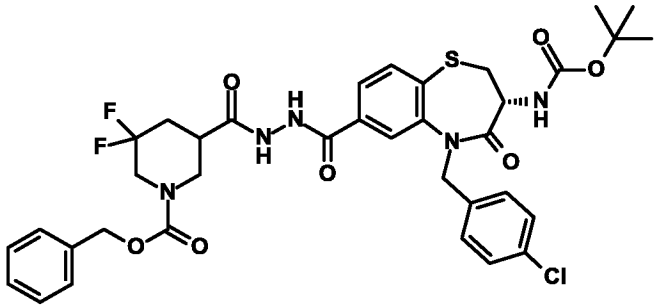
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (11 мг, 0,017 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (9 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 534,2 $[M+H]^+$.

Пример 385

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

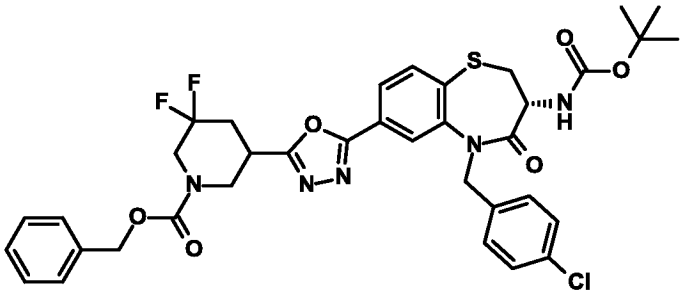


Шаг а) *бензил 5-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



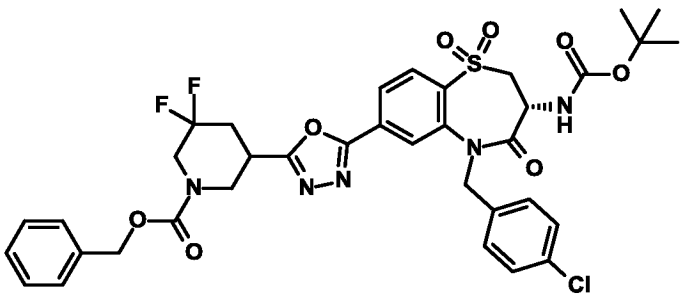
Трет-бутиловый эфир N-[(3R)-7-карбазоил-5-(4-хлорбензил)-4-кето-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (250 мг, 0,524 ммоль, 1 экв., пример 362, шаг в) перемешивали в ТГФ (5 мл) с 1-карбобензокси-5,5-дифтор-нипекотиновой кислотой (156,86 мг, 0,524 ммоль, 1 экв.), T_3P (50% в EtOAc, 1 г, 926,49 мкл, 1,57 ммоль, 3 экв.) и ДИПЭА (203,22 мг, 274,62 мкл, 1,57 ммоль, 3 экв.) при 60°C в течение 2 ч. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью преп-ВЭЖХ. Органический растворитель удаляли в вакууме, и после сублимационной сушки получали указанное в заголовке соединение (164 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 756,3 $[M-H]^-$.

Шаг б) *бензил 5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



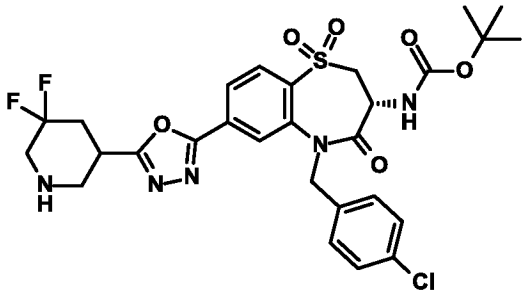
К раствору бензил 5-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (173 мг, 0,228 ммоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли реактив Берджесса (271,86 мг, 1,14 ммоль, 5 экв.) и нагревали до 110°C в течение 1 ч. Добавляли воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая оранжевое масло (284 мг), содержащее указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующем шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 740,3 $[M+H]^+$.

Шаг в) бензил 5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат



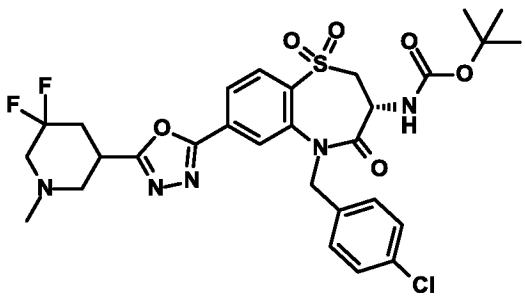
Указанное в заголовке соединение готовили из бензил 5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (284 мг, 0,341 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде светло-желтого масла (190 мг, выход 67%). МС (ЭРИ): 716,3 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ 6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору бензил 5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (181 мг, 0,234 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2,5 мл) в атмосфере Ar добавляли Pd/C (20 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 30 мин. Смесь фильтровали через пробку из целита и фильтрат концентрировали до получения трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (104 мг, выход 62%) в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 638,3 $[M+H]^+$.

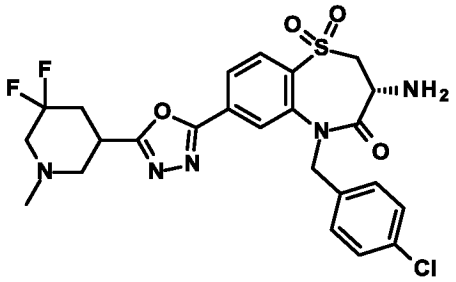
Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (30 мг, 0,047 ммоль, 1 экв.) перемешивали с формалином (37% в H_2O, 12,95 мкл, 0,470 ммоль, 10 экв.) и триацетоксиборогидридом натрия (269,31 мг, 0,470 ммоль, 10 экв.) в течение 1 ч. при к.т. Добавляли небольшое количество воды, неочищенный материал наносили на силикагель и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-

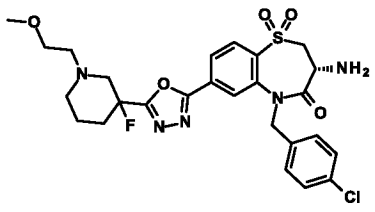
ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (24 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 652,4 $[M+H]^+$.

Шаг e) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (24 мг, 0,037 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества (11 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 552,2 $[M+H]^+$.

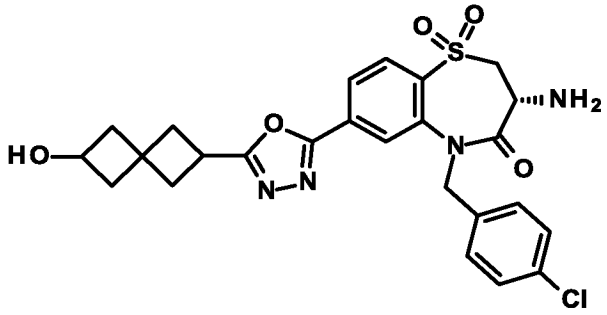
Пример 386 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 385, с использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты и указанного способа.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
386		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[3-фтор-1-(2-метоксиэтил)-3-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-(Фенилметил)-3-фтор-1,3-пиперидин карбоксилат (CAS 1363166-38-4) и метоксиацетальдегид (CAS 10312-83-1)	578,3 $[M+H]^+$

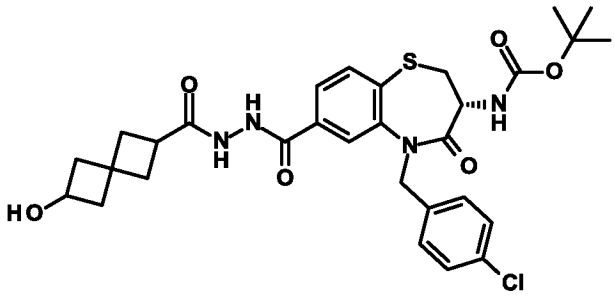
(*) в виде гидрохлоридной соли

Пример 387

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-гидроксиспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

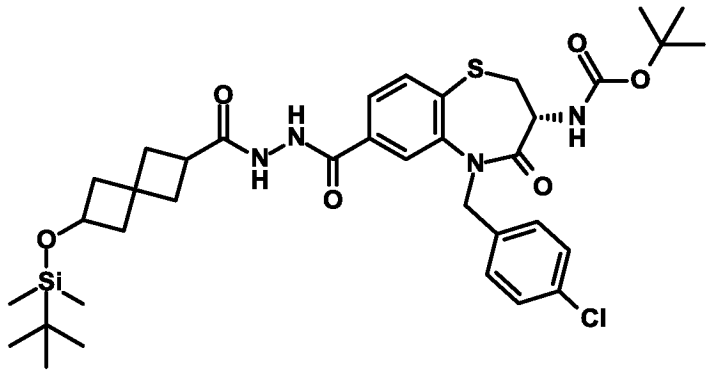


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[(2-гидроксиспиро[3.3]гептан-6-карбонил)амино]карбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



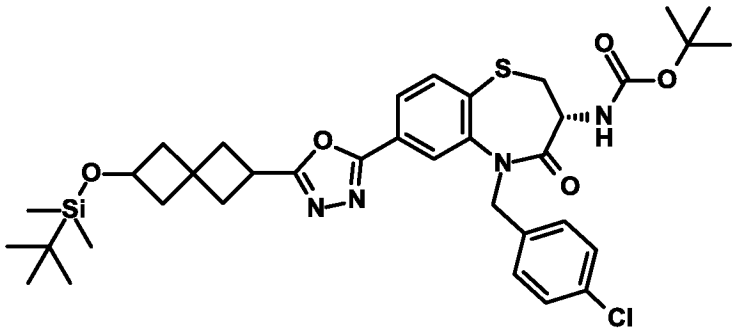
К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,210 ммоль, 1 экв., пример 362, шаг в) в ТГФ (1,5 мл) добавляли 2-гидроксиспиро[3.3]гептан-6-карбоновую кислоту (36,02 мг, 0,231 ммоль, 1,1 экв.), этил(диизопропил)амин (54,19 мг, 71,78 мкл, 0,419 ммоль, 2 экв.) и HATU (87,69 мг, 0,231 ммоль, 1,1 экв.). Реакцию перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл). Слои разделяли, водную фазу экстрагировали EtOAC (2 раза). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до получения белой пены (220 мг), содержащей указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующем шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 559,2 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-[[[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиспиро[3.3]гептан-6-карбонил]амино]карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[(2-гидроксиспиро[3.3]гептан-6-карбонил)амино]карбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (220 мг, 0,210 ммоль, 1 экв.) перемешивали с TBDMS-Cl (37,92 мг, 0,252 ммоль, 1,2 экв.) и имидазолом (35,68 мг, 0,524 ммоль, 2,5 экв.) в ТГФ (1,5 мл) при к.т. в течение 1 ч. Реакцию концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептанах) с получением трет-бутил N-[(3R)-7-[[[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиспиро[3.3]гептан-6-карбонил]амино]карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (112 мг, выход 70%) в виде бесцветного аморфного твердого вещества. МС (ЭРИ): 629.3.1 $[M+H\text{-Boc}]^+$.

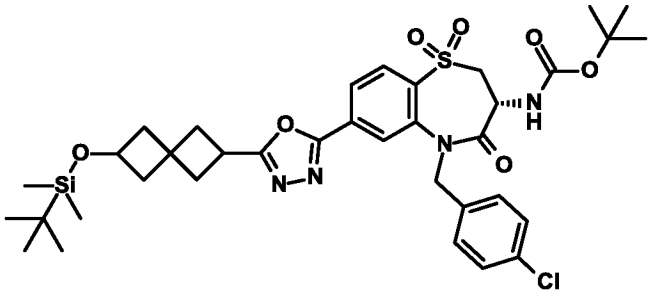
Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиспиро[3.3]гептан-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[[[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиспиро[3.3]гептан-6-

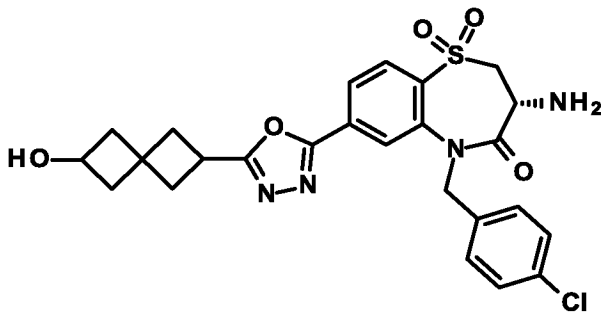
карбонил]амино]карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (111 мг, 0,152 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8a** и получали результат в виде бесцветного аморфного твердого вещества (51 мг, выход 47%). МС (ЭРИ): 611,1 $[M+H\text{-Boc}]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиспиро[3.3]гептан-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиспиро[3.3]гептан-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (49 мг, 0,069 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде светло-желтого масла (44 мг, выход 82%). МС (ЭРИ): 643,3 $[M+H\text{-Boc}]^+$.

Шаг д) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-гидроксиспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

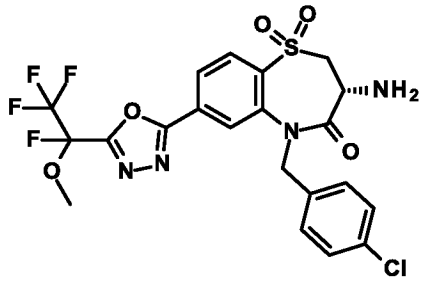


Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиспиро[3.3]гептан-6-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (42 мг, 0,056 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и

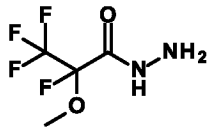
получали результат в виде белого твердого вещества (21,3 мг, 71%). МС (ЭРИ): 529,1 $[M+H]^+$.

Пример 388

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

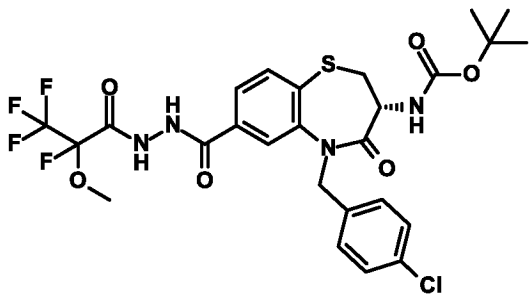


Шаг а) *2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропангидразид*



Метиловый эфир 2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропионовой кислоты (0,500 г, 2,63 ммоль, 1 экв.) растворяли в EtOH (2,63 мл). Добавляли моногидрат гидразина (65%, 155,63 мг, 1,2 экв.) и нагревали реакцию до 80°C в течение 8 часов. Смесь концентрировали и получали 2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропангидразид (437 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 191,0 $[M+H]^+$.

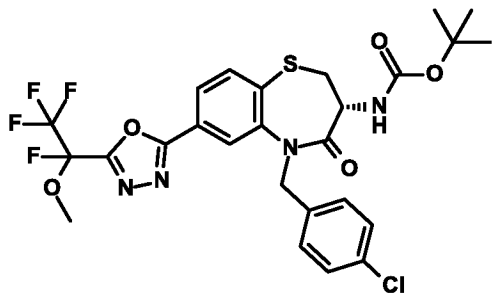
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-7-[[(2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропаноил)амино]карбамоил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(4-хлорбензил)-4-кето-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (100 мг, 0,212 ммоль, 1 экв., пример 362,

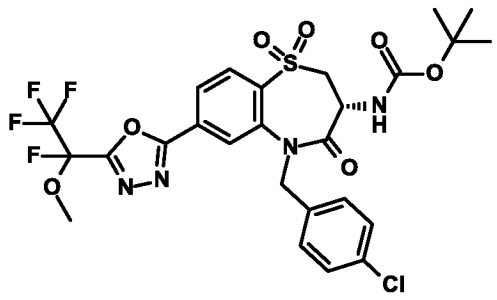
шаг в) и 2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропионогидразида (53,93 мг, 0,275 ммоль, 1,3 экв.) по аналогии с общей процедурой **7a** и получали результат в виде белого твердого вещества (101 мг, выход 75%). МС (ЭРИ): 633,3 $[M-H]^-$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



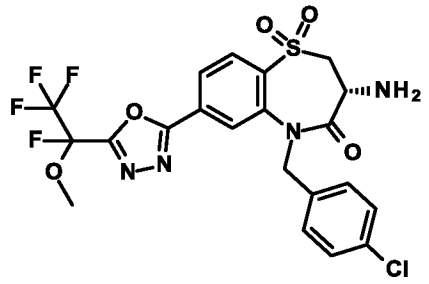
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-7-[[(2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропаноил)амино]карбамоил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,157 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **8a** и получали результат в виде белого твердого вещества (65 мг, выход 67%). МС (ЭРИ): 561,1 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (60 мг, 0,097 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (45 мг, выход 71%). МС (ЭРИ): 593,1 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

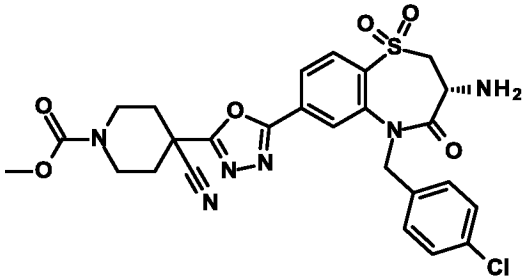
Шаг д) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



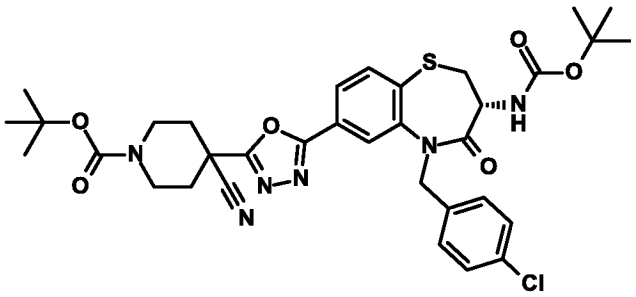
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (15 мг, 0,023 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества (12 мг, выход 87%). МС (ЭРИ): 549,0 $[M+H]^+$.

Пример 389

метил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-цианопиперидин-1-карбоксилат

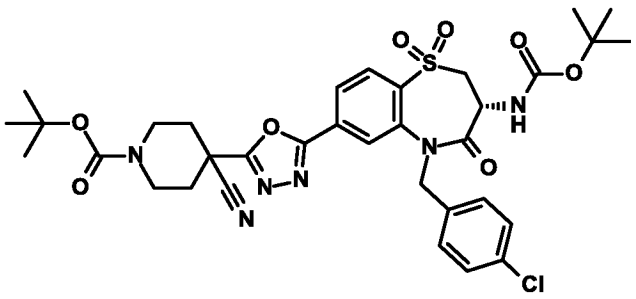


Шаг а) *трет-бутил 4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-цианопиперидин-1-карбоксилат*



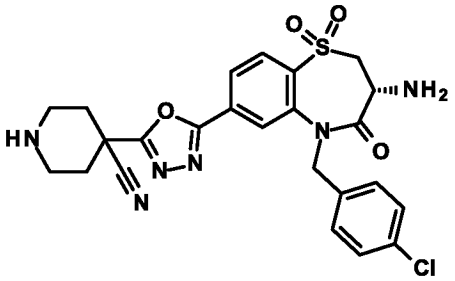
К раствору (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(4-хлорбензил)-4-кето-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (200 мг, 0,419 ммоль, 1 экв., пример 362, шаг в) в ТГФ (3,76 мл) добавляли 1-трет-бутоксикарбонил-4-цианоизонипекотовую кислоту (117,28 мг, 0,461 ммоль, 1,1 экв.), HATU (175,38 мг, 0,461 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (108,38 мг, 146,07 мкл, 0,839 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при к.т. Реакцию концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество растворяли в ТГФ (3,76 мл), добавляли реактив Берджесса (499,6 мг, 2,1 ммоль, 5 экв.) и перемешивали в течение 16 ч. при к.т. Реакцию концентрировали и непосредственно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил 4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-цианопиперидин-1-карбоксилата. МС (ЭРИ): 539,2 $[M+H\text{-Boc-изобутен}]^+$.

Шаг б) *трет-бутил 4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-цианопиперидин-1-карбоксилат*



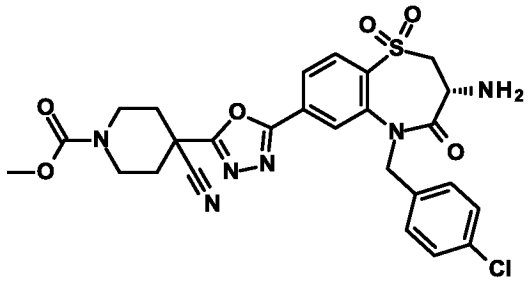
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил 4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (110 мг, 0,158 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (85 мг, выход 75%). МС (ЭРИ): 725,3 $[M-H]^-$.

Шаг в) *4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-карбонитрил*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил 4-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (86 мг, 0,118 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (76 мг, выход 102%). МС (ЭРИ): 571,1 $[M-H+HCO_2H]^+$.

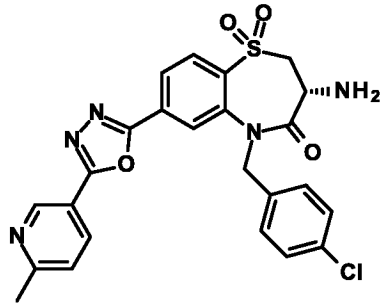
Шаг г) *метил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-цианопиперидин-1-карбоксилат*



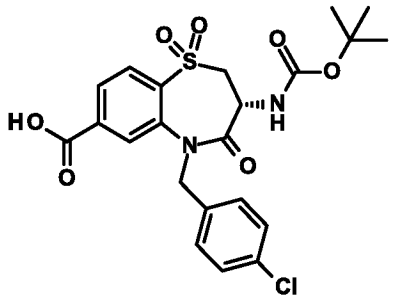
4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-карбонитрил (40 мг, 0,067 ммоль, 1 экв.) суспендировали в ДХМ (433,71 мкл) и добавляли ДИПЭА (25,85 мг, 34,84 мкл, 0,200 ммоль, 3 экв.) при 0°С. Смесь перемешивали в течение 5 мин. и добавляли метилхлороформиат (5,67 мг, 4,64 мкл, 0,060 ммоль, 0,9 экв.). После перемешивания в течение 1 часа добавляли воду (1 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (3х, 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью преп-ВЭЖХ с получением метил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (1,8 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 585,2 $[M+H]^+$.

Пример 390

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6-метил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

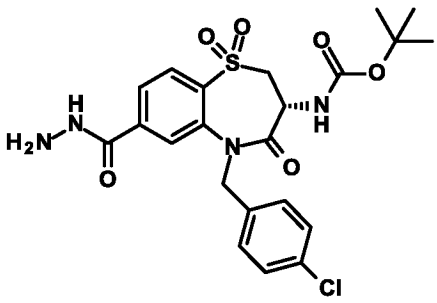


Шаг а) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



Указанное в заголовке соединение готовили из (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (1,36 г, 2,94 ммоль, 1 экв., пример 362, шаг б) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (0,943 г, выход 64%). МС (ЭРИ): 439,1 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

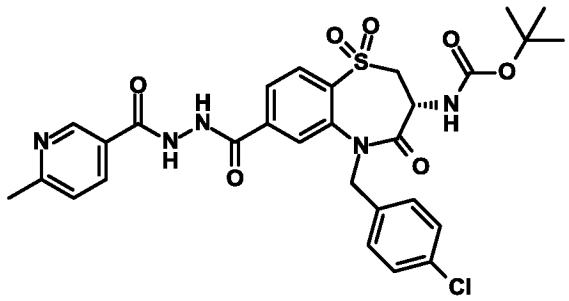
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(гидразинкарбонил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (0,940 г,

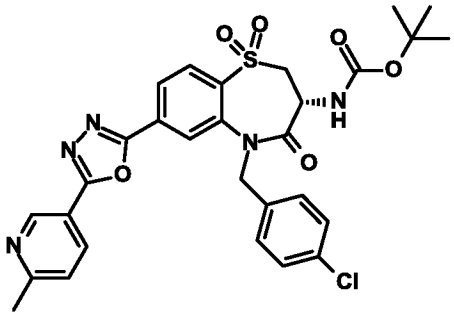
1,9 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (8 мл) при к.т. одной порцией добавляли КДИ (369,54 мг, 2,28 ммоль, 1,2 экв.). Затем раствор перемешивали в течение 45 мин. К этому раствору добавляли смесь гидразингидрата (445,66 мг, 431,84 мкл, 5,7 ммоль, 3 экв.) в ТГФ (1,5 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и солевого раствора и слои разделяли. Водный слой еще дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (357 мг, выход 37%). МС (ЭРИ): 453,1 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[(6-метилпиридин-3-карбонил)амино]карбамоил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



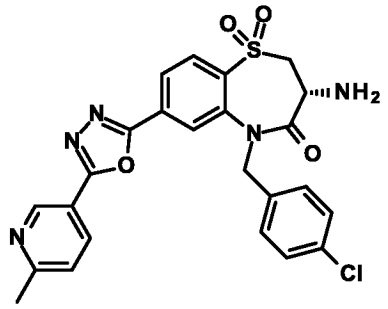
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(гидразинкарбонил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50 мг, 0,098 ммоль, 1 экв.) и 6-метилникотиновой кислоты (14,82 мг, 0,108 ммоль, 1,1 экв.) по аналогии с общей процедурой **7a** с получением желтого масла (96 мг) содержащее указанный в заголовке продукт, который использовали на следующем шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 628,3 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6-метил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[(6-метилпиридин-3-карбонил)амино]карбамоил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (96 мг, 0,118 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **8б** и получали результат в виде белого твердого вещества (27,6 мг, выход 37%). МС (ЭРИ): 610,3 $[M+H]^+$.

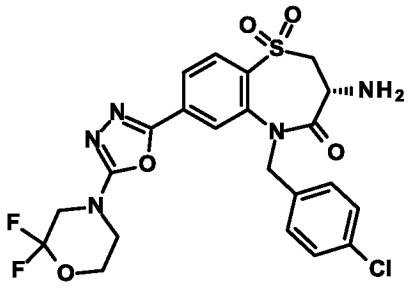
Шаг д) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6-метил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



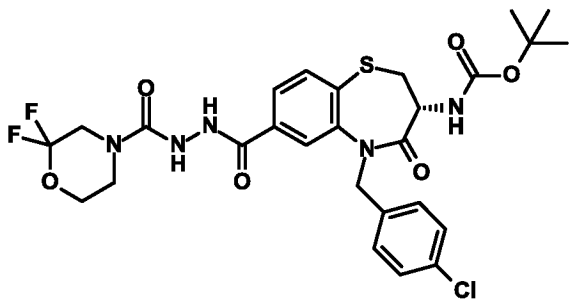
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6-метил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (27,6 мг, 0,044 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (17,9 мг, 75%). МС (ЭРИ): 554,2 $[M-H+HCO_2H]^-$.

Пример 391

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он



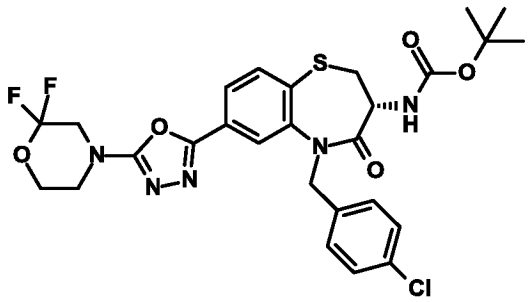
Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[(2,2-дифторморфолин-4-карбонил)амино]карбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору 2,2-дифторморфолин гидрохлорида (CAS 1820647-38-8, 150 мг, 0,940 ммоль, экв.: 1) и пиридина (223,08 мг, 228,1 мкл, 2,82 ммоль, экв.: 3) в 1,2-дихлорэтане (4 мл) одной порцией добавляли трифосген (278,97 мг, 0,940 ммоль, экв.: 1) при 0°C. Охлаждающую баню убирали и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и 1M HCl (25 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали двумя порциями по 20 мл EtOAc и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 1,2-ДХЭ (4 мл) и добавляли трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (224,2 мг, 0,470 ммоль, 0,5 экв.: 1) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при к.т. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (25 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали двумя порциями EtOAc по 20 мл. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая желтое твердое вещество (365 мг),

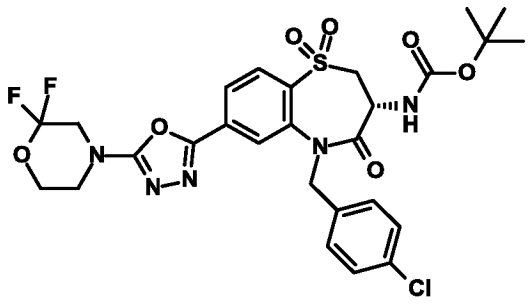
содержащее указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующем шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 624,2 $[M-H]^-$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



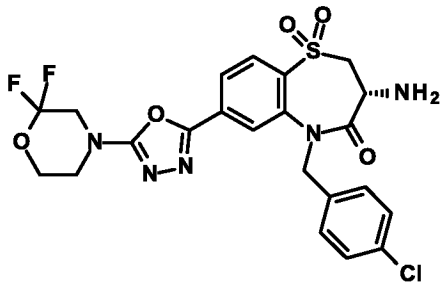
К трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[(2,2-дифторморфолин-4-карбонил)амино]карбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамату (365 мг, 0,583 ммоль, экв.: 1) в ацетонитриле (10 мл) добавляли п-толуолсульфонила хлорид (333,45 мг, 1,75 ммоль, экв.: 3) и ДИПЭА (150,69 мг, 203,64 мкл, 1,17 ммоль, экв.: 2). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при к.т. и затем разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (40 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали двумя порциями EtOAc по 40 мл. Объединенные органические слои промывали одной порцией солевого раствора объемом 20 мл, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (155 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 608,2 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



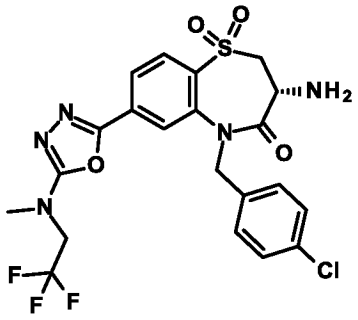
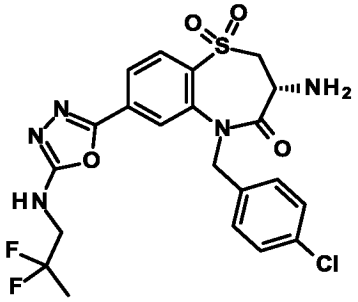
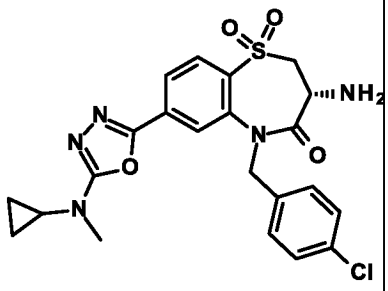
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (155 мг, 0,255 ммоль, экв.: 1) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (97,8 мг, выход 57%). МС (ЭРИ): 640,2 $[M+H]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (97,8 мг, 0,145 ммоль, 1 экв.) в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропаноле (1 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (5,29 мг, 4,41 мкл, 0,145 ммоль, экв.: 1) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Растворитель выпаривали и неочищенное вещество растворяли в ДХМ и снова концентрировали для удаления следов ГФИП. Этот процесс повторяли три раза с получением (3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она (55,4 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 540,1 $[M+H]^+$.

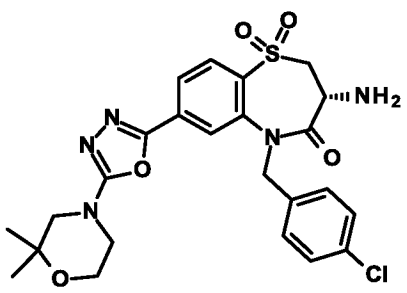
Примеры 392-394 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 391, с использованием соответствующего аминного структурного элемента.

Пр.	Структура	Систематическое название	Структурный элемент	МС, ЭРИ: м/з
392		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	метил(2,2,2-трифторэтил)амин (CAS 2730-67-8)	530,2 [M+H]⁺
393		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторпропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	2,2,2-Трифторэтиламин (CAS 753-90-2)	512,2 [M+H]⁺
394		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[циклопропил(метил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	Циклопропилметиламин (CAS 5163-20-2)	488,2 [M+H]⁺

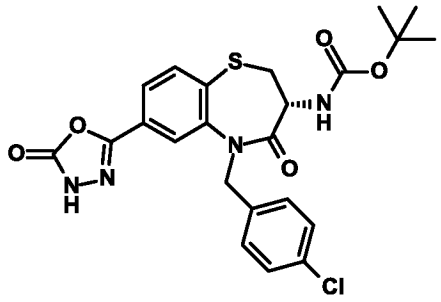
(*) в виде гидрохлоридной соли

Пример 395

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

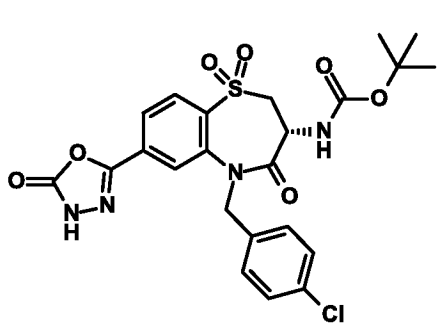


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-7-(2-оксо-3H-1,3,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



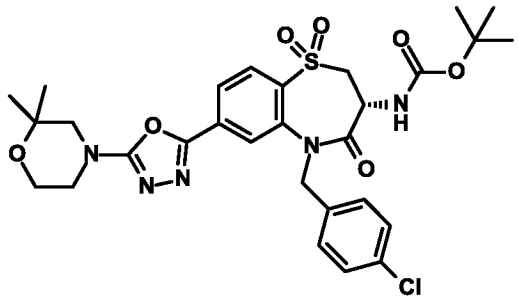
Раствор трет-бутилового эфира N-[(3R)-7-карбазоил-5-(4-хлорбензил)-4-кето-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (2 г, 4,19 ммоль, экв.: 1) в ТГФ (42,79 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли КДИ (720,7 мг, 4,44 ммоль, экв.: 1,05) и NEt_3 (449,75 мг, 616,1 мкл, 4,44 ммоль, экв.: 1,05) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и затем промывали с помощью раствора 1N HCl (50 мл), насыщ. водн. раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и солевого раствора (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-7-(2-оксо-3H-1,3,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (1,79 г, выход 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 501,2 $[M-H]^-$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-7-(2-оксо-3H-1,3,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



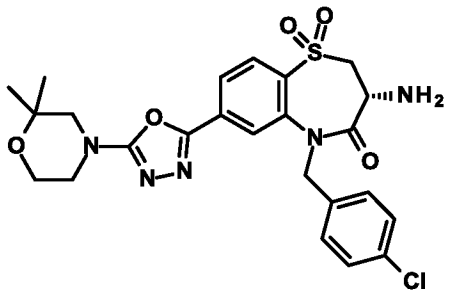
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-7-(2-оксо-3H-1,3,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (1,79 г, 3,56 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (1,31 г, выход 65%). МС (ЭРИ): 533,1 $[M-H]^-$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



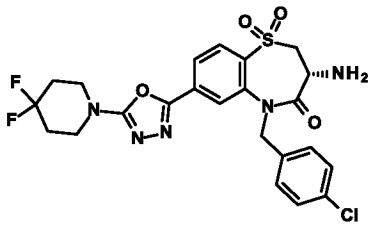
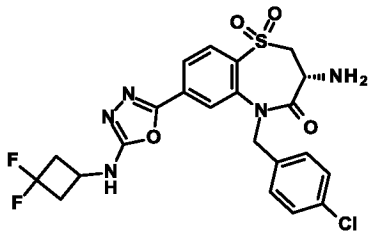
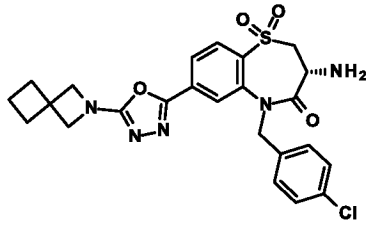
К бесцветному раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-7-(2-оксо-3H-1,3,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50 мг, 0,093 ммоль, экв.: 1) в ДМФ (1 мл) добавляли ДИПЭА (48,32 мг, 63,58 мкл, 0,374 ммоль, экв.: 4) и БОФ (51,66 мг, 0,117 ммоль, экв.: 1,25), при этом получали желтый раствор. Через 5 мин. одной порцией добавляли 2,2-диметилморфолин (CAS: 147688-58-2, 12,92 мг, 0,112 ммоль, экв.: 1) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакцию разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли, водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (33,1 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 632,2 $[M+H]^+$.

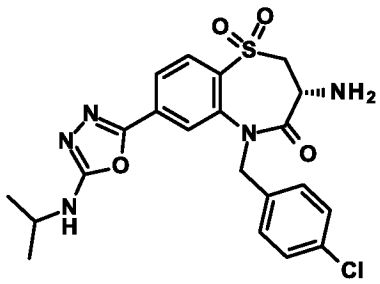
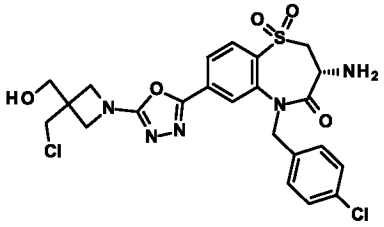
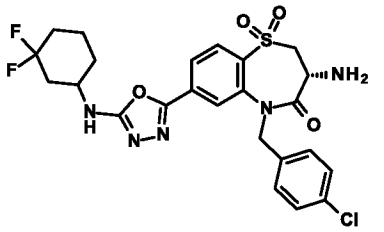
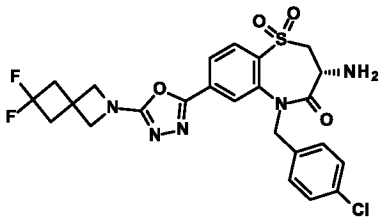
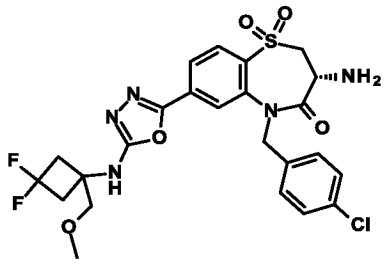
Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

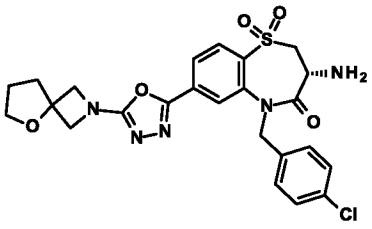
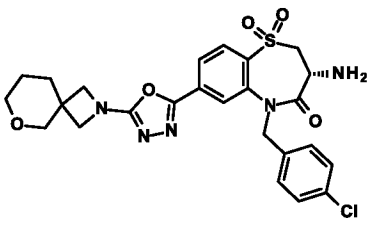
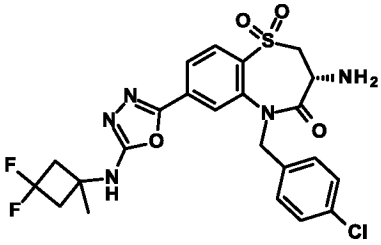
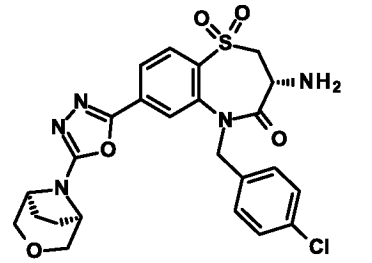
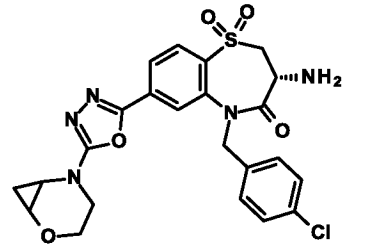


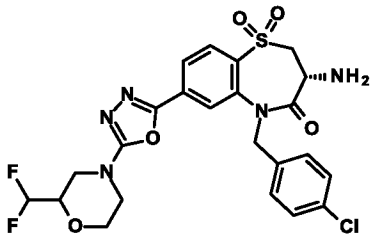
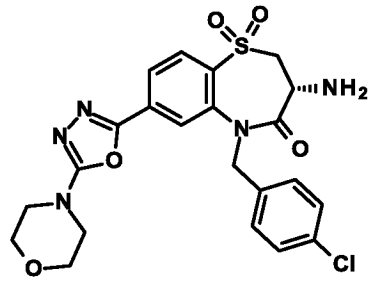
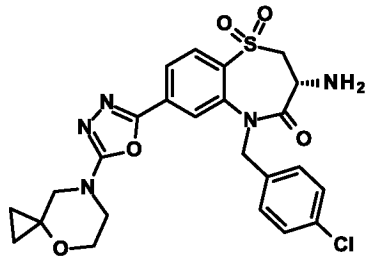
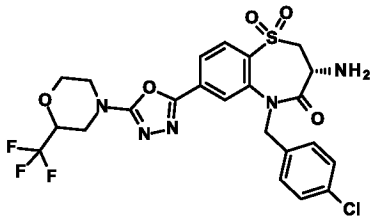
К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (33,1 мг, 0,052 ммоль, 1 экв.) в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропаноле (1 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (8 капель) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Растворитель выпаривали и неочищенное вещество растворяли в ДХМ и снова концентрировали для удаления следов ГФИП. Этот процесс повторяли три раза с получением (3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она (25,1 мг, 84,32%) в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 532,2 $[M+H]^+$.

Примеры 396-412 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 395, с использованием соответствующего аминного структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
396		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	4,4-Дифторпиперидин (CAS 21987-29-1)	538,1 $[M+H]^+$
397		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	3,3-Дифторциклобутан-1-амин гидрохлорид (CAS 637031-93-7)	524,1 $[M+H]^+$
398		(3R)-3-амино-7-[5-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-азаспиро[3.3]гептан (CAS 665-04-3)	514,2 $[M+H]^+$

399		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(изопропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	Изопропиламин (CAS 75-31-0)	476,2 [M+H]⁺
400		(3R)-3-амино-7-[5-[3-(хлорметил)-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан (CAS 174-78-7)	552,1 [M+H]⁺
401		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклогексил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	3,3,-Дифторциклогексанамина гидрохлорид (CAS 921602-77-9)	552,2 [M+H]⁺
402		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6,6-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	6,6,-Дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан трифторацетат (CAS 1427367-47-2)	550,2 [M+H]⁺
403		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[[3,3-дифтор-1-(метоксиметил)циклобутил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	3,3-Дифтор-1-(метоксиметил)циклобутан-1-амин (CAS 1408076-03-8)	568,2 [M+H]⁺

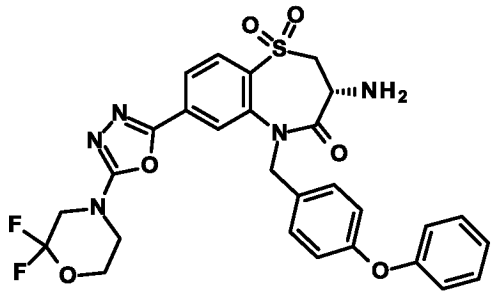
404		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	5-окса-2-азаспиро[3.4]октан (CAS 145309-24-6)	530,2 [M+H]⁺
405		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	5-окса-2-азаспиро[3.5]нонан (CAS 138387-19-6)	544,2 [M+H]⁺
406		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	3,3-дифтор-1-метилциклобутан-1-амин гидрохлорид (CAS 1408076-03-8)	538,1 [M+H]⁺
407		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	3-Окса-8-азабицикло[3.2.1]октан гидрохлорид (CAS 280-07-9)	530,4 [M+H]⁺
408		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	2-Окса-5-азабицикло[4.1.0]гептана гидрохлорид (CAS 1354952-28-5)	516,3 [M+H]⁺

409		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(дифторметил)морфолин-4-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	2-(Дифторметил)морфолина гидрохлорид (CAS 2095408-94-7)	554,2 [M+H]$^+$
410		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	Морфолин (CAS 110-91-8)	504,2 [M+H]$^+$
411		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	4-Окса-7-азаспиро[2.5]октана гидрохлорид (CAS 1427195-23-0)	530,3 [M+H]$^+$
412		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	2-(трифторметил)морфолина гидрохлорид (CAS 1196152-51-8)	572,2 [M+H]$^+$

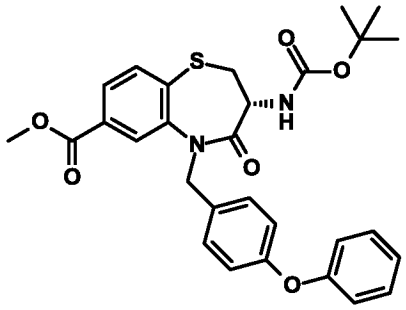
(*) в виде гидрохлоридной соли

Пример 413

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

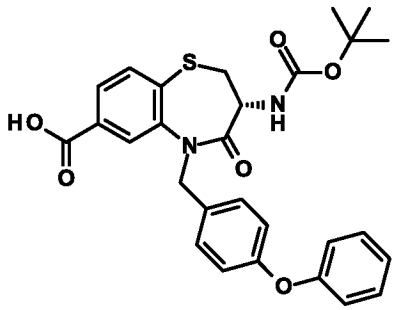


Шаг а) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



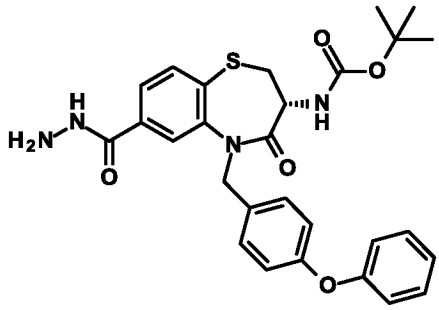
К раствору метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (300 мг, 0,851 ммоль, 1 экв.) (CAS: 2089150-62-7) в ДМСО (3,54 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-феноксибензол (336 мг, 1,28 ммоль, 1,5 экв.), карбонат калия (352,95 мг, 2,55 ммоль, 3 экв.) и йодид калия (70,66 мг, 0,426 ммоль, 0,5 экв.) при комнатной температуре, реакцию перемешивали в течение 24 ч. Смесь разделяли между EtOAc (75 мл) и насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали одной порцией EtOAc по 50 мл. Объединенные органические слои промывали одной порцией воды объемом 25 мл и одной порцией объемом 25 мл насыщ. NH_4Cl, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в гептане) с получением метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (250 мг, выход 22%) в виде коричневого масла. МС (ЭРИ): 535,4 $[M+H]^+$.

Шаг б) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



К желтой суспензии метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (250 мг, 0,187 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 1 М LiOH (196,4 мкл, 0,196 ммоль, 1,05 экв.) при к.т. и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления большей части ТГФ и к оставшемуся раствору добавляли EtOAc (50 мл) и 1М HCl (30 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали двумя порциями EtOAc по 50 мл. Объединенные органические слои промывали одной порцией солевого раствора объемом 50 мл, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в гептане) с получением (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоті (31 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 519,3 $[M-H]^-$.

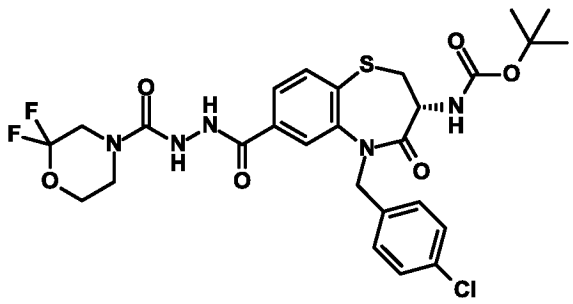
Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновую кислоту (31 мг, 0,057 ммоль, 1 экв.) растворяли в ТГФ (0,245 мл) и одной порцией добавляли КДИ (13,9 мг, 0,086 ммоль, 1,5 экв.) с получением желтого раствора, который перемешивали в течение 90 мин. при к.т. К этому раствору добавляли смесь гидразингидрата

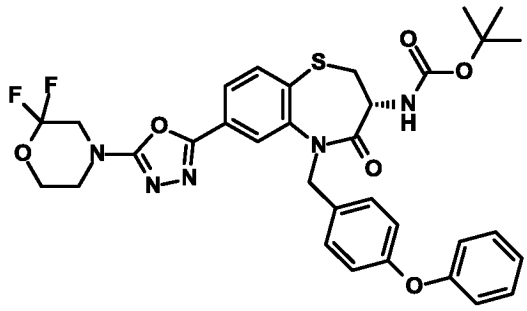
(13,41 мг, 13. мкл, 0,171 ммоль, 3 экв.) в ТГФ (0,041 мл) и перемешивали в течение 90 мин. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали двумя порциями EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (44 мг, 101%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 479,3 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-[[(2,2-дифторморфолин-4-карбонил)амино]карбамоил]-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



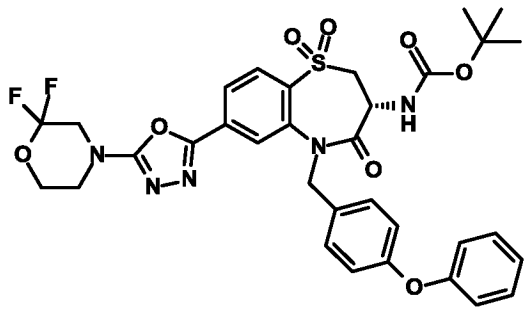
К раствору 2,2-дифторморфолин гидрохлорида (CAS 1820647-38-8, 150 мг, 0,940 ммоль, экв.: 1) и пиридина (223,08 мг, 228,1 мкл, 2,82 ммоль, экв.: 3) в 1,2-дихлорэтане (4 мл) одной порцией добавляли трифосген (278,97 мг, 0,940 ммоль, экв.: 1) при 0°C. Охлаждающую баню убирали и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разделяли ДХМ (50 мл) и 1М HCl (25 мл). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали двумя порциями по 20 мл ДХМ объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 1,2-дихлорэтане (4 мл) и добавляли трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (66 мг, 0,123 ммоль, экв: 0,13) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (25 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали двумя порциями EtOAc по 20 мл. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая светло-желтое масло (224 мг), содержащее указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующем шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 682,4 $[M-H]^-$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



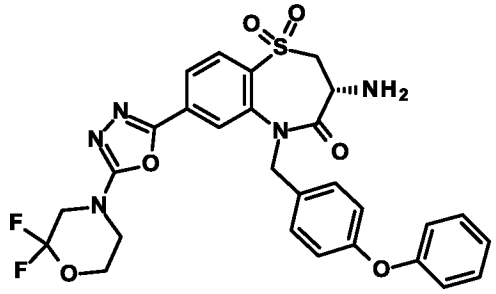
К трет-бутил N-[(3R)-7-[[(2,2-дифторморфолин-4-карбонил)амино]карбамоил]-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамату (224 мг, 0,229 ммоль, экв.: 1) в ацетонитриле (3,93 мл) добавляли п-толуолсульфонила хлорид (131,17 мг, 0,688 ммоль, экв.: 3) и ДИПЭА (59,28 мг, 0,459 ммоль, экв.: 2). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при к.т. и затем разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (40 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали двумя порциями EtOAc по 40 мл. Объединенные органические слои промывали одной порцией солевого раствора объемом 20 мл, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (86,4 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 666,4 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (86,4 мг, 0,128 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (88 мг, выход 93%). МС (ЭРИ): 642,3 $[M+H-изобутен]^+$.

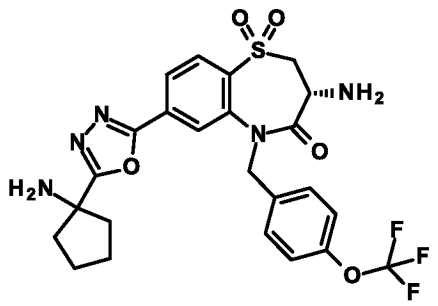
Шаг г) *(3R)-3-амино-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



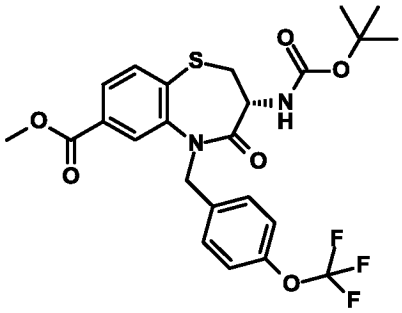
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (88 мг, 0,126 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (58,9 мг, выход 71%). МС (ЭРИ): 598,3 $[M+H]^+$.

Пример 414

(3R)-3-амино-7-[5-(1-аминоциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

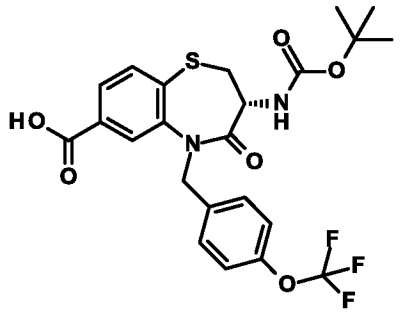


Шаг а) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



К раствору метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (5 г, 14,19 ммоль, 1 экв.) (CAS: 2089150-62-7) в ДМСО (55 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензол (5,43 г, 21,28 ммоль, 1,5 экв.), карбонат калия (5,88 г, 42,56 ммоль, 3 экв.) и йодид калия (1,18 г, 7,09 ммоль, 0,500 экв.) при к.т. и реакционную смесь перемешивали перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (200 мл) и EtOAc (200 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью воды (100 мл), насыщ. водн. NH_4Cl (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в гептане) с получением метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (7,1 г, выход 93%) в виде оранжевого воскоподобного твердого вещества. МС (ЭРИ): 471,2 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

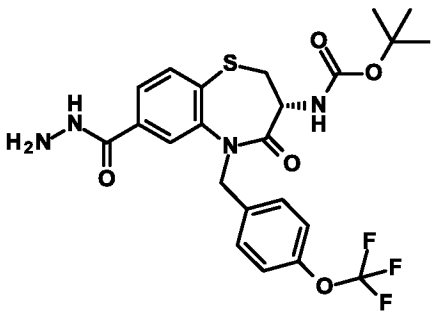
Шаг б) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



К раствору метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (7,1 г, 13,48 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (66 мл), MeOH (11 мл) и воде (18 мл)

добавляли гидрат гидроксида лития (647 мг, 27,01 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Органический растворитель выпаривали и добавляли 1М HCl (100 мл) и EtOAc (100 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (6,79 г, выход 96%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 457,1 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

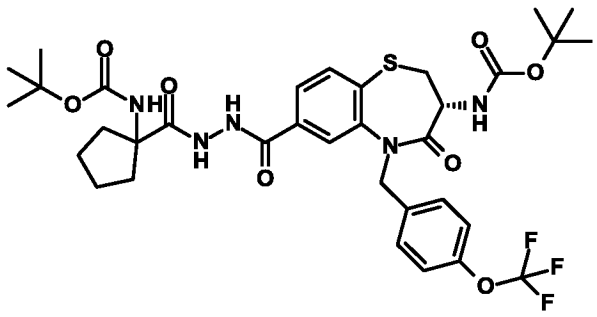
Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (160 мг, 3,12 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли КДИ (758,87 мг, 4,68 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при 40°С в течение 1 ч. После этого раствор по каплям добавляли к перемешиваемому раствору моногидрата гидразина (318,89 мг, 6,24 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакцию выливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3х30 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью воды (2х20 мл) и солевого раствора (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (1,4 г, 2,66 ммоль, выход 85%) в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 471,1 $[M+H]^+$.

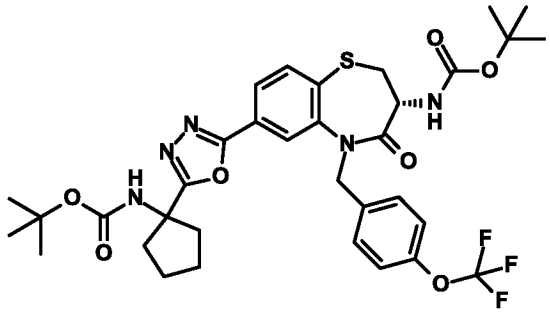
Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7-[[[1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопентанекарбонил]амино]карбамоил]-4-оксо-5-[[4-*

(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (200,0 мг, 0,380 ммоль) и Boc-циклолейцина (95,8 мг, 0,420 ммоль, 1,1 экв.) по аналогии с общей процедурой **7a** и получали результат в виде светло-желтого масла (230 мг, 0,310 ммоль, выход 82%) в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 738,3 $[M+H]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопентил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*

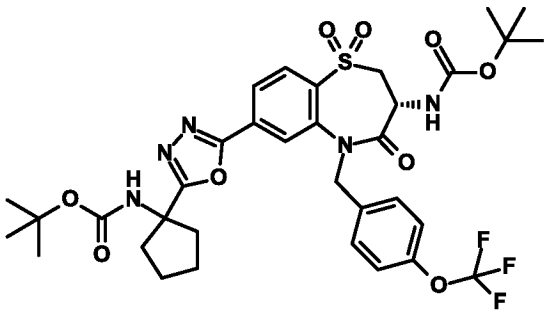


Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[[[1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопентанекарбонил]амино]карбамоил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата

(220 мг, 0,3 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8a** и получали результат в виде светло-желтого масла (200 мг, 0,28 ммоль, выход 93%). МС (ЭРИ): 720,3 $[M+H]^+$.

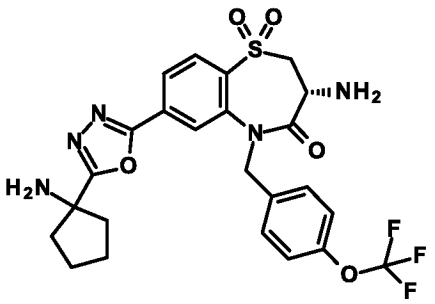
Шаг е) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопентил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-5-*

[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат



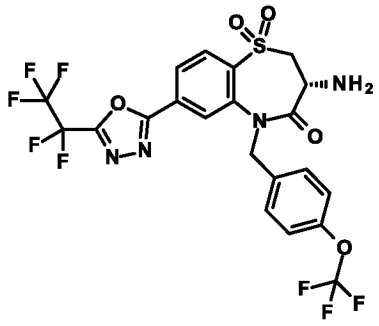
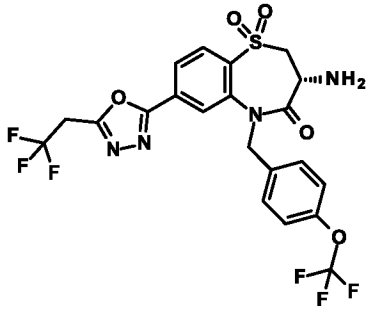
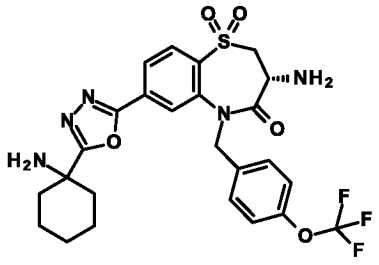
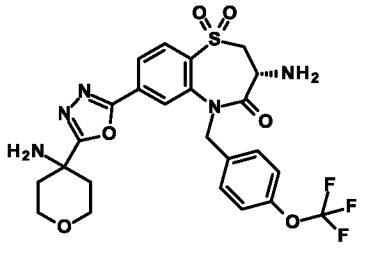
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопентил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (200,0 мг, 0,280 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (160 мг, 0,210 ммоль, выход 76,59%). МС (ЭРИ): 752,6 $[M+H]^+$.

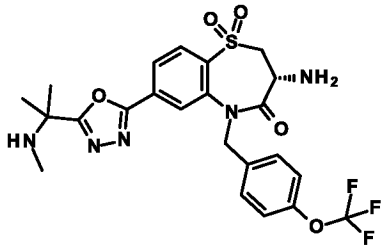
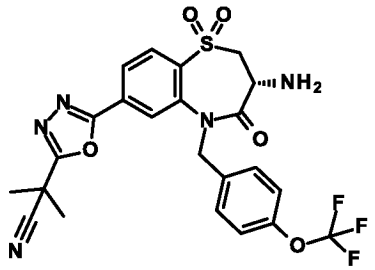
Шаг ж) *(3R)-3-амино-7-[5-(1-аминоциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[1-(трет-бутоксикарбониламино)циклопентил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (150,0 мг, 0,200 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества (63,5 мг, 0,120 ммоль, выход 57%). МС (ЭРИ): 552,2 $[M+H]^+$.

Примеры 415-420 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 414 использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

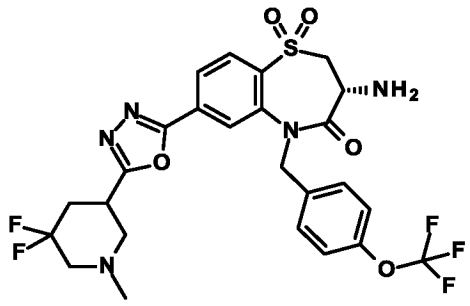
Пр.	Структура	Систематическое название	Структурный элемент	МС, ЭРИ: м/з
415		(3R)-3-амино-1,1-диоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	Пентафторпропионовая кислота (CAS 422-64-0)	587,1 $[M+H]^+$.
416		(3R)-3-амино-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	3,3,3-Трифторпропионовая кислота (CAS 2516-99-6)	551,1 $[M+H]^+$
417		(3R)-3-амино-7-[5-(1-аминоциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	1-(Boc-амино)циклогексанкарбоновая кислота (CAS 115951-16-1)	566,4 $[M+H]^+$
418		(3R)-3-амино-7-[5-(4-аминотетрагидропиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновая кислота (CAS 172843-97-9)	568,4 $[M+H]^+$

419		(3R)-3-амино-7-[5-[1-метил-1-(метиламино)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	2-метил-2-(метиламино)пропановая кислота (CAS 2566-34-9)	568,4 [M+H]⁺
420		2-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропметилпропанитрил (*)	2-Циано-2-метилпропановая кислота (CAS 22426-30-8)	631,3 [M+H]⁺

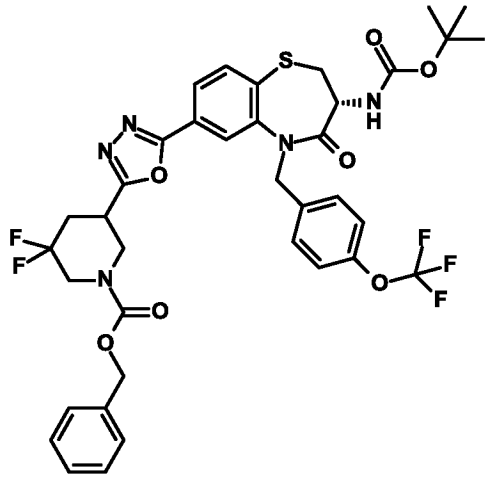
(*) в виде гидрохлоридной соли

Пример 421

(3R)-3-амино-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

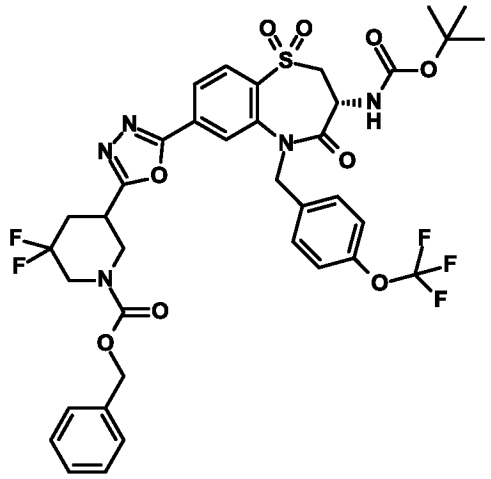


Шаг а) *бензил 5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



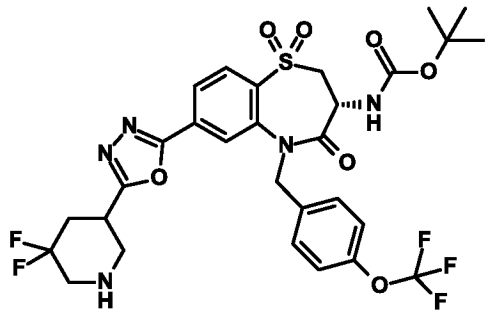
трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (200 мг, 0,380 ммоль, 1 экв., пример 414, шаг в) растворяли в ТГФ (3,76 мл) и добавляли 1-карбобензокси-5,5-дифтор-нипекотиновую кислоту (125,04 мг, 0,418 ммоль, 1,1 экв.), HATU (158,87 мг, 0,418 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (98,18 мг, 132,68 мкл, 0,760 ммоль, 2 экв.) с получением желтого раствора. Смесь перемешивали в течение 45 минут при к.т. Добавляли реактив Берджесса (452,59 мг, 1,9 ммоль, 5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин. при к.т. Раствор концентрировали и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) для получения бензил 5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (217 мг, выход 65%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 790,4 $[M+H]^+$.

Шаг б) *бензил 3,3-дифтор-5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили из бензил 5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (217 мг, 0,275 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (161 мг, выход 64%). МС (ЭРИ): 822,3 $[M+H]^+$.

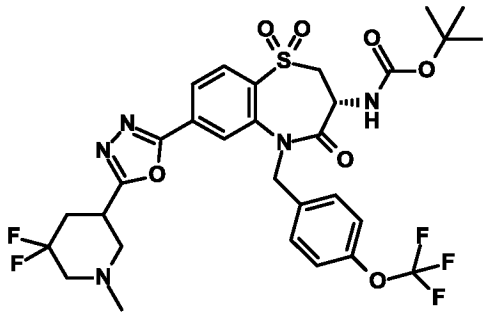
Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору бензил 3,3-дифтор-5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (185 мг, 0,225 ммоль, 1 экв.) в MeOH (6 мл) в атмосфере Ar добавляли Pd/C (47,92 мг, 0,023 ммоль) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-

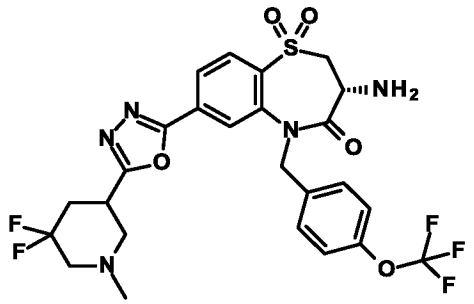
ил]карбамата (78 мг, выход 46%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 688,3 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (78 мг, 0,113 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (1,07 мл) и формалине (35% в H_2O, 92,05 мг, 84,45 мкл, 1,13 ммоль, 10 экв.) и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (240,41 мг, 1,13 ммоль, 10 экв.). Наблюдали газообразование и продолжали перемешивать смесь при 22°C при к.т. в течение 1 ч. Раствор выливали в воду (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3х 30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (29 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 702,5 $[M+H]^+$.

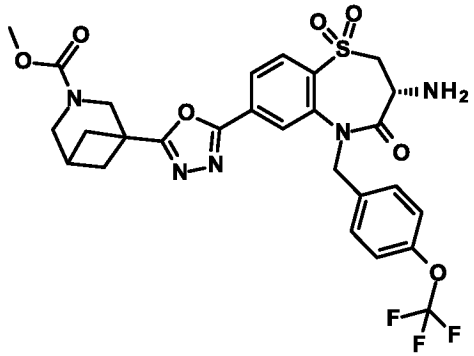
Шаг д) *(3R)-3-амино-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



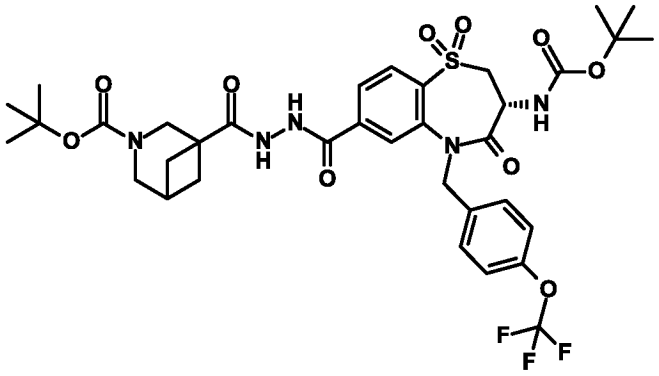
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (29 мг, 0,041 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (25 мг, 90%). МС (ЭРИ): 602,2 $[M+H]^+$.

Пример 422

Метил 1-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат

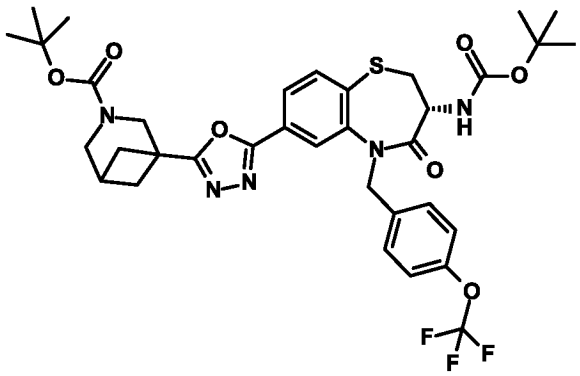


Шаг а) *трет-бутил 1-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



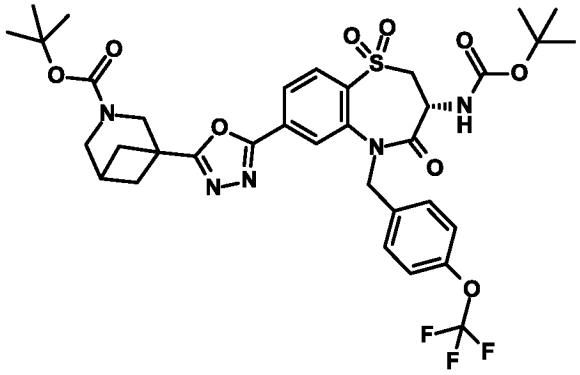
К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (170,0 мг, 0,320 ммоль, 1 экв., пример 414, шаг в) в пиридине (4 мл) добавляли 3-трет-бутоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-карбоновую кислоту (95,0 мг, 0,390 ммоль, 1,22 экв.) и ЭДКИ (198,55 мг, 1,04 ммоль, 3,21 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Объединенные оргнические слои промыли солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный желтый остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил 1-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (250 мг, 0,330 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 750,1 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил 1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



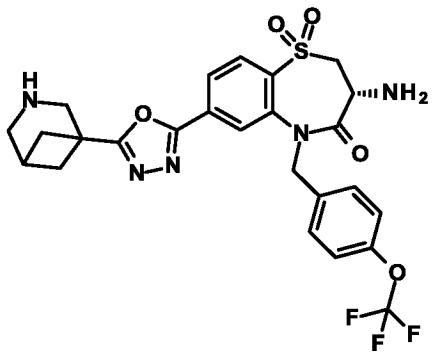
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил 1-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (250,0 мг, 0,330 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8a** и получали результат в виде желтого масла (170 мг, 0,230 ммоль, выход 70%). МС (ЭРИ): 732,4 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил 1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



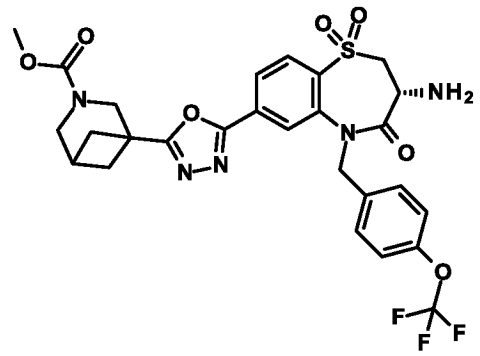
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил 1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (150,0 мг, 0,200 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (137 мг, 0,180 ммоль, выход 88%). МС (ЭРИ): 664,0 $[M+H\text{-Boc}]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



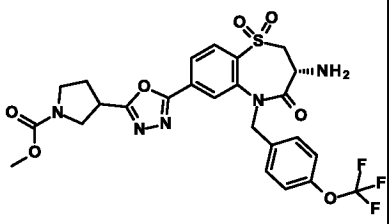
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил 1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (120,0 мг, 0,160 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (75 мг, 0,120 ммоль, выход 85%). МС (ЭРИ): 564,2 $[M+H]^+$.

Шаг д) метил 1-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат



К раствору (3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она (35 мг, 0,05 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли ДИПЭА (25 мг, 0,19 ммоль, 3,5 экв.) и метилхлороформиат (6 мг, 0,06 ммоль, 1,15 экв.). Реакцию перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества в виде белого твердого вещества, которое очищали с помощью преп-ВЭЖХ, с получением метил 1-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (18,7 мг, 0,03 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 622,2 $[M+H]^+$.

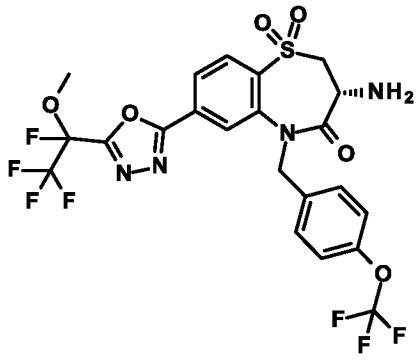
Пример 423 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 422, с использованием соответствующего структурного элемента карбоновой кислоты.

Пр.	Структура	Систематическое название	Структурный элемент	МС, ЭРИ: м/з
423		метил 3-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (*)	1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновая кислота (CAS 59378-75-5)	596,4 [M+H]⁺.

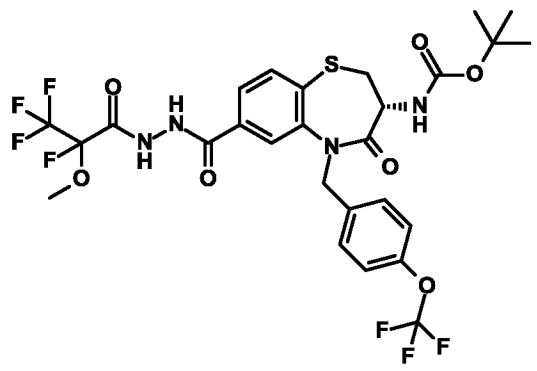
(*) в виде гидрохлоридной соли

Пример 424

(3R)-3-амино-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

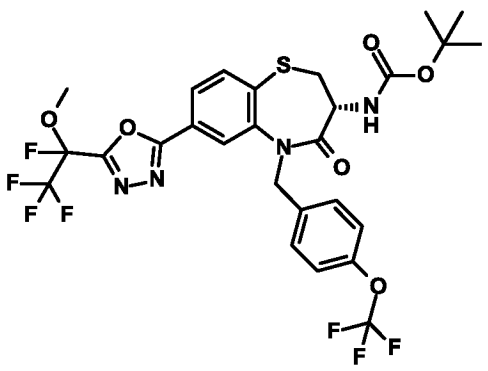


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-4-оксо-7-[[(2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропаноил)амино]карбамоил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



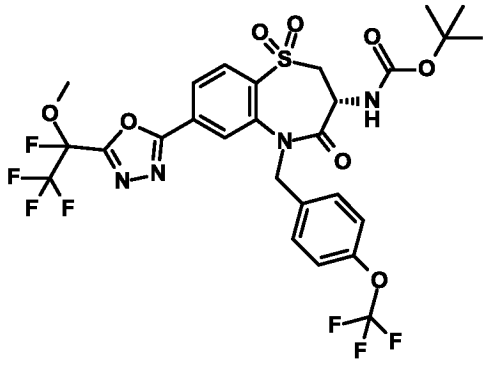
(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновую кислоту (100 мг, 0,191 ммоль, 1 экв., пример 414, шаг б) перемешивали с 2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропангидразидом (48,72 мг, 0,249 ммоль, 1,3 экв., пример 388, шаг а) и ДИПЭА (49,43 мг, 65,47 мкл, 0,38 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (1,58 мл) при к.т. Добавляли HATU (109,06 мг, 0,287 ммоль, 1,5 экв.) и продолжали перемешивание в течение 16 ч. Неочищенное вещество разбавляли EtOAc и водой и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0%-100% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил N-[(3R)-4-оксо-7-[[(2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропаноил)амино]карбамоил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (94 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 683,3 $[M-H]^-$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



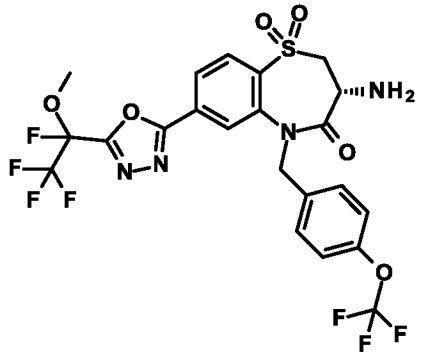
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-4-оксо-7-[[(2,3,3,3-тетрафтор-2-метоксипропаноил)амино]карбамоил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,146 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8a** и получали результат в виде бесцветной пены (65 мг, выход 67%). МС (ЭРИ): 611,3 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-1,1,4-триоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (52 мг, 0,078 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (45 мг, выход 83%). МС (ЭРИ): 643,1 [M+H-изобутен]$^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*

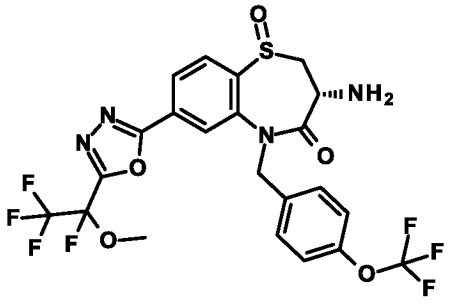


Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-1,1,4-триоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (39 мг, 0,056 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (33 мг, выход 93%). МС (ЭРИ): 599,1 [M+H]$^+$.

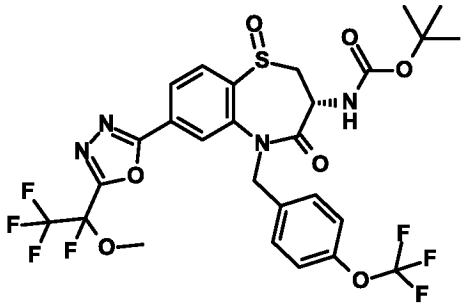
Пример 425 и 426

(3R)-3-амино-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он [эпимер А при S] и (3R)-3-амино-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-

тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он [эпимер B при S]

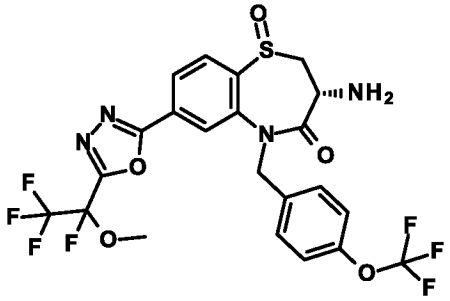


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-1,4-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат [эпимер A при S] и трет-бутил N-[(3R)-1,4-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат [эпимер B при S]*



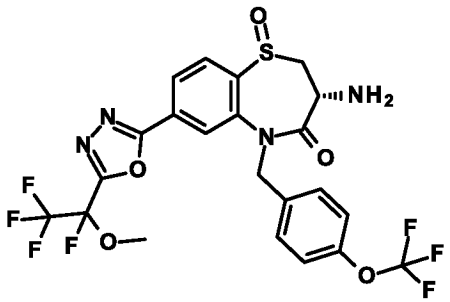
Указанные в заголовке соединения готовили из трет-бутил N-[(3R)-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (20 мг, 0,03 ммоль, пример 424, шаг б) по аналогии с общей процедурой **5** с использованием м-CPBA (6,72 мг, 0,03 ммоль, 1 экв.). Два эпимера при S разделяли и получали в виде белого твердого вещества (10 мг, выход 49%, эпимер 1 при S) и белого твердого вещества (8 мг, выход 39%, эпимер 2 при S). МС (ЭРИ): 627,1 $[M+H\text{-изобутен}]^+$ для обоих продуктов.

Шаг б1) *(3R)-3-амино-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он [эпимер A при S]*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-1,4-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата [эпимер 1 при S] (10 мг, 0,015 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (8 мг, выход 86%). МС (ЭРИ): 583,4 $[M+H]^+$.

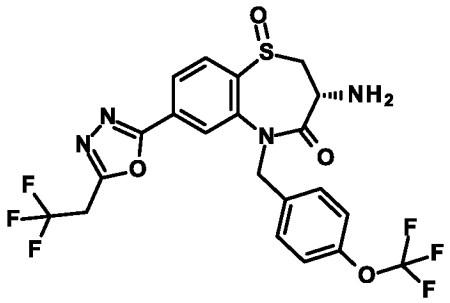
Шаг б2) *(3R)-3-амино-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он [эпимер B при S]*



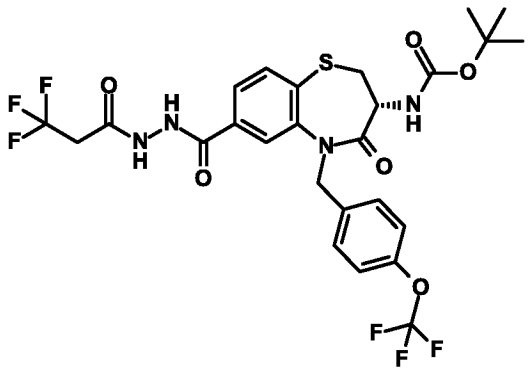
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-1,4-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата [эпимер 2 при S] (7 мг, 0,01 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (5 мг, 80%). МС (ЭРИ): 583,2 [M+H]+.

Пример 427 и 428

(3R)-3-амино-1-оксидо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-1-ий-4-он [эпимер A] и (3R)-3-амино-1-оксидо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-1-ий-4-он [эпимер B]

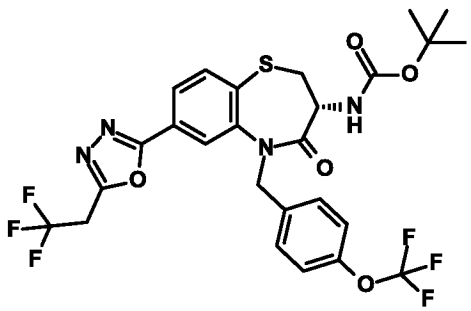


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[(3,3,3-трифторпропаноиламино)карбамоил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



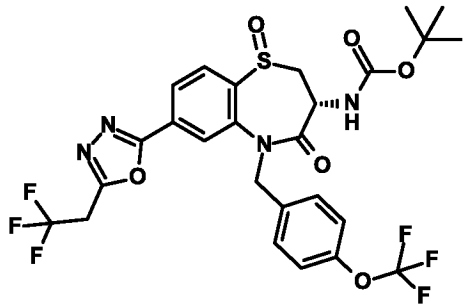
Указанное в заголовке соединение готовили из (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (300 мг, 0,57 ммоль, 1 экв., пример 414, шаг б) и 3,3,3-трифторпропионовой кислоты (102 мг, 0,8 ммоль, 1,4 экв.) по аналогии с общей процедурой **7a** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (280 мг, 0,44 ммоль, выход 77%). МС (ЭРИ): 581,1 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-4-оксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



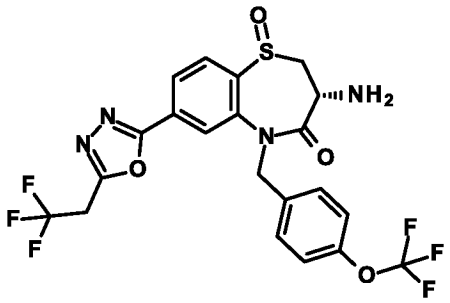
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[(3,3,3-трифторпропаноиламино)карбамоил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (260 мг, 0,41 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8a** и получали результат в виде белого твердого вещества (180 мг, 0,29 ммоль, выход 71%). МС (ЭРИ): 563,3 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-1,4-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат [эпимер A] и трет-бутил N-[(3R)-1,4-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат [эпимер B]*



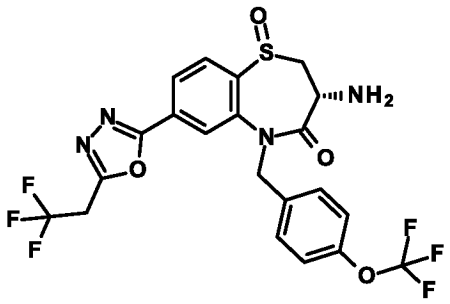
Указанные в заголовке соединения готовили из трет-бутил N-[(3R)-4-оксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (20 мг, 0,03 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** с использованием м-СРВА (7,17 мг, 0,032 ммоль, 1 экв.). Два эпимера разделяли и получали в виде белого твердого вещества (8 мг, выход 38%, эпимер A) и белого твердого вещества (3 мг, выход 14%, эпимер B). МС (ЭРИ): 579,2 $[M+H\text{-изобутен}]^+$ для обоих продуктов.

Шаг г1) *(3R)-3-амино-1-оксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он [эпимер A]*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-1,4-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата [эпимер A] (7 мг, 0,011 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (5 мг, выход 81%). МС (ЭРИ): 535,1 $[M+H]^+$.

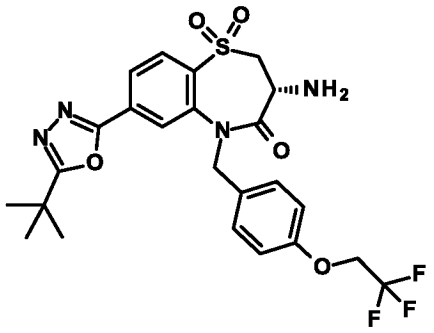
Шаг г2) *(3R)-3-амино-1-оксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он [эпимер A]*



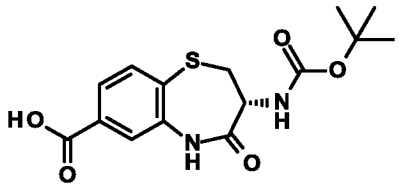
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-1,4-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата [эпимер B] (3 мг, 0,005 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (2,5 мг, выход 97%). МС (ЭРИ): 535,1 $[M+H]^+$.

Пример 429

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

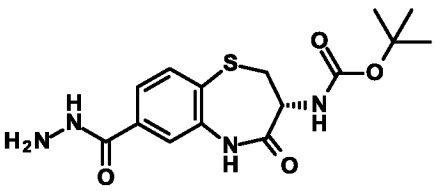


Шаг а) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



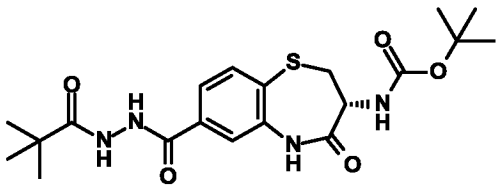
К раствору метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (30,0 г, 85,13 ммоль, 1 экв.) (CAS: 2089150-62-7) в ТГФ (300 мл) добавляли раствор NaOH (5,11 г, 127,69 ммоль, 1,5 экв.) в воде (300 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 7 ч. К реакционной смеси при 0°C добавляли 0,5 M HCl, после чего обеспечивали нагревание до к.т. Добавляли EtOAc и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2x 200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3x200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоті (29,4 г, 86,88 ммоль, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 283,0 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



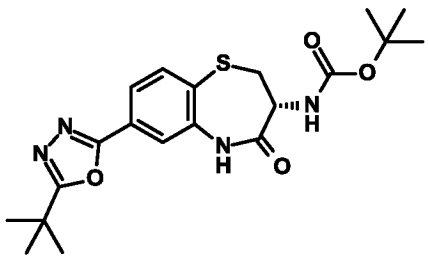
К раствору (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (29,4 г, 86,88 ммоль, 1 экв.) и ДИПЭА (45,4 мл, 260,65 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (400 мл) добавляли T_3P (50 мас.% в EtOAc, 66,88 мл, 130,33 ммоль, 1,5 экв.) при к.т. и реакцию перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь затем переносили через капельную воронку в раствор гидразингидрата (17,2 мл, 347,54 ммоль, 4 экв.) в ДХМ (190 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к.т. и образовывался желтый осадок. Смесь концентрировали в вакууме и неочищенное вещество очищали с помощью преп-ВЭЖХ с получением трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (6 г, 17,03 ммоль, выход 19%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 297,1 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (4,5 г, 7,39 ммоль, 1 экв.) и пивалиновой кислоты (889,0 мг, 8,7 ммоль, 1,18 экв.) по аналогии с общей процедурой **7a** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (2,95 г, 6,76 ммоль, выход 84%). МС (ЭРИ): 381,1 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

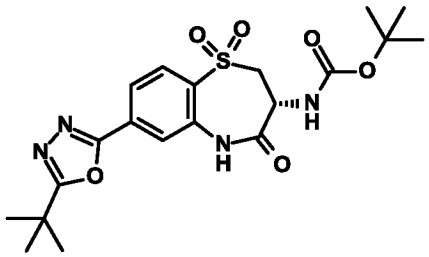
Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-

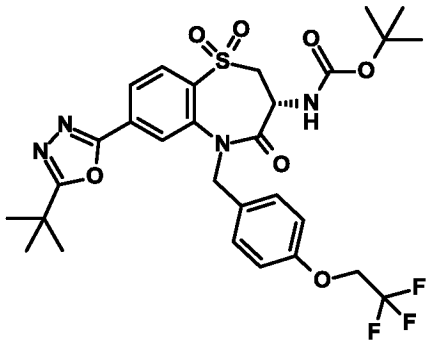
3-ил]карбамата (2,9 г, 6,64 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8a** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (1,6 г, 3,82 ммоль, выход 54%). МС (ЭРИ): 363,1 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (241,0 мг, 0,580 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (270 мг, 0,600 ммоль, выход 94,5%). МС (ЭРИ): 395,2 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

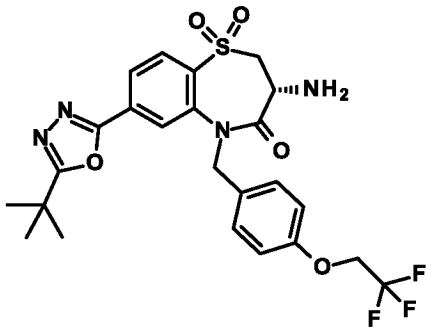
Шаг е) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50,0 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли карбонат калия (33,7 мг, 0,24 ммоль, 2,2 экв.) и KI (3,68 мг, 0,02 ммоль, 0,2 экв.) при к.т. и перемешивали в течение 5 мин. К этой смеси по каплям добавляли 1-(бромметил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензол (29,8 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (1 мл) с помощью шприца. Смесь перемешивали в течение 16 ч. при к.т. Смесь выливали в воду (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои

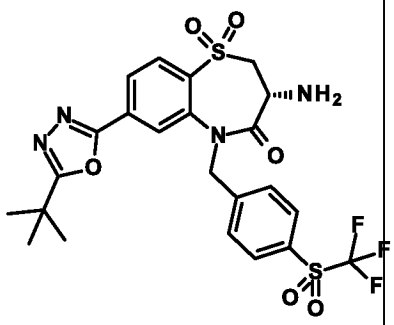
промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшийся осадок очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc= 1:1) до получения указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,08 ммоль, выход 52%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 583,1 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

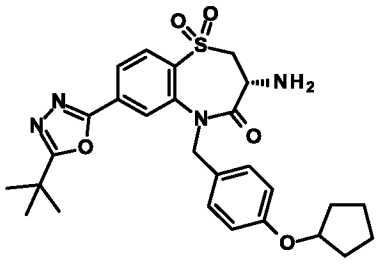
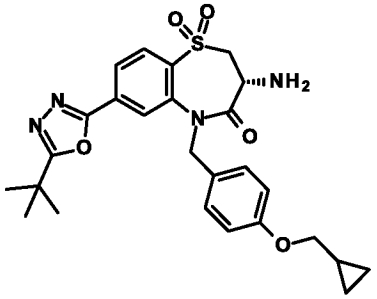
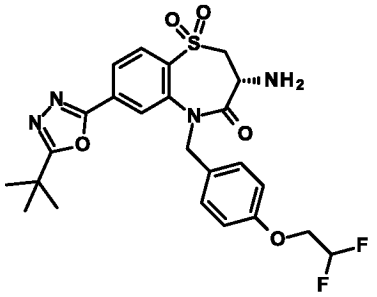
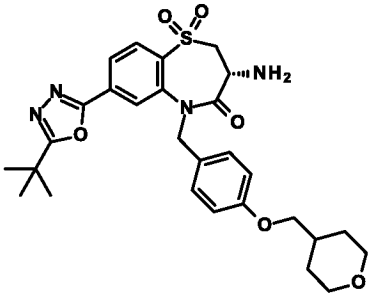
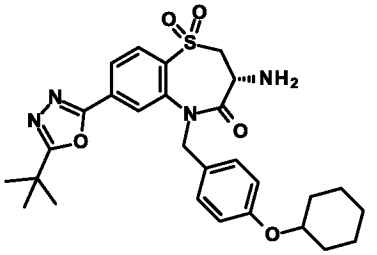
Шаг ж) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

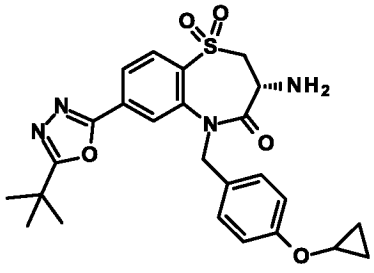
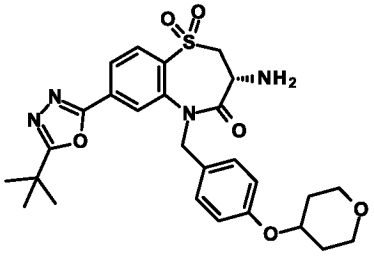
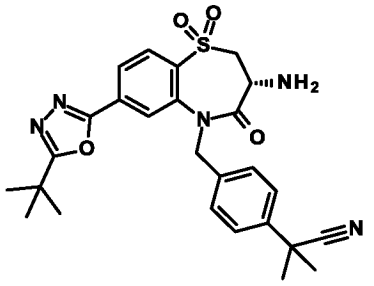
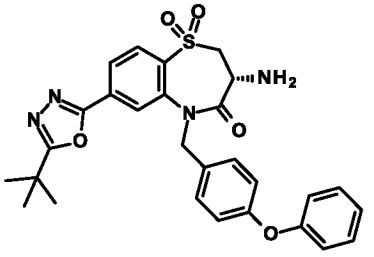
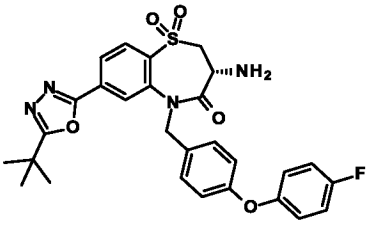


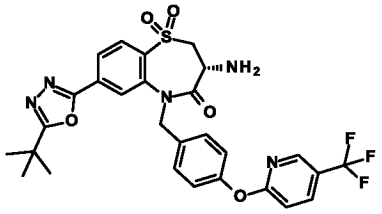
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50,0 мг, 0,080 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества (20,8 мг, 0,04 ммоль, выход 48%). МС (ЭРИ): 539,1 $[M+H]^+$.

Примеры 123 и 430-440 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 362, с использованием соответствующего бензилгалогенидного структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
123		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметилсульфонил)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	1-(Бромметил)-4-[(трифторметил)сульфонил]бензол (CAS 118089-89-7)	573,1 $[M+H]^+$

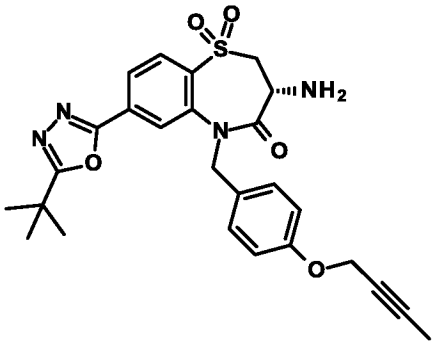
430		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	1-(Хлорметил)-4-(циклопентилокси)бензол (CAS 1041579-01-4)	525,5 [M+H]$^+$
431		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопропилметокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	1-(хлорметил)-4-(циклопропилметокси)бензол (CAS 183994-41-4)	511,0 [M+H]$^+$
432		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(2,2-дифторэтокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	1-(Хлорметил)-4-(2,2-дифторэтокси)бензол (CAS 1178393-11-7)	521,2 [M+H]$^+$
433		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	4-[[4-(Хлорметил)фенокси]метил]тетрагидро-2H-пиран (CAS 1248950-37-9)	555,1 [M+H]$^+$
434		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклогексокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	1-(Хлорметил)-4-(циклогексилокси)бензол (CAS 13485-83-1)	539,3 [M+H]$^+$

435		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[(4-тетрагидропиран-4-илоксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	1-(Хлорметил)-4-(циклопропилокси)бензол (CAS 1690434-36-6)	497,2 [M+H]⁺
436		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[(4-тетрагидропиран-4-илоксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	4-[4-(Хлорметил)фенокси]тетрагидро-2H-пиран (CAS 1342540-72-0)	541,3 [M+H]⁺
437		2-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенил]-2-метилпропметилпропан нитрил	4-(Броммети л)-α,α-диметилбе нзолацетон итрил (CAS 1201643-73-3)	508,1 [M+H]⁺
438		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	1-(Броммети л)-4-феноксибе нзол (CAS 36881-42-2)	532,9 [M+H]⁺
439		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(4-фторфенокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	1-(Хлорметил)-4-(4-фторфенокси)бензол (CAS 167091-97-6)	551,2 [M+H]⁺

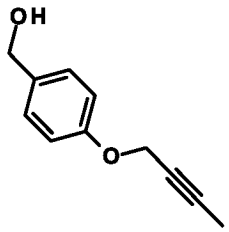
440		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]окси]фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	2-[(4-(Хлорметил)фенокси]-5-(трифторметил)пиридин (CAS 1637306-15-0)	602,2 $[M+H]^+$

Пример 441

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-бут-2-иноксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

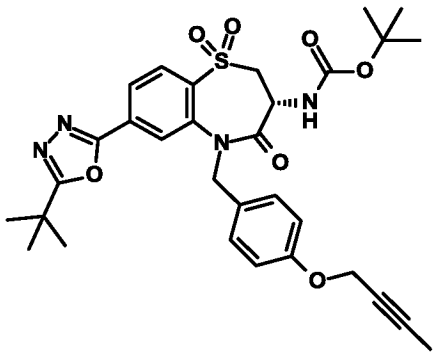


Шаг а) *(4-бут-2-иноксифенил)метанол*



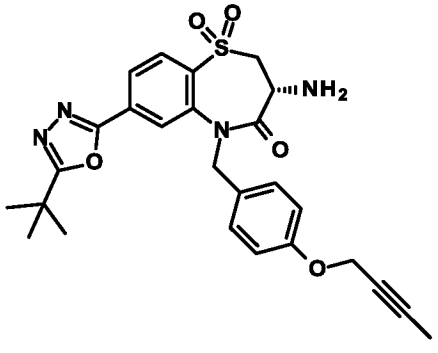
К раствору 4-гидроксибензилового спирта (1 г, 8,06 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (8 мл) добавляли карбонат калия (2226 мг, 16,1 ммоль, 2 экв.), KI (0,04 мл, 0,810 ммоль, 0,1 экв.) и 1-бром-2-бутин (1339 мг, 10 ммоль, 1,25 экв.). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc (20 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промывали солевым раствором (3х 25 мл) и органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (8%-40% EtOAc в ПЭ) с получением (4-бут-2-иноксифенил)метанола (950 мг, 5,39 ммоль, выход 48%) в виде коричневого масла. МС (ЭРИ): 159,0 $[M+H-H_2O]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-бут-2-иноксифенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Раствор трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50,0 мг, 0,110 ммоль, 1 экв.) в толуоле (1,5 мл) дегазировали продувкой через N_2 в течение 5 мин. К этому раствору добавляли (4-бут-2-иноксифенил)метанол (20,0 мг, 0,110 ммоль, 1,02 экв.), Ph_3P (0,05 мл, 0,220 ммоль, 2 экв.) и DIAD (0,04 мл, 0,220 ммоль, 2 экв.) и реакцию перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и промывали солевым раствором (3x10 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Оставшийся осадок очищали препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,08 ммоль, выход 74%) в виде светло-желтого твердого вещества, МС (ЭРИ): 553,2 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг в) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-бут-2-иноксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

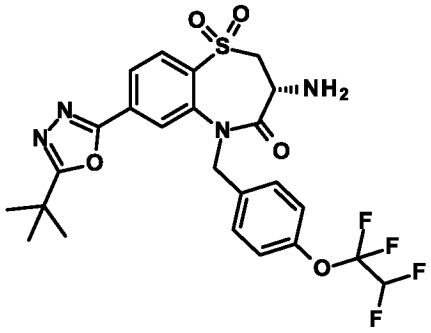


Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-бут-2-иноксифенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (45,0 мг, 0,070 ммоль)

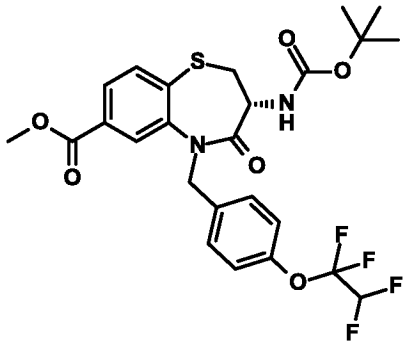
по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества (14,3 мг, 0,030 ммоль, выход 38%). МС (ЭРИ): 509,1 $[M+H]^+$.

Пример 442

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он



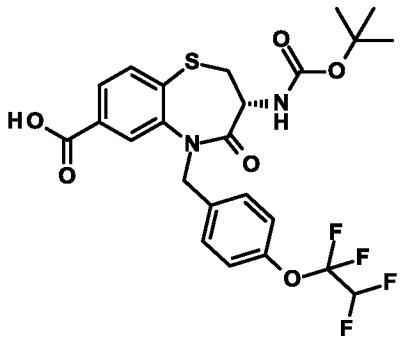
Шаг а) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



К раствору метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат (250 мг, 0,71 ммоль, 1 экв.) (CAS: 2089150-62-7) в ДМСО (3 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензол (300 мг, 0,99 ммоль, 1,4 экв., CAS 67033-41-4), карбонат калия (294,13 мг, 2,13 ммоль, 3 экв.) и йодид калия (58,8 мг, 0,355 ммоль, 0,5 экв.) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. при к.т. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали двумя порциями EtOAc по 100 мл. Объединенные органические слои промывали одной порцией воды объемом 50 мл и одной порцией объемом 50 мл насыщ. NH_4Cl, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в гептане) до

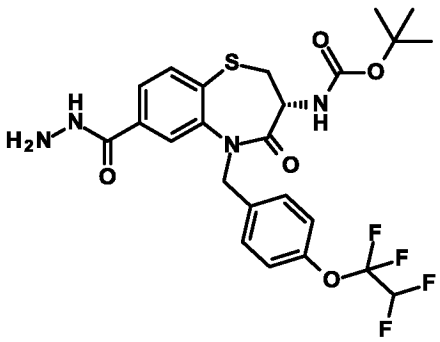
получения указанного в заголовке соединения (394 мг, выход 98%) в виде желтого масла. МС (ЭРИ): 503,2 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг б) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



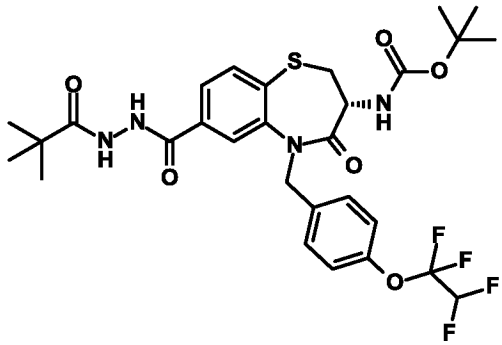
К раствору метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (394 мг, 0,7 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3,5 мл), MeOH (0,58 мл) и воде (0,93 мл) добавляли 1 М гидроксид лития (1М в H_2O) (1,41 мл, 1,41 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при температуре к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли 100 мл EtOAc и однократно промывали 50 мл 1М HCl. Слои разделяли, водный слой экстрагировали двумя порциями EtOAc по 70 мл. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (400 мг, выход 99%) в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 543,2 $[M-H]^-$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



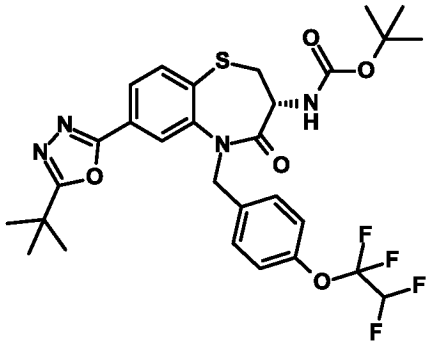
(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновую кислоту (0,4 г, 0,73 ммоль, 1 экв.) растворяли в ТГФ (3,18 мл). Затем КДИ (151 мг, 0,93 ммоль, 1,27 экв.) добавляли одной порцией и полученный светло-желтый раствор перемешивали в течение 90 мин. К этому раствору добавляли смесь гидразингидрата (45,9 мг, 44,5 мкл, 0,918 ммоль, 1,25 экв.) в ТГФ (0,535 мл) и перемешивали в течение 90 мин. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (80 мл) и добавляли 5 мл солевого раствора, что способствует разделению фаз. Слои разделяли, водный слой экстрагировали двумя порциями EtOAc по 100 мл. Объединенные органические слои промывали одной порцией солевого раствора объемом 80 мл, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (422 мг, выход 93%) в виде желтого масла. МС (ЭРИ): 559,2 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



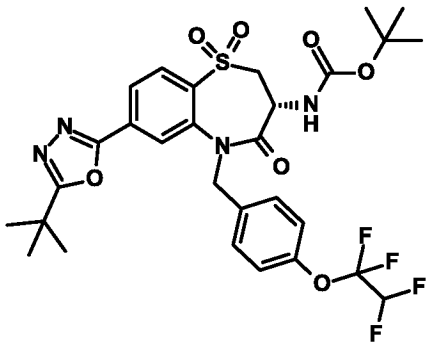
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (200 мг, 0,36 ммоль) и пивалиновой кислоты (36,57 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой 7б и получали результат в виде светло-красной пены (181 мг, 0,28 ммоль, выход 76%). МС (ЭРИ): 543,1 $[M+H\text{-Boc}]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



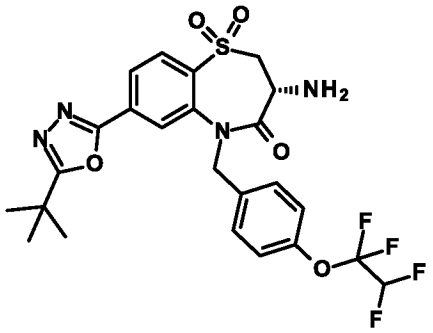
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (181 мг, 0,28 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8a** и получали результат в виде бесцветного масла (170 мг, 0,27 ммоль, выход 97%). МС (ЭРИ): 625,2 $[M+H]^+$.

Шаг е) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (170,0 мг, 0,270 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белой пены (60 мг, 0,09 ммоль, выход 34%). МС (ЭРИ): 657,5 [M+H-изобутен]$^+$.

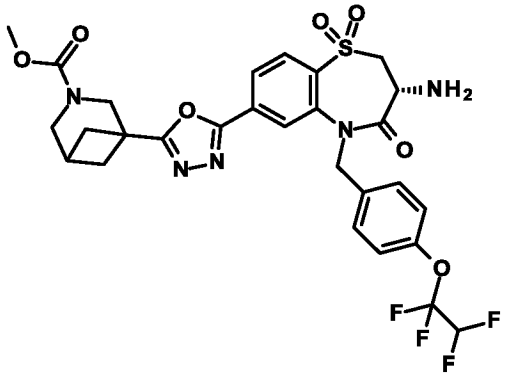
Шаг ж) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



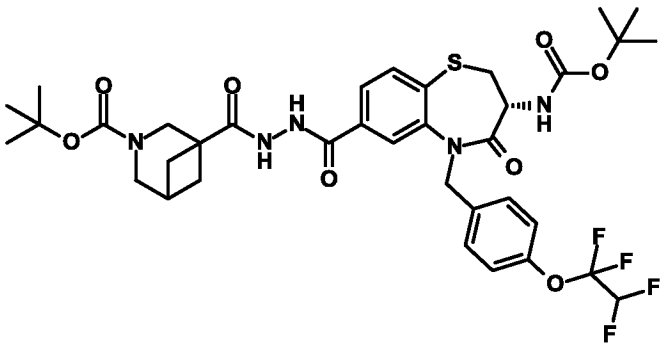
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (75 мг, 0,11 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества (46,5 мг, 0,08 ммоль, выход 73%). МС (ЭРИ): 557,2 $[M+H]^+$.

Пример 443

Метил 1-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат

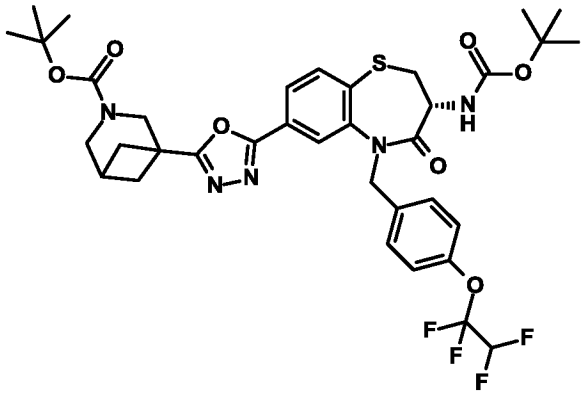


Шаг а) *трет-бутил 1-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (110 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) и 3-трет-бутоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-карбоновой кислоты (55,0 мг, 0,23 ммоль, 1,16 экв.) по аналогии с общей процедурой **7a** и получали результат в виде желтого твердого вещества (120 мг, 0,15 ммоль, выход 78%). МС (ЭРИ): 782,3 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил 1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*

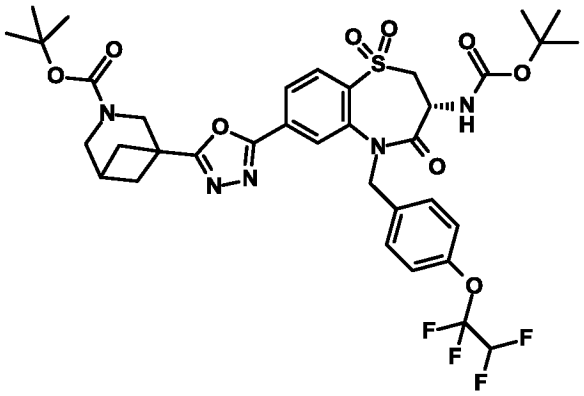


Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил 1-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата

(120 мг, 0,15 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8a** и получали результат в виде белого твердого вещества (85 мг, 0,11 ммоль, выход 73%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 708,2 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

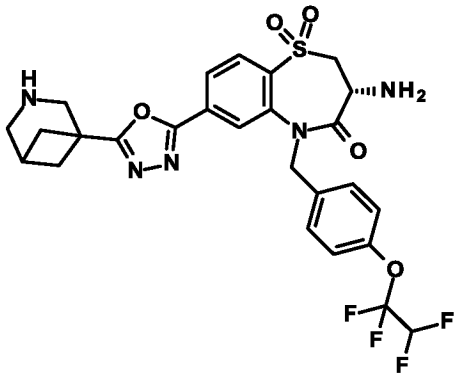
Шаг в) *трет-бутил 1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-*

бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат



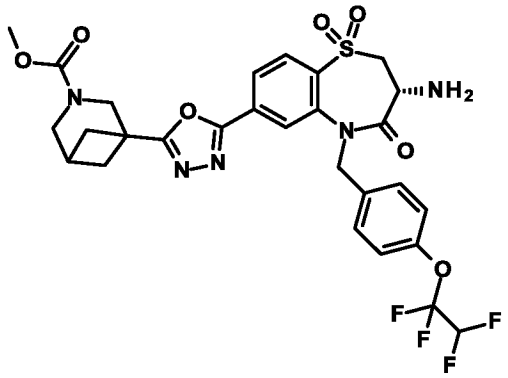
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил 1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (85 мг, 0,11 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (50 мг, выход 57%). МС (ЭРИ): 740,3 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил 1-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (50 мг, 0,07 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества (27 мг, 0,040 ммоль, выход 69%). МС (ЭРИ): 596,2 $[M+H]^+$.

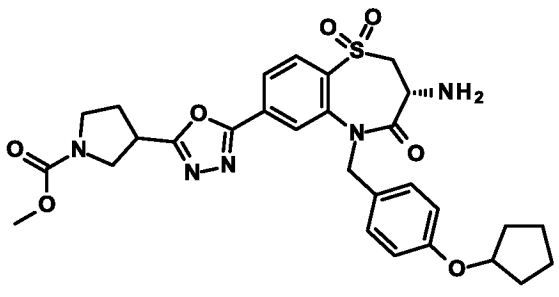
Шаг д) *метил 1-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



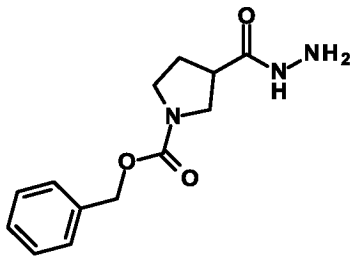
К раствору (3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она (22 мг, 0,03 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли ДИПЭА (17 мг, 0,13 ммоль, 4 экв.) и метилхлороформиат (4 мг, 0,04 ммоль, 1,29 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. и затем концентрировали в вакууме. Оставшееся неочищенное вещество очищали с помощью преп-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (5,5 мг, 0,01 ммоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 654,2 $[M+H]^+$.

Пример 444

метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат

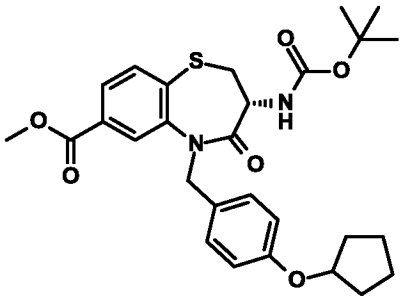


Шаг а) *бензил 3-(гидразинкарбонил)пирролидин-1-карбоксилат*



Этил хлорформиат (87,0 мг, 77,06 мкл, 0,8 ммоль, 1 экв.) добавляли к раствору 1-бензилоксикарбонилпирролидин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 0,8 ммоль, 1 экв.) (CAS 188527-21-1) и NEt_3 (85,2 мг, 117 мкл, 0,84 ммоль, 1,05 экв.) в ТГФ (2 мл) при 0°C и реакцию перемешивали в течение 1 часа. Полученную белую суспензию отфильтровывали и фильтрат непосредственно добавляли к раствору гидразингидрата (123 мг, 120 мкл, 1,6 ммоль, 2 экв.) в MeOH (2 мл) при 0°C. Реакцию нагревали до к.т. и перемешивали в течение 5 ч. Раствор разбавляли EtOAc и промывали один раз водой и один раз солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (138 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 264,2 $[M+H]^+$.

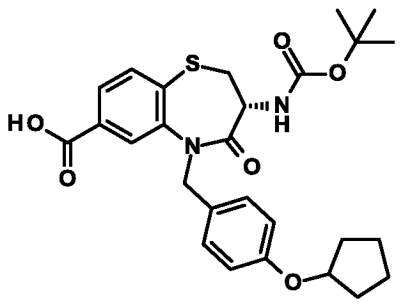
Шаг б) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



К раствору метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (220 мг, 0,624 ммоль, 1 экв.) (CAS: 2089150-62-7) в ДМСО (2 мл) последовательно добавляли 1-(хлорметил)-4-(циклопентокси)бензол (144 мг, 0,687 ммоль, 1,1 экв.), KI (51,81 мг, 0,312 ммоль 0,5 экв.) и K_2CO_3 (258,84 мг, 1,87 ммоль, 3 экв.). Реакцию перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакцию разбавляли EtOAc и промывали один раз водой и один раз солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Оставшийся осадок очищали

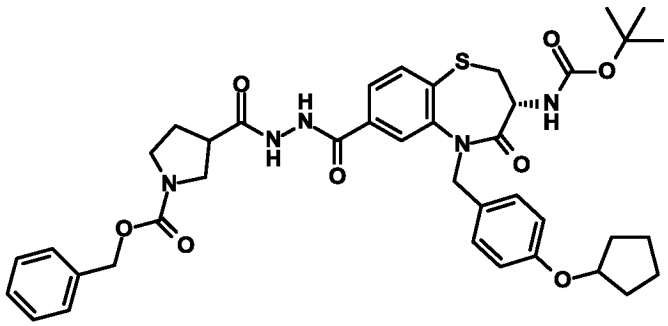
колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (213 мг, выход 62%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 471,3 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг в) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



Моногидрат гидроксида лития (32,58 мг, 0,777 ммоль, 2 экв.) добавляли к желтому раствору метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (213 мг, 0,388 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (1,4 мл), MeOH (0,2 мл) и воде (0,4 мл) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Добавляли 1N водн. HCl до получения белой суспензии и смесь экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (193 мг, выход 93%). МС (ЭРИ): 457,3 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

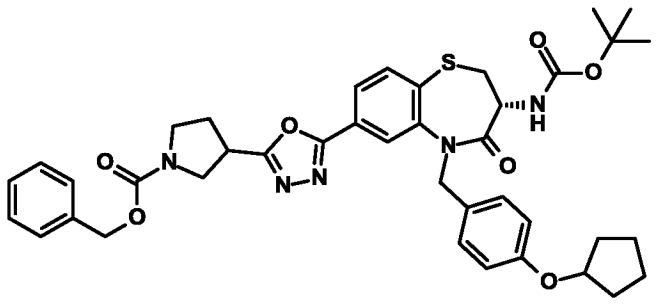
Шаг г) *бензил 3-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]пирролидин-1-карбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили из (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-4-оксо-2,3-дигидро-

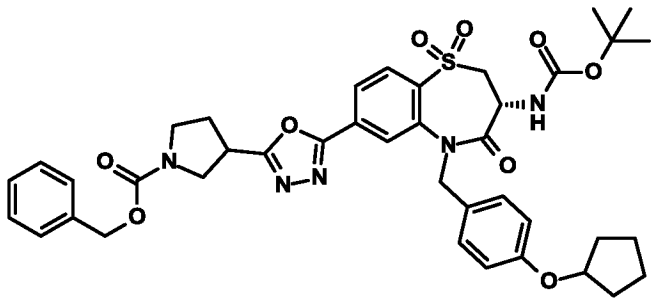
1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (40 мг, 0,075 ммоль, 1 экв.) и бензил 3-(гидразинкарбонил)пирролидин-1-карбоксилата (29,5 мг, 0,11 ммоль, 1,5 экв.) по аналогии с общей процедурой 7б и получали результат в виде белого твердого вещества (35 мг, выход 62%). МС (ЭРИ): 758,5 $[M+H]^+$.

Шаг д) *бензил 3-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат*



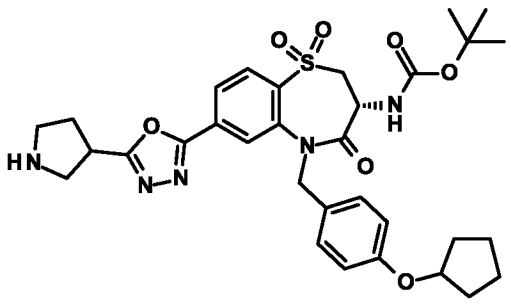
Указанное в заголовке соединение готовили из бензил 3-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (35 мг, 0,046 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8а** и получали результат в виде белого твердого вещества (23 мг, 67%). МС (ЭРИ): 640,4 $[M+H\text{-Boc}]^+$.

Шаг е) *бензил 3-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат*



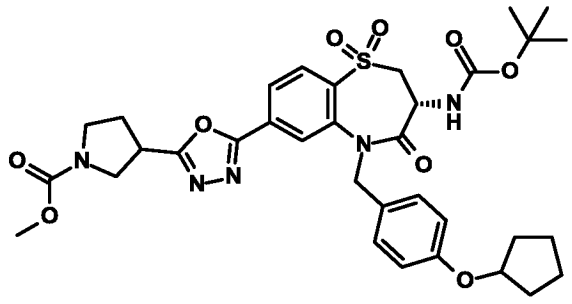
Указанное в заголовке соединение готовили из бензил 3-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (23 мг, 0,031 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (21 мг, 84%). МС (ЭРИ): 672,4 $[M+H\text{-Boc}]^+$.

Шаг ж) *трет-бутил N-[(3R)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1,4-триоксо-7-(5-пирролидин-3-ил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Бензил 3-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат (21 мг, 0,026 ммоль, 1 экв.) суспендировали в MeOH (0,67 мл). В течение 5 мин. через суспензию продували аргон. Pd/C (2,78 мг, 0,003 ммоль, 0,1 экв.) добавляли одной порцией и полученную черную суспензию перемешивали в атмосфере водорода при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целитную пробку. Фильтровальную лепешку тщательно промывали MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (14 мг, 81%). МС (ЭРИ): 638,5 $[M+H]^+$.

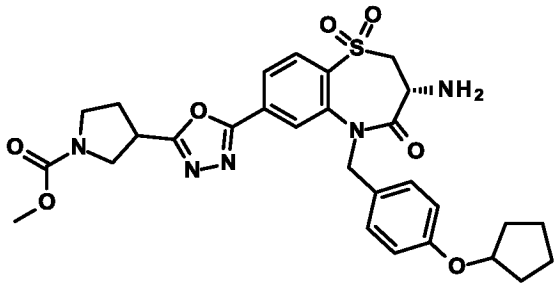
Шаг и) *метил 3-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1,4-триоксо-7-(5-пирролидин-3-ил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (14 мг, 0,021 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,5 мл) добавляли метилхлороформиат (2,19 мг, 1,8 мкл, 0,023 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (6,81 мг, 9,2 мкл, 0,053 ммоль, 2,5 экв.). Реакцию перемешивали при к.т.

в течение 2 ч. Растворитель выпаривали и оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением белого твердого вещества (18 мг), содержащего указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующем шаге без дополнительной очистки. МС (ЭРИ): 596,4 $[M+H\text{-Boc}]^+$.

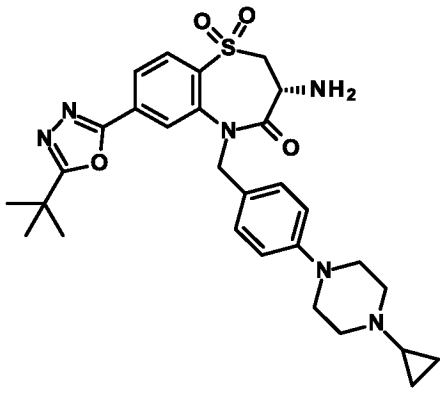
Шаг к) *метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат*



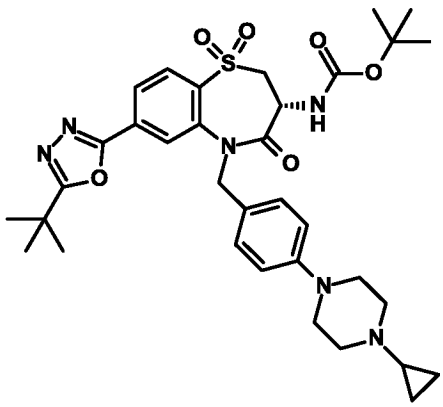
Указанное в заголовке соединение готовили из метил 3-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (18 мг, 0,025 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде грязно-белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли (16 мг, 92%). МС (ЭРИ): 596,5 $[M+H]^+$.

Пример 445

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

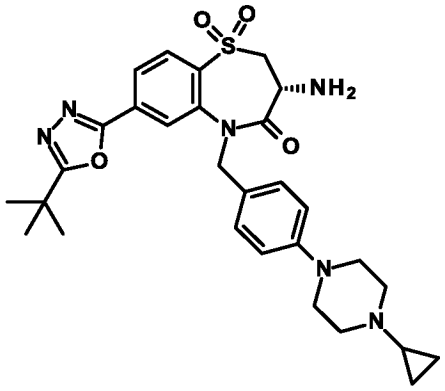


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил]метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



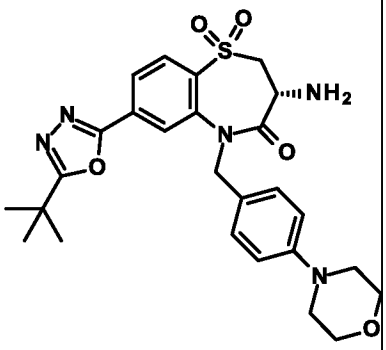
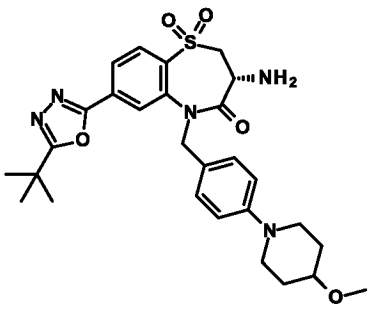
К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,22 ммоль, 1 экв., пример 429, шаг д)) в толуоле (1,5 мл) добавляли [4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил]метанол (61,88 мг, 0,27 ммоль, 1,2 экв., CAS 1303477-83-9), Ph_3P (116,44 мг, 0,440 ммоль, 2 экв.) и ди-трет-бутил азодикарбоксилат (102,22 мг, 0,44 ммоль, 2 экв.). Смесь дегазировали с помощью N_2 и перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакцию разбавляли водой (5 мл) и EtOAc (5 мл). Слои разделяли, водную фазу экстрагировали EtOAc (3x5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-80% EtOAc в ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,08 ммоль, выход 28%) в виде желтого масла. МС (ЭРИ): 665,3 $[M+H]^+$

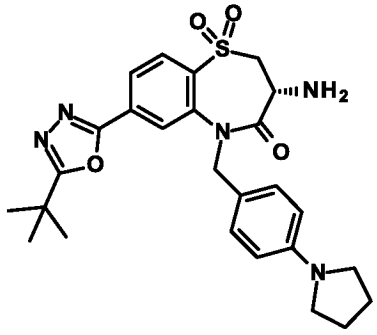
Шаг б) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил]метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50 мг, 0,08 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого порошка (6,5 мг, 0,01 ммоль, выход 15%). МС (ЭРИ): 565,2 $[M+H]^+$

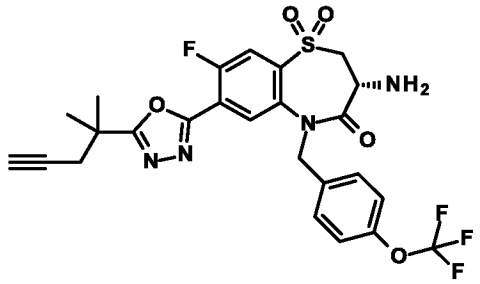
Примеры 446-448 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 445, с использованием соответствующего структурного элемента бензилового спирта.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
446		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-морфолинофенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	4-(4-Морфолинил)бензолметанол (CAS 280556-71-0)	526,1 $[M+H]^+$
447		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(4-метокси-1-пиперидил)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он	4-(4-метокси-1-пиперидинил)бензолметанол (CAS 1096813-20-5)	554,2 $[M+H]^+$

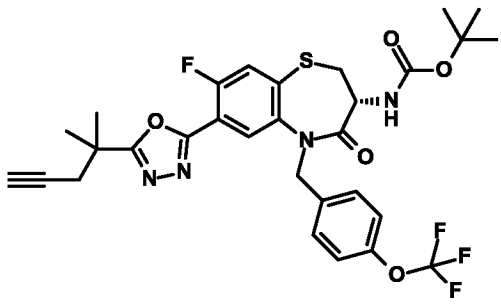
448		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[(4-пирролидин-1-илфенил)метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	4-(1-Пирролидинил)бензолметанол (CAS 676245-12-8)	510,2 $[M+H]^+$

Пример 450

(3R)-3-амино-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

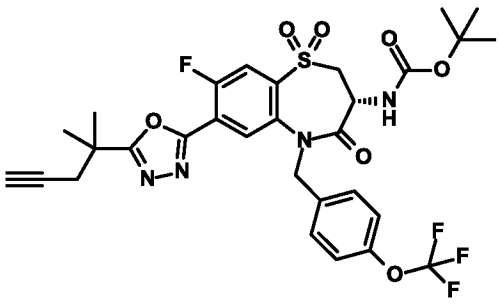


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



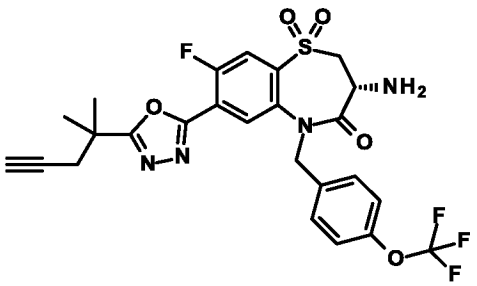
Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **4** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 359, шаг а)) (80 мг, 174 мкмоль) и получали результат (111,9 мг) в виде светло-коричневого вязкого масла. МС (ЭРИ): 635,2 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой **5** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (39,5 мг, 62,2 мкмоль) и получали результат (51 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 611,1 [М-изобутен+Н]$^+$.

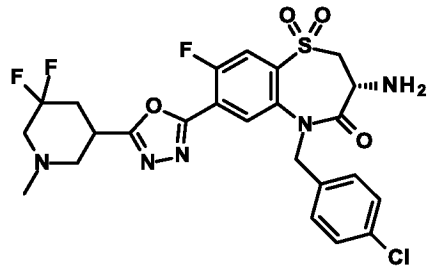
Шаг в) *(3R)-3-амино-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



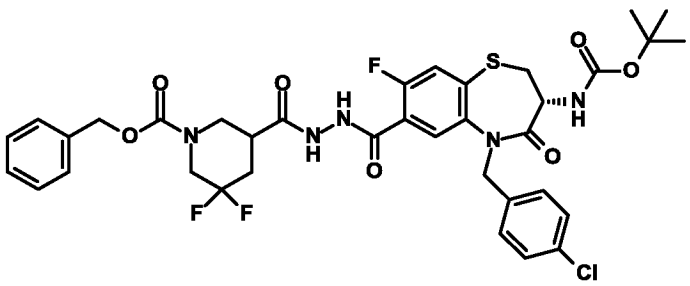
Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (50,0 мг, 75 мкмоль) и получали результат (8,9 мг, 15,68 мкмоль, выход 21%) в виде белого воскоподобного твердого вещества. МС (ЭРИ): 567,2 [М+Н]$^+$.

Пример 451

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

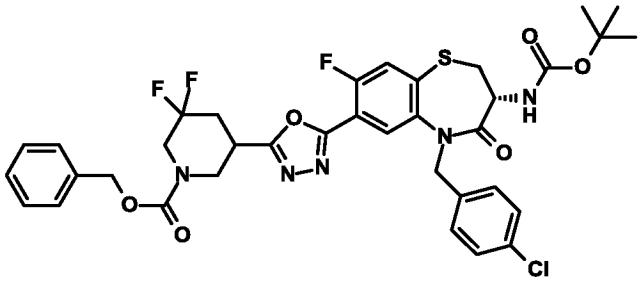


Шаг а) *бензил 5-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



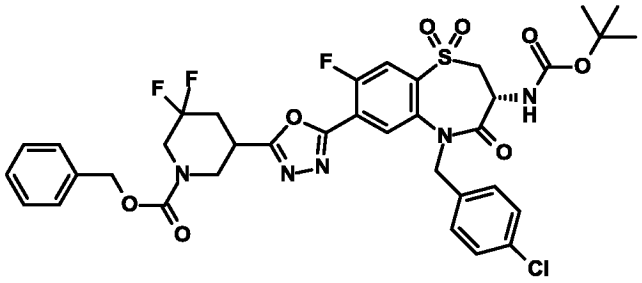
К раствору 1-бензилоксикарбонил-5,5-дифторпиперидин-3-карбоновая кислота (328,0 мг, 1,1 ммоль, 1,21 экв.) в ДМФ (8 мл) добавляли [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилиден]-диметилазаний; гексафторфосфат (519,0 мг, 1,36 ммоль, 1,5 экв.) и ДИПЭА (0,48 мл, 2,75 ммоль, 3,02 экв.) и смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (пример 63, шаг а) (450,0 мг, 0,910 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (2 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Оставшийся осадок очищали с помощью колоночной хроматографии, получая указанное в заголовке соединение (350 мг, 0,450 ммоль, выход 49%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 776,2 $[M+H]^+$.

Шаг б) *бензил 5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



К раствору бензил 3,3-дифтор-5-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли реактив Берджесса (120,0 мг, 0,94 ммоль, 14,54 экв.). Смесь перемешивали при 115°C в течение 12 ч. в атмосфере азота. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии, получая указанное в заголовке соединение (100 мг, 0,130 ммоль) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 758,2 $[M+H]^+$.

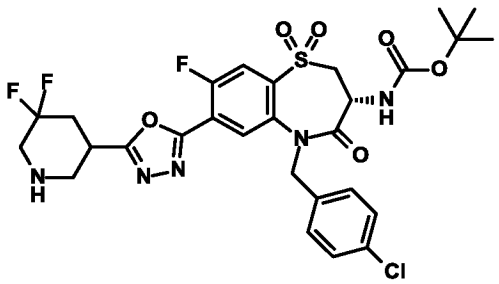
Шаг в) *бензил 5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



К раствору бензил 3,3-дифтор-5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (90,0 мг, 0,120 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли м-CPBA (62,0 мг, 0,360 ммоль, 3,03 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. и затем промывали с помощью водного раствора $NaHCO_3$ и водного раствора Na_2SO_3. Затем смесь экстрагировали

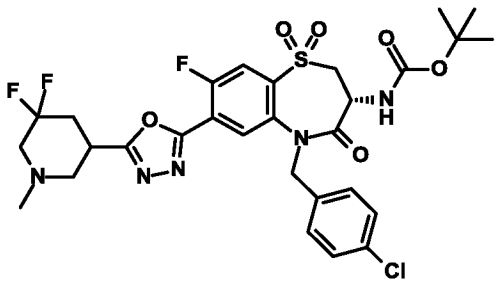
EtOAc, органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (74 мг, 0,090 ммоль, выход 57%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 790,3 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору бензил 3,3-дифтор-5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (55,0 мг, 0,070 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (40,0 мг) и смесь перемешивали при 25°C в течение 25 мин. в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (30 мг, 0,050 ммоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 656,1 $[M+H]^+$.

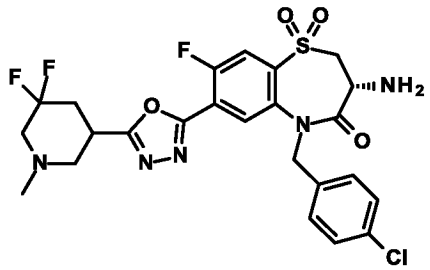
д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (20,0 мг, 0,030 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли формальдегид (33,0 мг, 0,410 ммоль, 13,34 экв.). После этого смесь перемешивали в течение 10 мин. и добавляли триацетоксиборогидрид натрия

(66,0 мг, 0,310 ммоль, 10,21 экв.). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. и затем выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Оставшийся осадок очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (11 мг, 0,020 ммоль, выход 43%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 670,2 $[M+H]^+$.

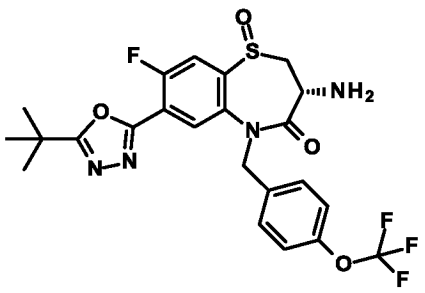
е) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



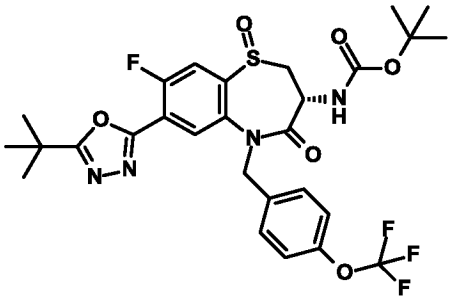
К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (11,0 мг, 0,020 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (2 мл) добавляли HCl в EtOAc (2,0 мл, 8 ммоль, 487,35 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. и затем концентрировали в вакууме. Оставшийся осадок очищали с помощью преп-ВЭЖХ и после лиофилизации получали указанное в заголовке соединение (4,6 мг, 0,010 ммоль, выход 45%) в виде белого твердого вещества, в виде соли муравьиной кислоты. МС (ЭРИ): 570,2 $[M+H]^+$.

Пример 452

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер А)

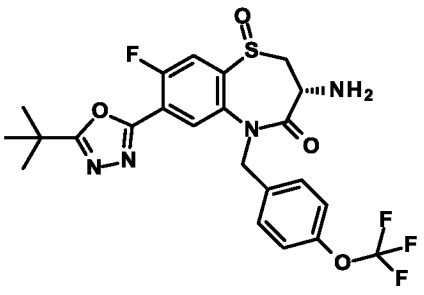


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат эпимер А и эпимер В*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 54, шаг б)) (230,0 мг, 0,380 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли м-CPBA (40,63 мг, 0,190 ммоль, 0,500 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водным раствором Na_2SO_3, водным раствором Na_2CO_3 и ДХМ, промывали с помощью H_2O и солевого раствора, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии, получая указанное в заголовке соединение, эпимер А, (120 мг, 0,190 ммоль, выход 51%) в виде бесцветной резины (МС (ЭРИ): 571,1 $[M-изобутен+H]^+$) и трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (эпимер В) (100 мг, 0,160 ммоль, выход 42%) в виде бесцветной резины. МС (ЭРИ): 571,1 $[M-изобутен+H]^+$.

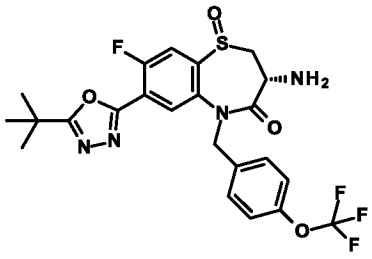
Шаг б) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он (эпимер А)*



Раствор трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ4,5-

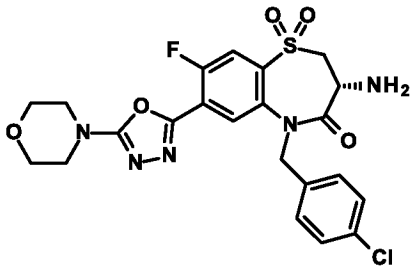
бензотиазепин-3-ил]карбамата (эпимер A) (100,0 мг, 0,160 ммоль, 1 экв.) в HCl/EtOAc (10,0 мл, 40 ммоль, 250,65 экв.) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью преп-ВЭЖХ (HCl). Элюент лиофилизировали, а остаток снова очищали с помощью преп-ВЭЖХ. Элюент лиофилизировали, получая указанное в заголовке соединение (29,6 мг, 0,050 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества, в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 527,0 $[M+H]^+$.

Пример 453 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 452.

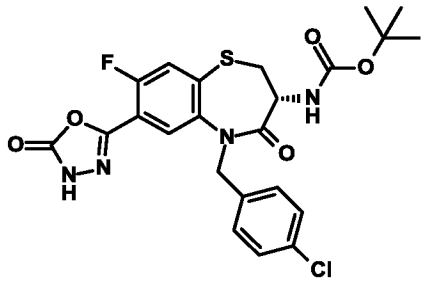
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**МС, ЭРИ: м/з**
453		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер B)	527,1 $[M+H]^+$

Пример 454

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

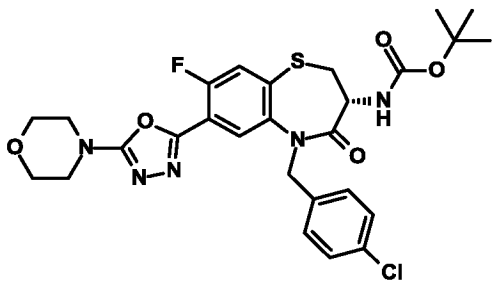


Шаг a) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-(2-оксо-3H-1,3,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил (R)-(5-(4-хлорбензил)-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]тиазепин-3-ил)карбамата (пример 63, шаг а) (462 мг, 0,905 ммоль, 1 экв.) в сухом тетрагидрофуране (9,24 мл) добавляли NEt_3 (97,11 мг, 133 мкл, 0,96 ммоль, 1,06 экв.) и КДИ (155,62 мг, 0,960 ммоль, 1,06 экв.) в атмосфере азота. Светло-желтый перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток собирали в EtOAc, промывали с помощью водного раствора 1N HCl, водного насыщ. раствора $NaHCO_3$ и солевого раствора, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (406 мг, 84%) в виде светло-желтой пены. МС (ЭРИ): 465,2 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

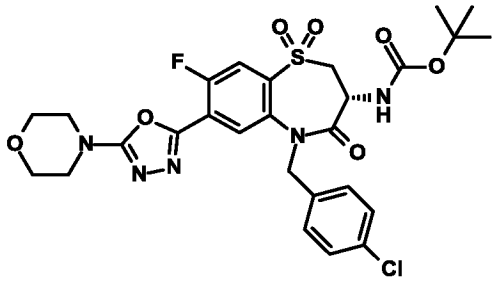
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К бесцветному раствору трет-бутилового эфира N-[(3R)-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-4-кето-7-(2-кето-3H-1,3,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (40 мг, 0,075 ммоль, 1 экв.) в сухом ДМФ (1 мл) добавляли ДИПЭА (19,45 мг, 25,59 мкл, 0,150 ммоль, 2 экв.) и морфолин (13,11 мг, 13,02 мкл, 0,150 ммоль, 2 экв.). После перемешивания в течение 5 мин. добавляли БОФ (36,6 мг, 0,083 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc три

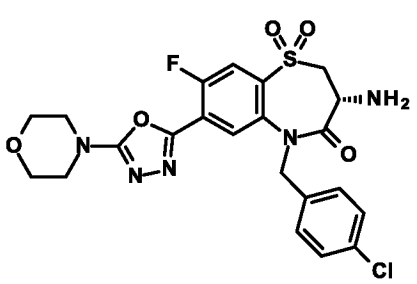
раза. Органические слои объединили, промыли солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде светло-желтого масла. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан:EtOAc 1:0 - 1:1), получая указанное в заголовке соединение (32 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 590,4 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутилового эфира N-[(3R)-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-4-кето-7-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (29 мг, 0,049 ммоль, 1 экв.) в экстрасухом тетрагидрофуране (0,500 мл) добавляли м-CPBA (27,54 мг, 0,123 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли 1N водн. NaOH и смесь экстрагировали с помощью EtOAc три раза. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан:EtOAc 1:0 - 1:1), получая указанное в заголовке соединение (20 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 622,4 $[M+H]^+$.

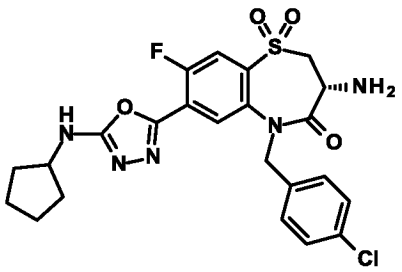
Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



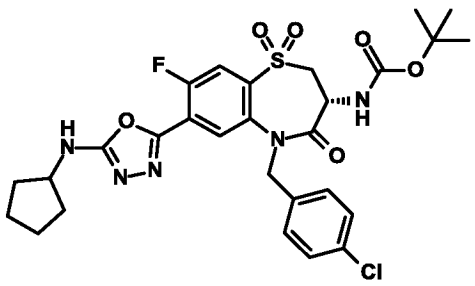
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с методикой **6в** из трет-бутилового эфира N-[(3R)-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-1,1,4-трикето-7-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (17 мг, 0,027 ммоль) с добавлением 4 капель HCl (4M в диоксане) и получали результат в виде белого твердого вещества, в виде соли хлороводородной кислоты и производного HFIP (13,2 мг, 67%). МС (ЭРИ): 522,3 $[M+H]^+$.

Пример 455

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклопентиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он



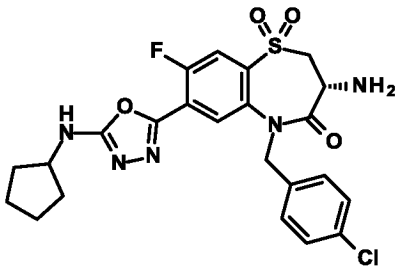
Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклопентиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К бесцветному раствору трет-бутилового эфира N-[(3R)-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-1,1,4-трикето-7-(2-кето-3H-1,3,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (пример 454, шаг а)) (50 мг, 0,081 ммоль, 1 экв.) в сухом ДМФ (0,909 мл) добавляли ДИПЭА (21,04 мг, 28,43 мкл, 0,163 ммоль, 2 экв.) и циклопентиламин (13,86 мг, 16,58 мкл, 0,163 ммоль, 2 экв.). Затем добавляли БОФ (39,58 мг, 0,090 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и трижды экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в

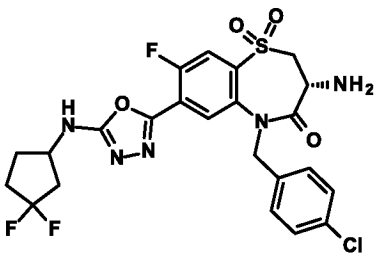
вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (24,5 мг, 46%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ЭРИ): 620,4 $[M+H]^+$.

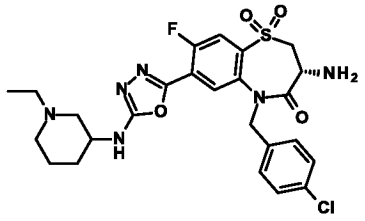
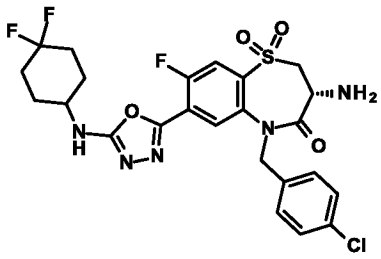
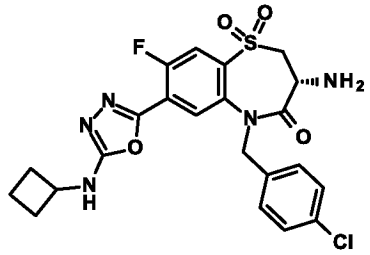
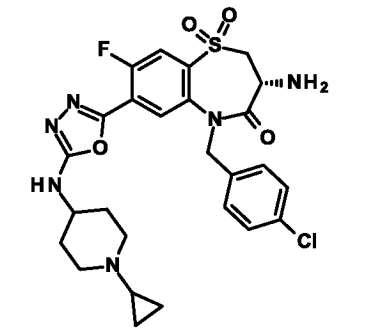
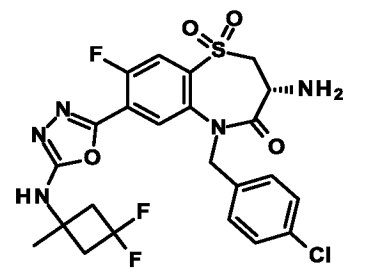
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклопентиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*

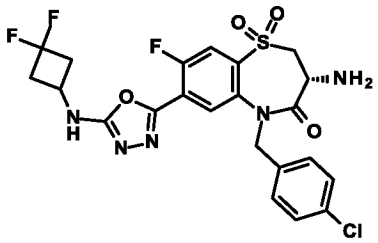
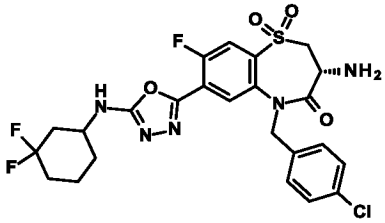
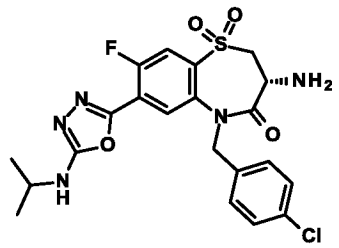
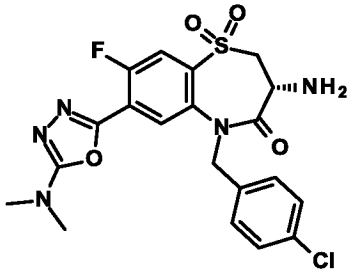
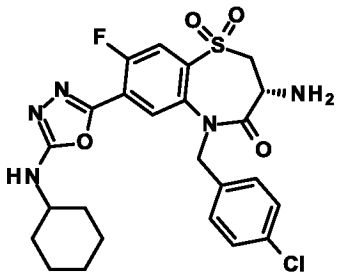


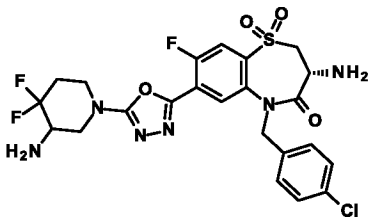
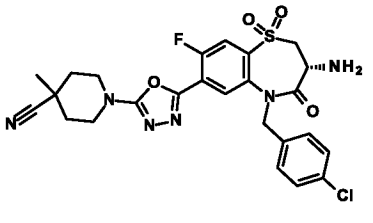
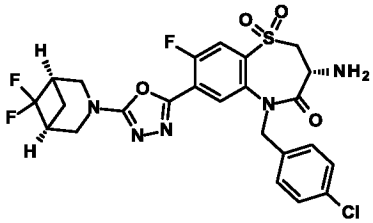
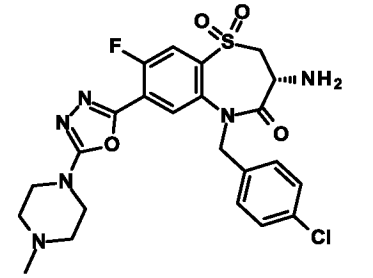
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с методикой **6в** из трет-бутилового эфира N-[(3R)-5-(4-хлорбензил)-7-[5-(циклопентиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-трикето-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (20,19 мг, 0,031 ммоль) с добавлением 4 капель HCl (4М в диоксане) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества, в виде соли хлороводородной кислоты (16,9 мг, 97%). МС (ЭРИ): 520,3 $[M+H]^+$.

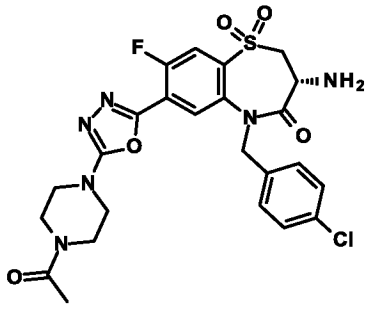
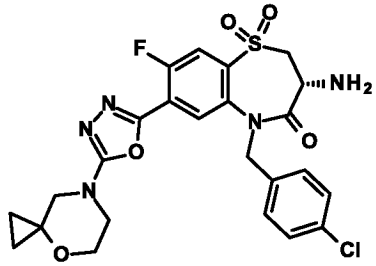
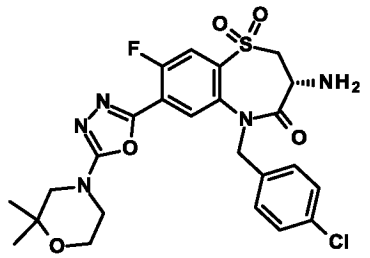
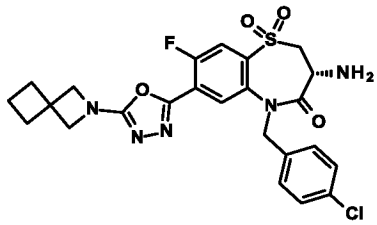
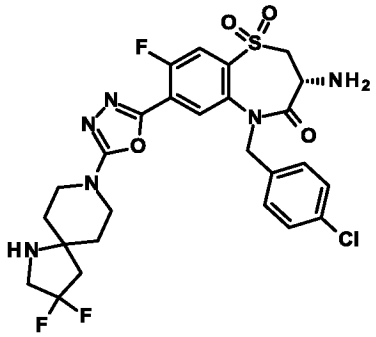
Примеры 456-482 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 455, с использованием соответствующего аминного структурного элемента:

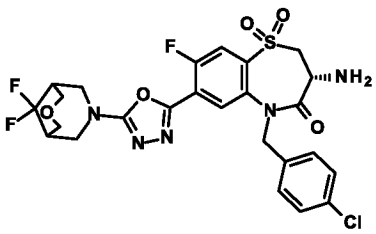
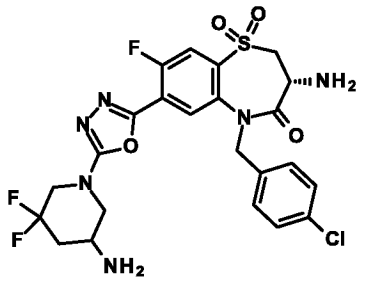
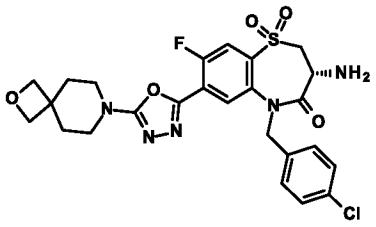
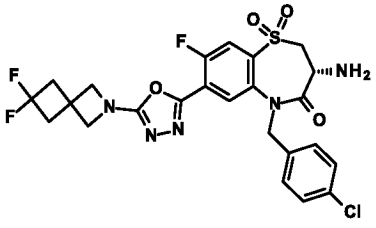
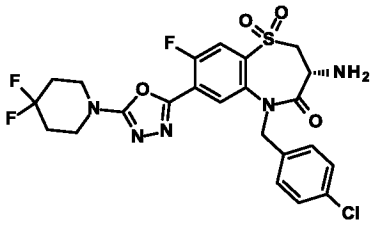
Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Струк-турный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
456		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклопентил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	3,3-дифторциклопентан-1-амин (CAS 939525-61-8)	556,2 $[M+H]^+$

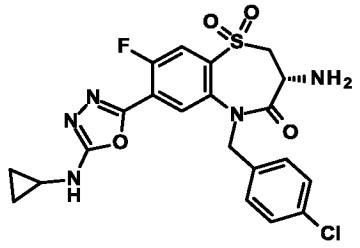
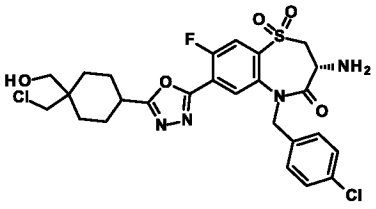
457		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1-этил-3-пиперидил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	(1-этил-3-пиперидил)амин (CAS 6789-94-2)	663,5 [M+H]$^+$
458		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	(4,4-Дифторциклогексил)амин гидрохлорид (CAS 675112-70-6)	570,2 [M+H]$^+$
459		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклобутиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	Циклобутиламин (CAS 2516-34-9)	506,2 [M+H]$^+$
460		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1-циклопропил-4-пиперидил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	(1-циклопропил-4-пиперидил)амин (CAS 62813-02-9)	573,3 [M-H]$^-$
461		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амин;гидрохлорид (CAS 1408076-03-8)	556,2 [M+H]$^+$

462		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	(3,3-дифторциклобутил)амин;гидрохлорид (CAS 637031-93-7)	542,2 [M+H]$^+$
463		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклогексил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	(3,3-дифторциклогексил)амин;гидрохлорид (CAS 921602-77-9)	542,2 [M+H]$^+$
464		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(изопропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-азаспиро[3.3]гептан (CAS 665-04-3)	556,3 [M+H]$^+$
465		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(диметиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	Диметиламина гидрохлорид (CAS 506-59-2)	542,2 [M+H]$^+$
466		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклогексиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (**)	Циклогексиламин (CAS 108-91-8)	534,3 [M+H]$^+$

467		(3R)-3-амино-7-[5-(3-амино-4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	Трет-бутиловый эфир N-(4,4-дифтор-3-пиперидил)карбаминовой кислоты (CAS 1052713-53-7)	571,3 [M+H]$^+$
468		4-метил-1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-4-карбонитрил (*)	4-Метилизонипекотонитрила гидрохлорид (CAS 948894-26-6)	559,2 [M+H]$^+$
469		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[(1R,5S)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	(1R,5S)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан гидрохлорид (CAS 1788054-81-8)	568,2 [M+H]$^+$
470		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-Метилпиперазин (CAS 109-01-3)	268,5 [M+H]$^{2+}$

471		(3R)-7-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-Ацетилпиперазин (CAS 13889-98-0)	563,3 [M+H]$^+$
472		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	4-Окса-7-азаспиро[2.5]октан (CAS 220291-92-9)	548,3 [M+H]$^+$
473		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2,2-диметилморфолин (CAS 147688-58-2)	550,3 [M+H]$^+$
474		3R)-3-амино-7-[5-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-азаспиро[3.3]гептан (CAS 665-04-3)	532,3 [M+H]$^+$
475		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифтор-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он;гидрохлорид (*)	3,3-Дифтор-1,8-диазаспиро[4.5]декан дигидрохлорид (CAS 1895392-87-6)	611,3 [M+H]$^+$

476		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(9,9-дифтор-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	9,9-дифтор-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан гидрохлорид (CAS 1783765-41-2)	598,3 [M+H]$^+$
477		(3R)-3-амино-7-[5-(5-амино-3,3-дифтор-1-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	Трет-бутиловый эфир N-(5,5-дифтор-3-пиперидил)карбаминовой кислоты (CAS 1303973-94-5)	571,3 [M+H]$^+$
478		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан (CAS 241820-91-7)	562,2 [M+H]$^+$
479		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6,6-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (***)	6,6-Дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан;2,2,2-трифторуксусная кислота (CAS 1427367-47-2)	568,3 [M+H]$^+$
480		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (***)	4,4-Дифторпиперидин (CAS 21987-29-1)	556,3 [M+H]$^+$

481		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклопропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (***)	Циклопропиламин (CAS 765-30-0)	492,3 [M+H]$^+$
482		(3R)-3-амино-7-[5-[4-(хлорметил)-4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан (CAS 241820-91-7)	598,1 [M+H]$^+$

* в виде гидрохлоридной соли

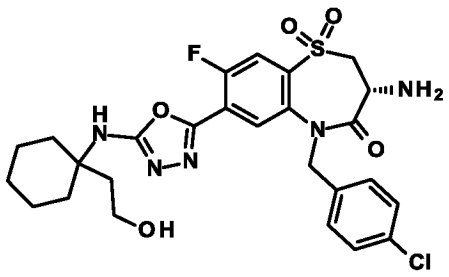
** в виде производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

*** в виде гидрохлоридной соли и производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

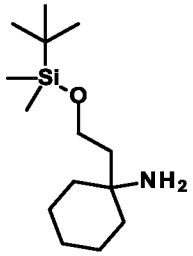
**** в виде соли муравьиной кислоты

Пример 483

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[[1-(2-гидроксиэтил)циклогексил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

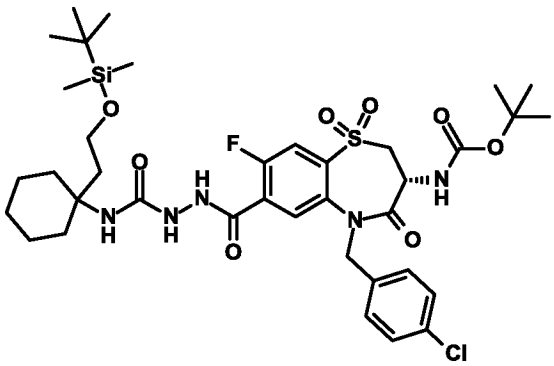


Шаг а) *1-[2-[трет-бутил (диметил) силил]оксиэтил]циклогексанамин*



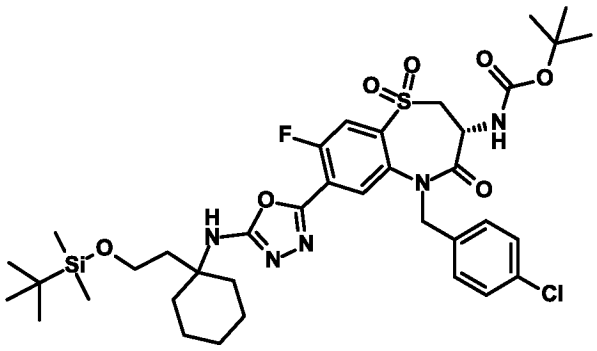
К раствору 2-(1-аминоциклогексил) этанола (CAS 24682-53-9) (50 мг, 0,349 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3,49 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилила хлорид (68,4 мг, 0,454 ммоль, 1,3 экв.) и имидазол (59,41 мг, 0,873 ммоль, 2,5 экв.). Светло-желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 1 д. К реакционной смеси добавили воду и EtAOc. Слои разделяли, органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EtOAc в гептане, 0-100%) до получения указанного в заголовке соединения (52,3 мг, 58%) в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 258,4 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-[[[1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]циклогексил]карбамоиламино]карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



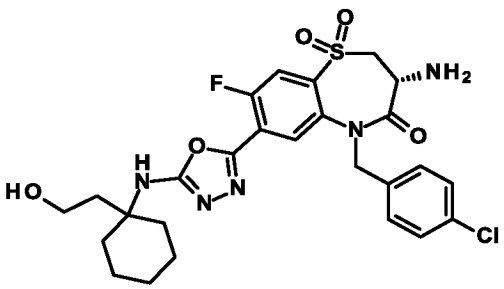
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (20 мг, 0,038 ммоль) по аналогии с общей процедурой 15 и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (29,6 мг, выход 96%). МС (ЭРИ): 808,6 $[M-H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[[1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]циклогексил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[[[1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]циклогексил]карбамоиламино]карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (29,6 мг, 0,037 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8б** и получали результат в виде белого твердого вещества (17,4 мг, выход 60%). МС (ЭРИ) 792,6 $[M+H]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[[1-(2-гидроксиэтил)циклогексил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*

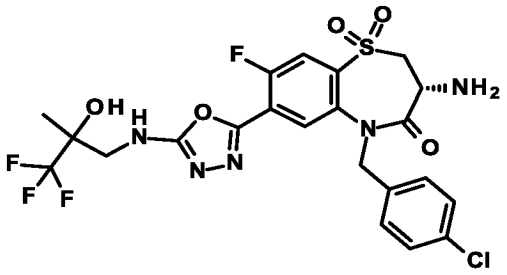


Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил ацетат-(3R)-3-амино-7-[5-[[1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]циклогексил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она

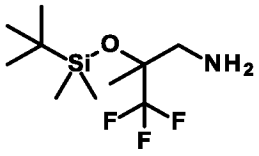
(17,4 мг, 0,022 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (12,3 мг, выход 90%), в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 576,3 $[M-H]^-$.

Пример 484

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[[(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

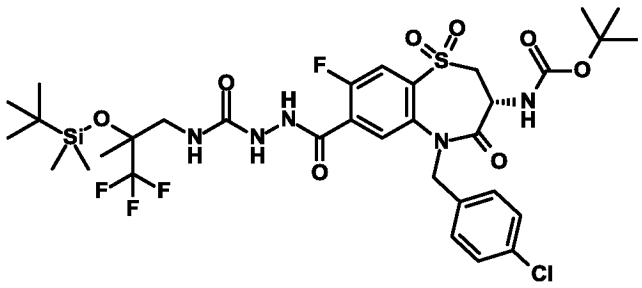


Шаг а) *2-[трет-бутил (диметил) силил]окси-3,3,3-трифтор-2-метил-propan-1-амин*



Указанное в заголовке соединение готовили из 3-амино-1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ола (CAS 354-68-7) (50 мг, 0,349 ммоль) по аналогии с примером 483, шагом а) и получали результат в виде светло-желтой жидкости (67,9 мг, выход 76%). МС (ЭРИ): 258,2 $[M+H]^+$

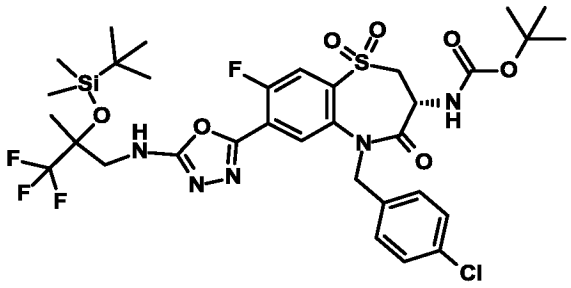
Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-[[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3,3-трифтор-2-метилпропил]карбамоиламино]карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ⁶-бензотиапин-3-ил]карбамата (20 мг, 0,038 ммоль) по аналогии с общей

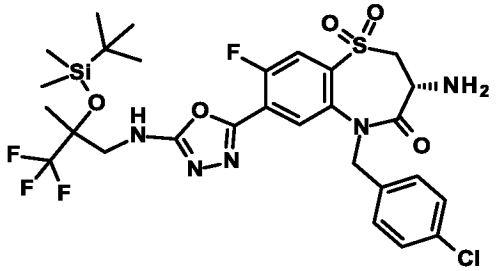
процедурой 15 и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (33,7 мг, выход 93%). МС (ЭРИ): 808,5 $[M-H]^-$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3,3-трифтор-2-метилпропил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



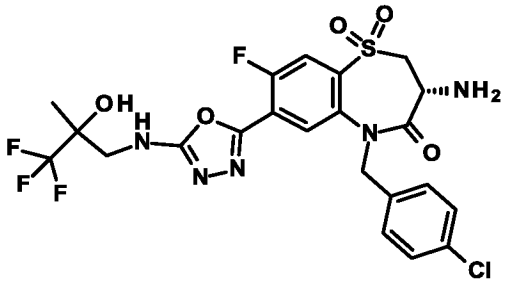
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3,3-трифтор-2-метилпропил]карбамоиламино]карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ⁶-бензотиапин-3-ил]карбамата (31,1 мг, 0,033 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8б** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (10,7 мг, выход 41%). МС (ЭРИ): 792,5 $[M+H]^+$.

Шаг г) *(3R)-3-амино-7-[5-[[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3,3-трифтор-2-метилпропил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3,3-трифтор-2-метилпропил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-3,5-дигидро-2H-1λ⁶-бензотиапин-3-ил]карбамата (10,7 мг, 0,014 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде грязно-белого твердого вещества (10,0 мг, выход 99%). МС (ЭРИ): 690,4 $[M-H]^-$.

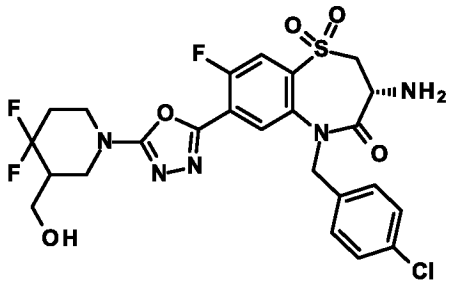
Шаг д) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[[(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



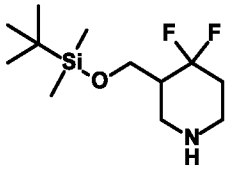
К бесцветному раствору (3R)-3-амино-7-[5-[[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3,3,3-трифтор-2-метилпропил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-3,5-дигидро-2H-1λ⁶-бензотиапин-4-она (10 мг, 0,014 ммоль) в сухом ТГФ (0,144 мл) медленно добавляли ТБАФ (1М в ТГФ) (17,34 мкл,0,017 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали 1N HCL и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под избыточным давлением с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (8 мг, выход 96%). МС (ЭРИ): 578,3 $[M+H]^+$.

Пример 485

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил) метил]-7-[5-[4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

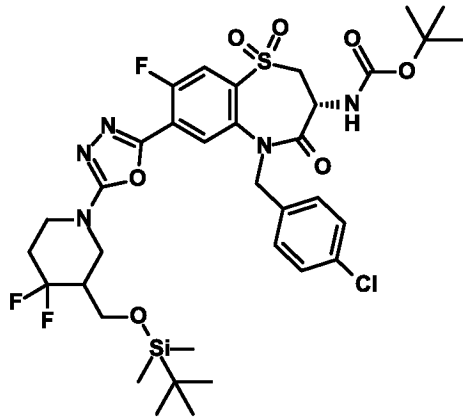


Шаг а) *трет-бутил-[(4,4-дифтор-3-пиперидил)метокси]-диметил-силан*



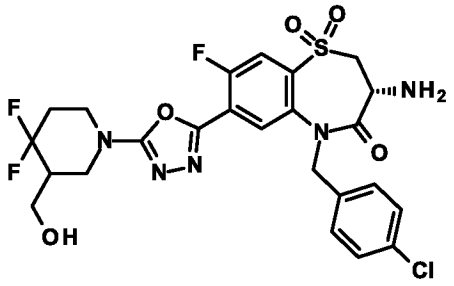
К суспензии NaH (52,93 мг, 1,32 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2,83 мл) в атмосфере Ar при 5°C добавляли (4,4-дифтор-3-пиперидил)метанол (CAS 1331823-62-1) (200 мг, 1,32 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Затем по каплям при 0°C добавляли раствор TBDMS-Cl (199,43 мг, 1,32 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (0,472 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили 10 мл MeOH и концентрировали. Добавляли гептан и смесь промывали водой, солевым раствором, сушили над MgSO4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (335 мг, выход 86%) в виде бесцветного масла. МС (ЭРИ): 266,2 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4,4-дифтор-1-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-(2-оксо-3H-1,3,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (30 мг, 0,054 ммоль) по аналогии с примером 455, шагом а) и получали результат в виде белого твердого вещества (30 мг, выход 69%). МС (ЭРИ) 800,5 $[M+H]^+$.

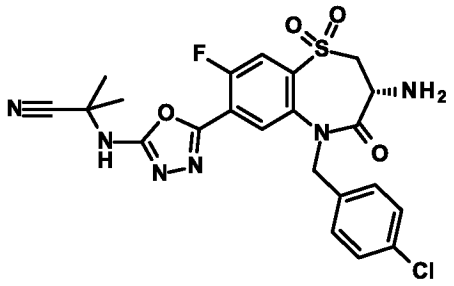
Шаг в) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил) метил]-7-[5-[4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



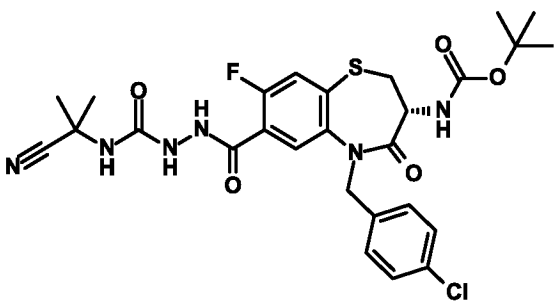
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-[3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-4,4-дифтор-1-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (30 мг, 0,037 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества (15 мг, выход 68%). МС (ЭРИ): 586,2 $[M+H]^+$.

Пример 486

2-метил-2-[[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]амино]пропаннитрил

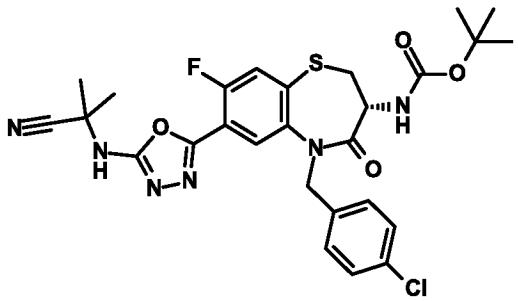


Шаг а*) трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[(1-циано-1-метилэтил)карбамоиламино]карбамоил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



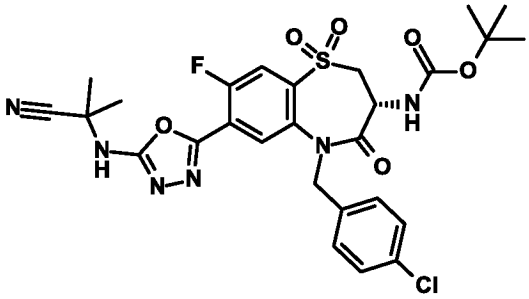
Трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (100 мг, 0,202 ммоль, пример 63, шаг а) перемешивали в ТГФ (1 мл) при к.т. Добавляли с помощью шприца 2-изоцианато-2-метилпропметилпропаннитрил (CAS 52161-43-0) (22,25 мг, 0,202 ммоль) как раствор в ТГФ (1 мл) и перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Затем добавляли раствор 2-изоцианато-2-метилпропметилпропаннитрила (4,45 мг, 0,040 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Реакцию концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) до получения указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 605,3 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1-циано-1-метилэтил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



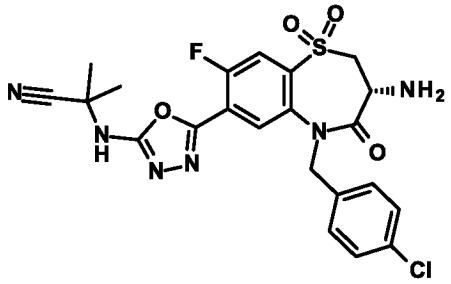
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[(1-циано-1-метилэтил)карбамоиламино]карбамоил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (110 мг, 0,182 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8a** и получали результат в виде бесцветного масла (30,5 мг, выход 27%). МС (ЭРИ): 587,3 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1-циано-1-метилэтил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1-циано-1-метилэтил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (30,5 мг, 0,052 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (21 мг, выход 65%). МС (ЭРИ): 563,2 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

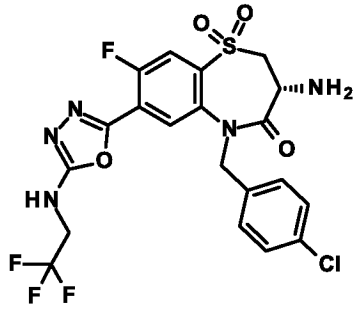
Шаг г) *2-метил-2-[[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]амино]пропаннитрил*



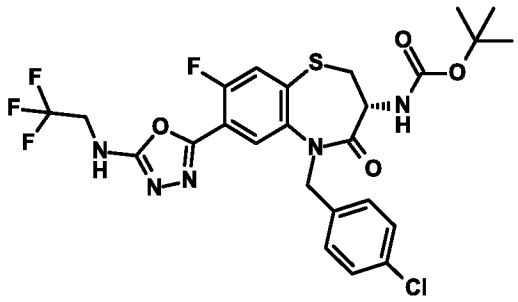
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1-циано-1-метилэтил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (21 мг, 0,034 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества (18,2 мг, выход 97%), в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 519,3 $[M+H]^+$.

Пример 487

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

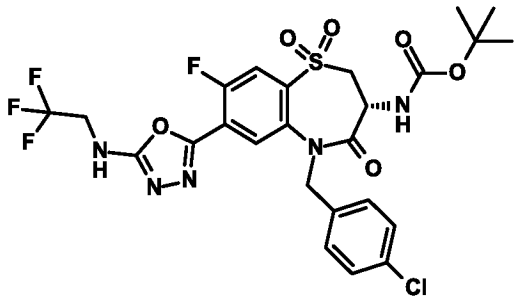


Шаг а*) трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



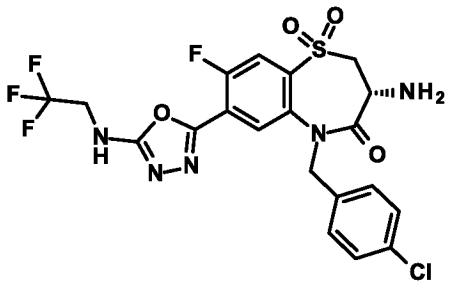
К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 63, шаг а)) (50 мг, 0,098 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (0,653 мл) добавляли NEt_3 (29,75 мг, 40,97 мкл, 0,294 ммоль, 3 экв.) и 1,1,1-трифтор-2-изоцианатоэтан (CAS 371-92-6) (14,7 мг, 10,6 мкл, 0,118 ммоль, 1,2 экв.). Раствор перемешивали при к.т. в течение 2 часов. К этому раствору одной порцией добавляли п-толуолсульфонила хлорид (56,04 мг, 0,294 ммоль, 3 экв.) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и оставшееся неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (41 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 546,1 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



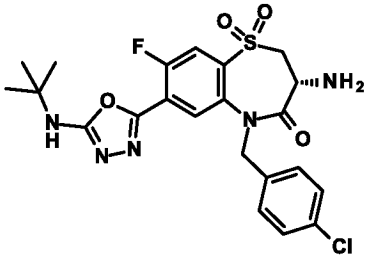
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (38 мг, 0,057 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (26 мг, выход 72%). МС (ЭРИ): 578,1 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг в) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (25 мг, 0,039 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества (21 мг, выход 90%), в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 534,1 $[M+H]^+$.

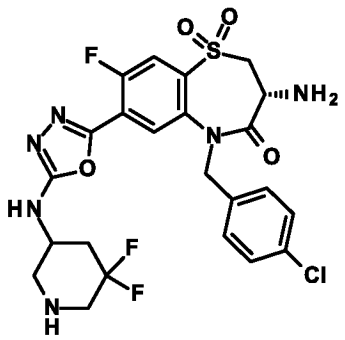
Пример 488 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 487 использованием соответствующего структурного элемента изоцианата.

Пр.	Структура	Систематическое название	Структурный элемент	МС, ЭРИ: м/з
488		(3R)-3-амино-7-[5-(трет-бутиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	2-Изоцианато-2-метилпропан (CAS 1609-86-5)	508,3 $[M+H]^+$

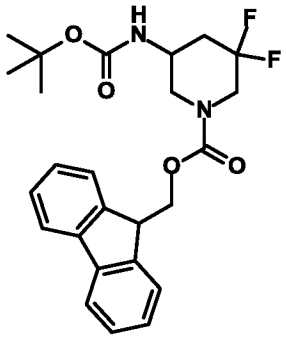
* в виде гидрохлоридной соли

Пример 489

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(5,5-дифтор-3-пиперидил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он



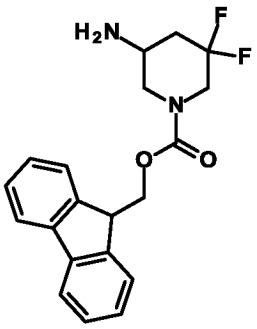
Шаг а) *9H-флуорен-9-илметил 5-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



К раствору трет-бутил N-(5,5-дифтор-3-пиперидил)карбамата (500 мг, 2,01 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавляли ДИПЭА (259 мг, 351 мкл, 2,01 ммоль, 1 экв.) и 9H-флуорен-9-илметил карбонохлоридат (520 мг, 2,01 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали до к.т. и оставляли на ночь. Реакционную

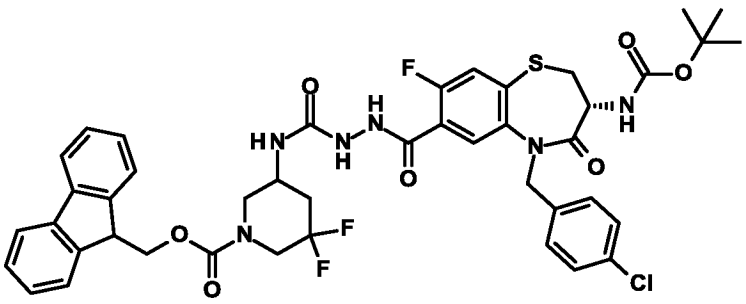
смесь разделяли между EtOAc и 0,5M NaOH. Слои разделяли и органический слой промывали с помощью 1M HCl и солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Оставшийся неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) до получения указанного в заголовке соединения (806 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 359,2 ([M-изобутен-CO_2+H]$^+$.

Шаг б) *9H-флуорен-9-илметил 5-амино-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили из 9H-флуорен-9-илметил 5-(трет-бутоксикарбониламино)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (672,6 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **6a** и получали результат в виде белого твердого вещества (814 мг, 100%), в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 359,4 [M+H]$^+$.

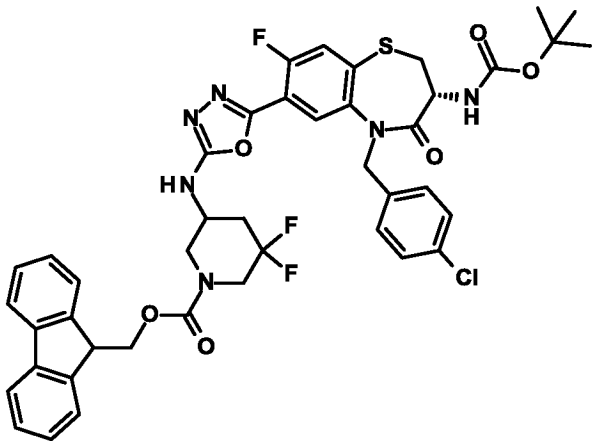
Шаг в) *9H-флуорен-9-илметил 3,3-дифтор-5-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоиламино]пиперидин-1-карбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (218 мг, 0,354 ммоль, пример 63, шаг а)) и 9H-флуорен-9-илметил 5-амино-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,443

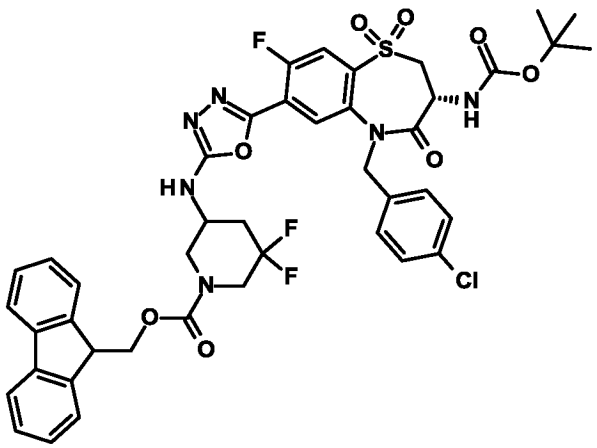
ммоль) по аналогии с общей процедурой 15 и получали результат в виде белого твердого вещества (194 мг, выход 38%). МС (ЭРИ): 877,2 $[M-H]^-$.

Шаг в) *9H-флуорен-9-илметил 3,3-дифтор-5-[[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат*



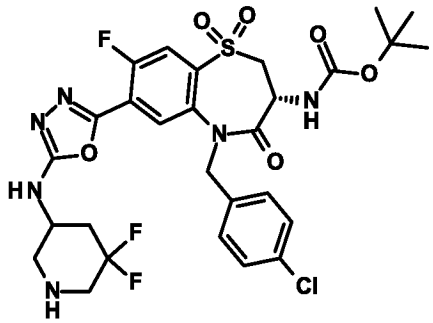
Указанное в заголовке соединение готовили из 9H-флуорен-9-илметил 3,3-дифтор-5-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоиламино]пиперидин-1-карбоксилата (244 мг, 0,208 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8б** и получали результат в виде белого твердого вещества (156 мг, выход 78%). МС (ЭРИ) 861,4 $[M+H]^+$.

Шаг г) *9H-флуорен-9-илметил 3,3-дифтор-5-[[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат*



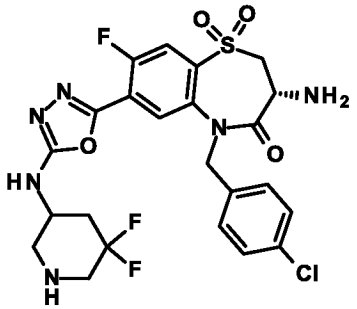
Указанное в заголовке соединение готовили из 9H-флуорен-9-илметил 3,3-дифтор-5-[[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (156 мг, 0,163 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (127 мг, выход 83%). МС (ЭРИ): 893,4 $[M+H]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(5,5-дифтор-3-пиперидил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору 9H-флуорен-9-илметил 3,3-дифтор-5-[[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилату (127 мг, 0,135 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли 4-метилпиперидин (107,15 мг, 127,86 мкл, 1,08 ммоль, 8 экв.) при к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. $NaHCO_3$. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (34,5 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ) 671,4 $[M+H]^+$.

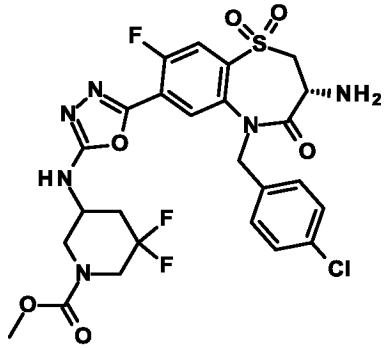
Шаг е) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(5,5-дифтор-3-пиперидил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



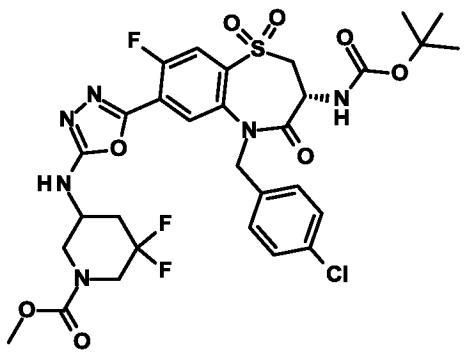
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(5,5-дифтор-3-пиперидил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (10 мг, 0,015 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества (7,6 мг, выход 78%), в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 569,2 $[M-H]^-$.

Пример 490

метил 3,3-дифтор-5-[[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

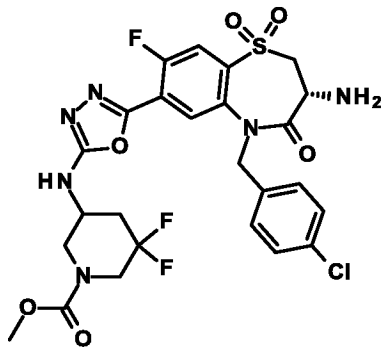


Шаг а) *метил 3,3-дифтор-5-[[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(5,5-дифтор-3-пиперидил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 489, шаг д) (22,5 мг, 0,032 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,652 мл) добавляли ДИПЭА (10,29 мг, 13,91 мкл, 0,080 ммоль, 2,5 экв.) и метилхлороформиат (3,31 мг, 2,71 мкл, 0,035 ммоль, 1,1 экв.) при к.т. И реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакцию концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-3% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (15,7 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ) 729,3 $[M+H]^+$.

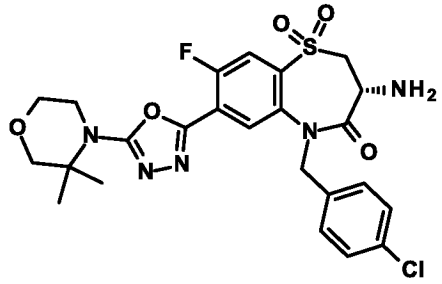
Шаг б) *метил 3,3-дифтор-5-[[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат*



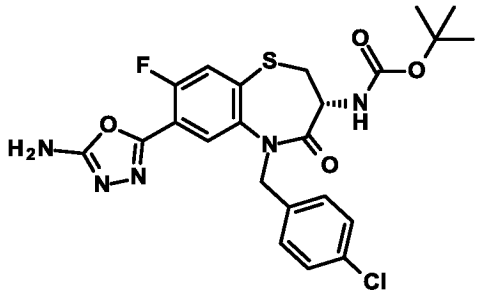
Указанное в заголовке соединение готовили из метил 3,3-дифтор-5-[[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (15,7 мг, 0,022 ммоль, 1экв.) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества (8,4 мг, выход 58%), в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 630,0 $[M+H]^+$.

Пример 491

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

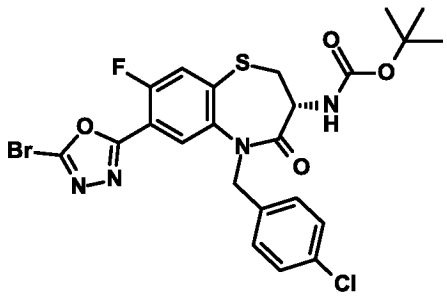


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



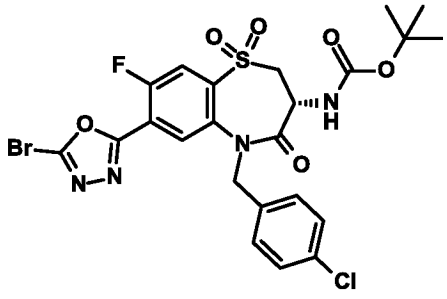
Трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (250 мг, 0,505 ммоль, 1 экв.) перемешивали с бикарбонатом натрия (127 мг, 1,52 ммоль, 3 экв.) и бромистым цианогеном (CAS 506-68-3) (160 мг, 1,52 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (5 мл) при к.т. в течение 45 мин. Воду добавляли смесь экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (283 мг, выход 99%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 520,2 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



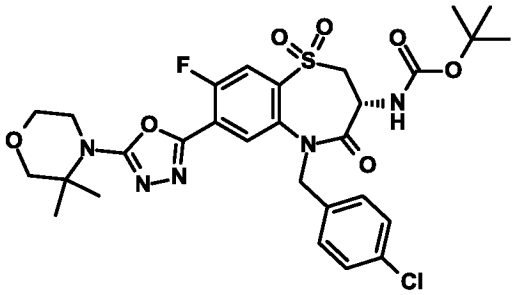
трет-бутил N-[(3R)-7-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (282 мг, 0,542 ммоль, 1 экв.) растворяли в ацетонитриле (2,5 мл) и при к.т. добавляли $CuBr_2$ (127,19 мг, 0,569 ммоль, 1,05 экв.). К полученной зеленой смеси одной порцией добавляли изопентилнитрит (CAS 110-46-3) (127,07 мг, 146,05 ммоль, 2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакцию концентрировали и оставшееся неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-80% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 19%) в виде бесцветного масла. МС (ЭРИ): 529,5 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



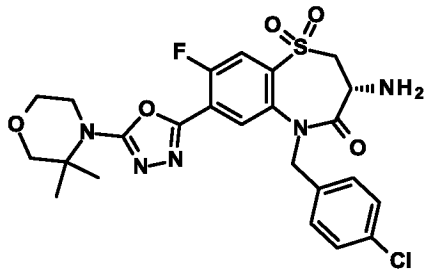
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (30 мг, 0,051 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (22 мг, выход 67%). МС (ЭРИ): 615,2 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Трет-бутил N-[(3R)-7-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (22 мг, 0,036 ммоль, 1 экв.) перемешивали с 3,3-диметилморфолином (4,94 мг, 5,28 мкл, 0,043 ммоль, 1,2 экв.) и карбонатом натрия (3,79 мг, 0,036 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (100 мкл) при к.т. в течение ночи. Неочищенный материал концентрировали и оставшееся неочищенное вещество непосредственно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (12,5 мг, выход 44%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 650,3 $[M+H]^+$.

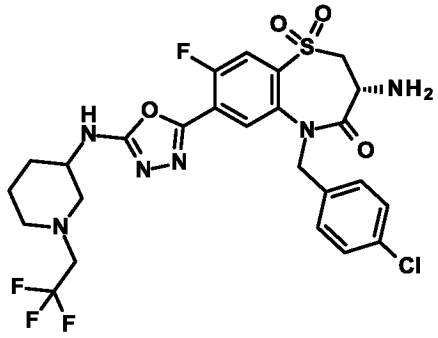
Шаг д) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



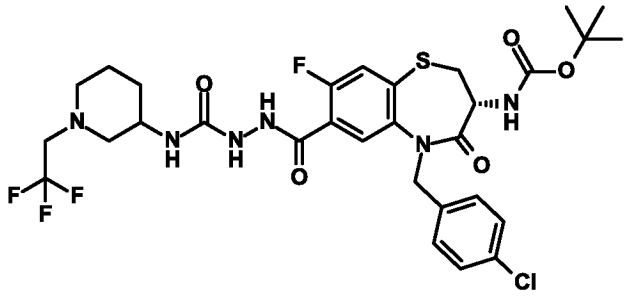
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (12,5 мг, 0,016 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества (6,1 мг, выход 71%). МС (ЭРИ): 550,3 $[M+H]^+$.

Пример 492

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил) метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пиперидил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

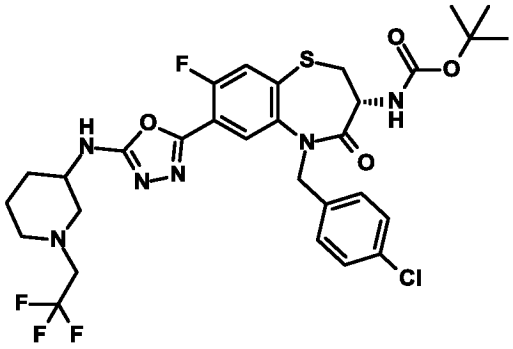


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил) метил]-8-фтор-4-оксо-7-[[[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пиперидил]карбамоиламино]карбамоил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



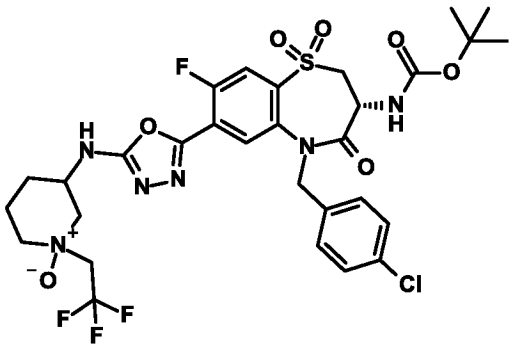
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (80 мг, 0,129 ммоль, 1 экв., пример 63, шаг а) и 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-амина дигидрохлорида (CAS 1803583-68-7) (51,18 мг, 0,201 ммоль, 1,55 экв.) по аналогии с общей процедурой 15 и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (122 мг, выход 59%). МС (ЭРИ): 703,4 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-[5-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пиперидил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



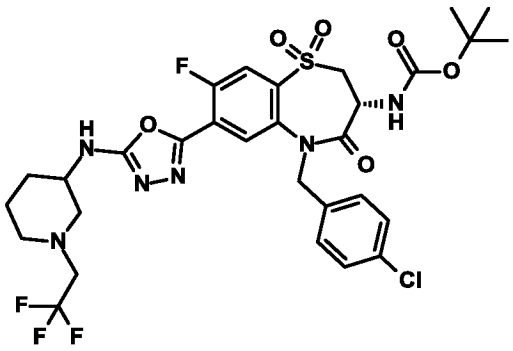
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-[[[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пиперидил]карбамоиламино]карбамоил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (122 мг, 0,076 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8б** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (40 мг, выход 74%). МС (ЭРИ): 685,4 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[[1-оксидо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ий-3-ил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



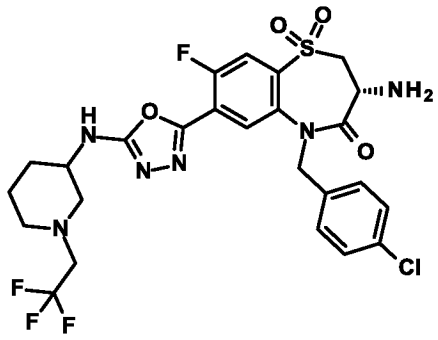
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-[5-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пиперидил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (40 мг, 0,058 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **5** с использованием м-СРВА (39 мг, 3,75 экв.) с получением грязно-белого твердого вещества (77 мг), содержащего указанное в заголовке соединение. МС (ЭРИ): 733,3 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пиперидил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[[1-оксидо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ий-3-ил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (77 мг, 0,105 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1,2-дихлорэтане (2 мл) и одной порцией добавляли фенилбороновую кислоту (14,09 мг, 0,116 ммоль, 1,1 экв.) и нагревали полученную смесь до 85°C в течение часа. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100% EtOAc) до получения указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 717,4 $[M+H]^+$.

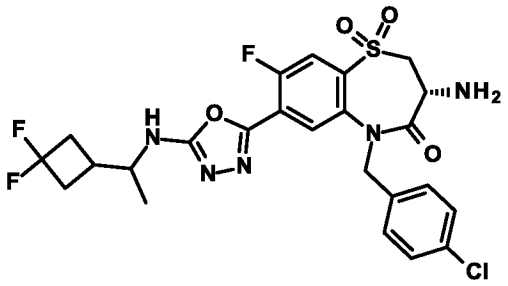
Шаг д) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пиперидил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



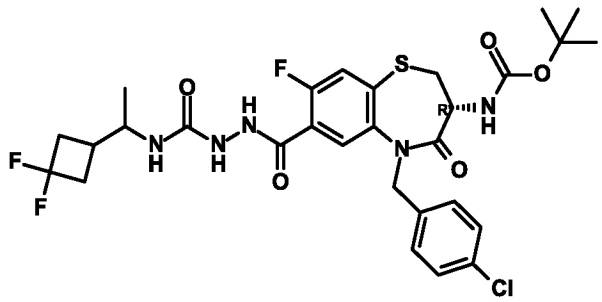
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пиперидил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (20 мг, 0,028 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества (12 мг, выход 70%). МС (ЭРИ): 617,2 $[M+H]^+$.

Пример 493

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1-(3,3-дифторциклобутил)ethylамино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

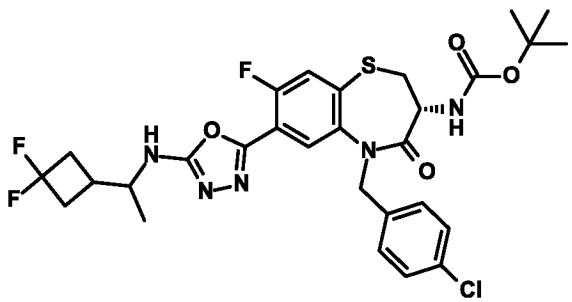


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[1-(3,3-дифторциклобутил)этилкарбамоиламино]карбамоил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



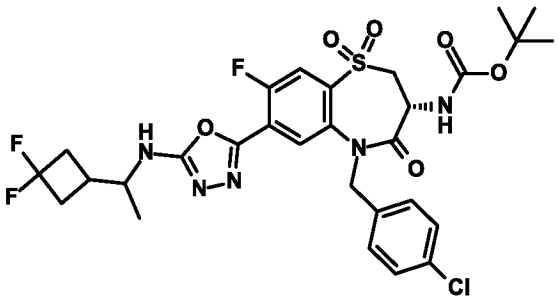
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 63, шаг а)), 80 мг, 0,129 ммоль) и 1-(3,3-дифторциклобутил)этиламина гидрохлорида *(CAS* 1780822-89-0) (34,43 мг, 0,201 ммоль) по аналогии с общей процедурой 15 и получали результат в виде желтого твердого вещества (115 мг, выход 95%). МС (ЭРИ): 556,*2* $[M+H\text{-Boc}]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1-(3,3-дифторциклобутил)этиламино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



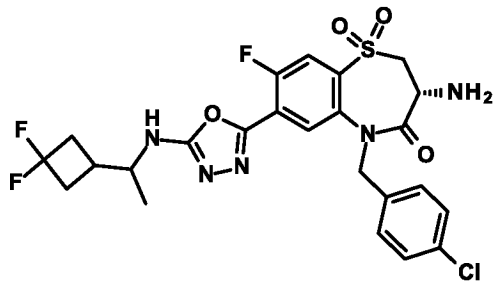
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[[1-(3,3-дифторциклобутил)этилкарбамоиламино]карбамоил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (110 мг, 0,117 ммоль) по аналогии с общей процедурой **8б** *и получали результат в виде белого твердого вещества (41 мг, выход 53%). МС (ЭРИ):* 638,2 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1-(3,3-дифторциклобутил)этиламино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



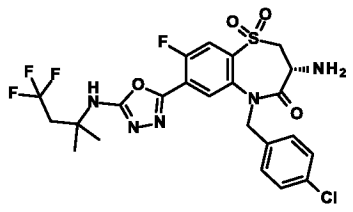
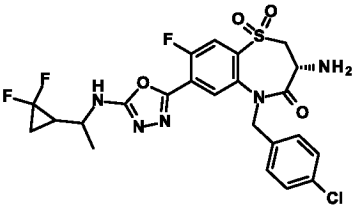
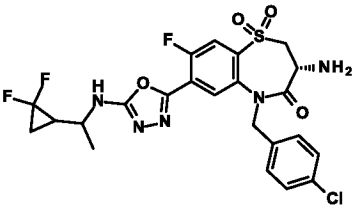
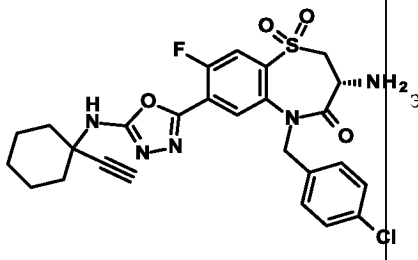
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1-(3,3-дифторциклобутил)этиламино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (36 мг, 0,054 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (25 мг, выход 69%). *МС (ЭРИ):* 670,2 $[M+H]^+$.

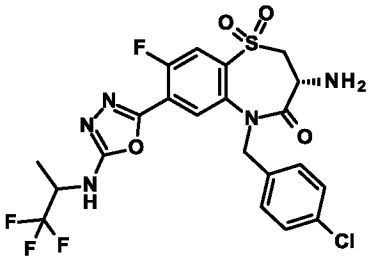
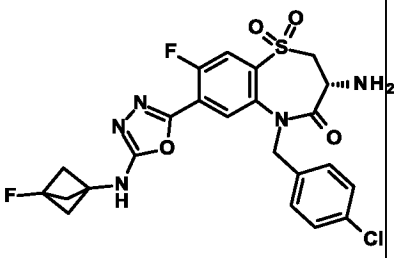
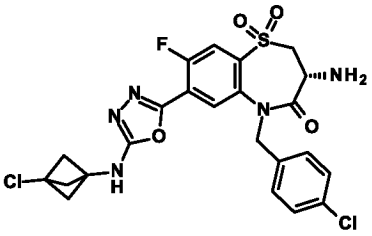
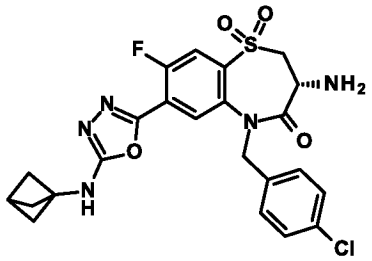
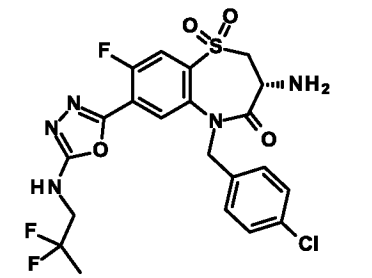
Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1-(3,3-дифторциклобутил)этиламино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*

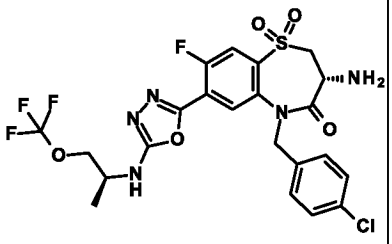
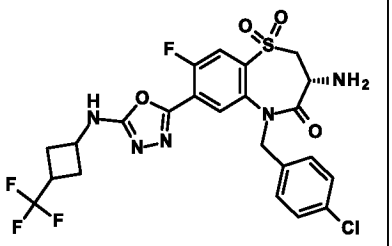
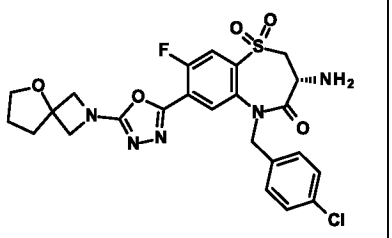
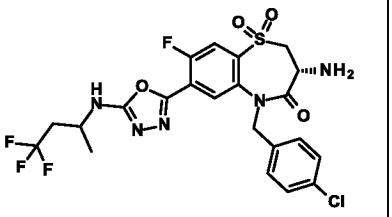


Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1-(3,3-дифторциклобутил)этиламино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (20 мг, 0,03 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде белого твердого вещества (18 мг, выход 99%). *МС (ЭРИ):* 570,2 $[M+H]^+$.

Примеры 494-506 из следующей таблицы были осуществлены по аналогии с примером 493, с использованием соответствующего аминного структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурный элемент**	**МС, ЭРИ: м/з**
494		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[(3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	4,4,4-Трифтор-2-метилбутан-2-амин гидрохлорид (CAS 93339-72-1)	576,2 [M+H]$^+$
495		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1-(2,2-дифторциклопропил)этиламино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*) Диастереомер A	1-(2,2-Дифторциклопропил)этиламина гидрохлорид (CAS 1909336-12-4)	556,1 [M+H]$^+$
496		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1-(2,2-дифторциклопропил)этиламино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*) Диастереомер B	1-(2,2-Дифторциклопропил)этиламина гидрохлорид (CAS 1909336-12-4)	556,1 [M+H]$^+$
497		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1-этинилциклогексил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	(1-Этинилциклогексил)амин (CAS 30389-18-5)	558,3 [M+H]$^+$

498		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[(2,2,2-трифтор-1-метилэтил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	(2,2,2-трифтор-1-метилэтил)амина гидрохлорид (CAS 2968-32-3)	548,1 [M+H]$^+$
499		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	(3-Фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)амина гидрохлорид (CAS 1826900-79-1)	536,1 [M+H]$^+$
500		(3R)-3-амино-7-[5-[(3-хлор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	(3-Хлор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)амина гидрохлорид (CAS 1886967-25-4)	552,1 [M+H]$^+$
501		(3R)-3-амино-7-[5-(1-бицикло[1.1.1]пентаниламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	1-Бицикло[1.1.1]пентаниламина гидрохлорид (CAS 22287-35-0)	518,2 [M+H]$^+$
502		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторпропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	2,2-Дифторпропиламина гидрохлорид (CAS 421-00-1)	530,2 [M+H]$^+$

503		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[[(1S)-1-метил-2-(трифторметокси)этил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	[(1S)-1-метил-2-(трифторметокси)этил]амина гидрохлорид (CAS 1932194-99-4)	578,2 [M+H]$^+$
504		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[[3-(трифторметил)циклобутил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (***)	[3-(Трифторметил)циклобутил]амин (CAS 1803601-06-0)	574,1 [M+H]$^+$
505		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-окса-2-азаспиро[3,4]октан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	5-Окса-2-азаспиро[3.4]октан;щавелевая кислота (CAS 1523618-29-2)	548,2 [M+H]$^+$
506		(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[(3,3,3-трифтор-1-метилпропил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (***)	(3,3,3-Трифтор-1-метилпропил)амина гидрохлорид (CAS 93339-76-5)	562,1 [M+H]$^+$

* в виде гидрохлоридной соли

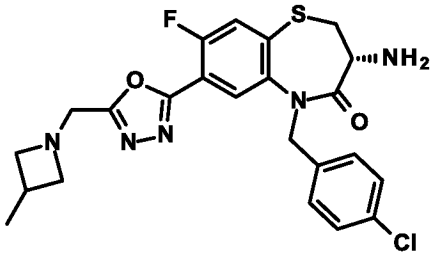
** в виде производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

*** в виде гидрохлоридной соли и производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола

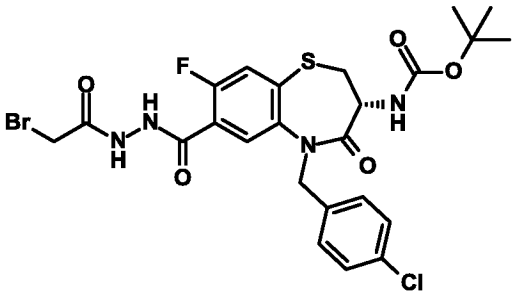
**** в виде соли муравьиной кислоты

Пример 507

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[(3-метилазетидин-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-он

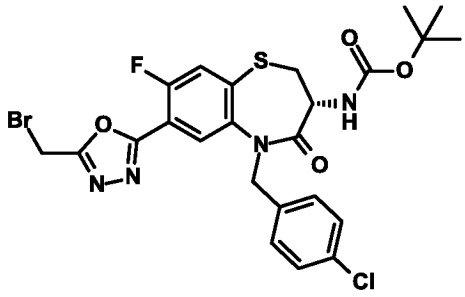


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-[[(2-бромацетил)амино]карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



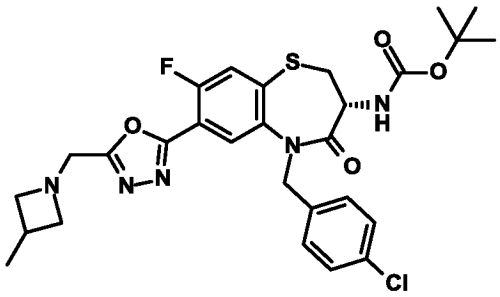
К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(гидразинкарбонил)-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 63, шаг а)) (200 мг, 0,392 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли NEt_3 (39,66 мг, 54,63 мкл, 0,392 ммоль, 1 экв.) и смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли 2-бромоацетилбромид (126 мг, 54,5 мл, 0,627 ммоль, 1,6 экв.). После полного добавления реакцию нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся неочищенный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) до получения указанного в заголовке соединения (135 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 615,3 $[M-H]^-$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(бромметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



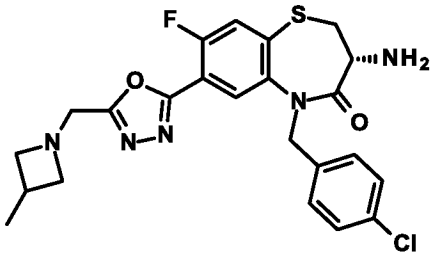
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(бромметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (85 мг, 0,138 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **8a** и получали результат в виде бесцветной резины (22,5 мг, выход 20%). МС (ЭРИ): 595,3 $[M-H]^-$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[(3-метилазетидин-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-7-[5-(бромметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (30 мг, 0,05 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ДИПЭА (16,21 мг, 21,91 мкл, 0,125 ммоль, 2,5 экв.) и 3-метилазетидина гидрохлорид (CAS 935669-28-6) (11,88 мг, 0,11 ммоль, 2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выливали в воду и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) до получения указанного в заголовке соединения (17,2 мг, выход 55%) в виде бесцветного масла. МС (ЭРИ): 588,3 $[M+H]^+$.

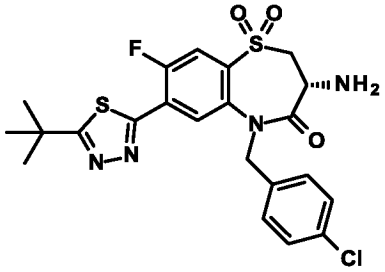
Шаг г) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[(3-метилазетидин-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-он*



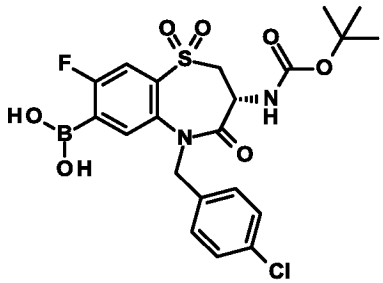
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[(3-метилазетидин-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (17,2 мг, 0,028 ммоль) по аналогии с общей процедурой **6г** и получали результат в виде грязно-белого твердого вещества (13,3 мг, выход 66%), в виде гидрохлоридной соли и производного 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола. МС (ЭРИ): 244,7 $[M+H]^{2+}$.

Пример 508

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он



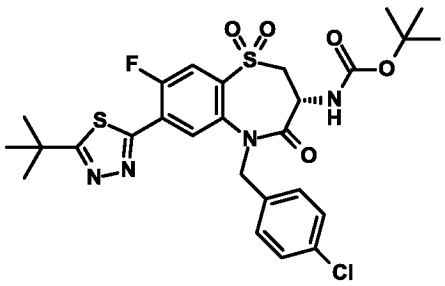
Шаг а) *[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]борная кислота*



Трет-бутиловый эфир N-[(3R)-7-бром-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-1,1,4-трикето-2,3-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (пример 37, шаг а)) (66 мг, 0,120 ммоль, 1 экв.) перемешивали с бис(пинаколато)дибороном (67,31 мг, 0,265 ммоль, 2,2 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорид дихлорметановым производным (11,31 мг, 0,014 ммоль, 0,115 экв.) и ацетатом калия (35,47 мг,

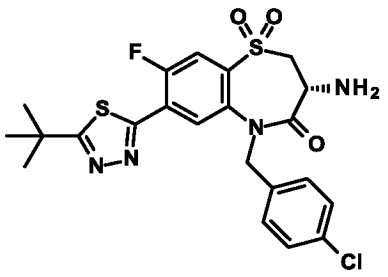
0,361 ммоль, 3 экв.) в сухом 1,4-диоксане (1,2 мл) при 100°C в течение 1 ч. в закрытом флаконе. Добавляли воду и смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали, получая указанное в заголовке соединение (143 мг) в виде светло-коричневого масла. МС (ЭРИ): 457,1 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(4-хлорбензил)-8-фтор-1,1,4-трикето-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]борную кислоту (61 мг, 0,119 ммоль, 1 экв.) перемешивали с 2-бром-5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазолом (26,31 мг, 0,119 ммоль, 1 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорид дихлорметановым производным (14,57 мг, 0,018 ммоль, 0,15 экв.) и Na_2CO_3 (37,83 мг, 0,357 ммоль, 3 экв.) в смеси 1,4-диоксана (2,5 мл) и воды (0,5 мл) при 100°C в течение 2 ч. в закрытом флаконе. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан:EtOAc 1:0 - 0:1), получая указанное в заголовке соединение (6,4 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 609,3 $[M+H]^+$.

Шаг в) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*

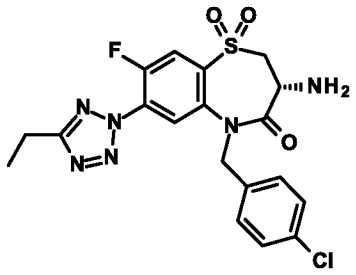


Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с методикой **6в** из трет-бутилового эфира N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(4-

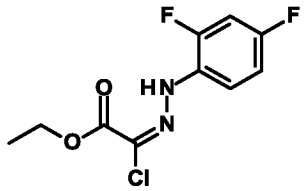
хлорбензил)-8-фтор-1,1,4-трикето-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбаминовой кислоты (6,4 мг, 0,011 ммоль) с добавлением 4 капель HCl (4M в диоксане) и получали результат в виде белого твердого вещества в виде соли муравьиной кислоты (3,8 мг, 65%). МС (ЭРИ): 509,2 $[M+H]^+$.

Пример 509

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этилтетразол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

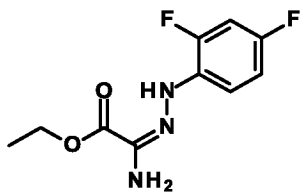


Шаг а) *этил (2E)-2-хлор-2-[(2,4-дифторфенил)гидразино]ацетат*



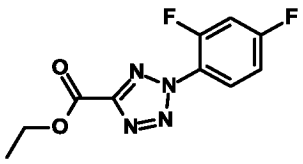
К раствору 2,4-дифторанилина (40 г, 309 ммоль) в HCl (6N, 309,81 мл, 1859 ммоль, 6 экв.) добавляли $NaNO_2$ (23,51 г, 340 ммоль, 1,1 экв.), при этом температуру поддерживали на уровне 0°C. После перемешивания при такой температуре в течение 30 мин., смесь добавляли к перемешиваемому раствору NaOAc (33,03 г, 402,76 ммоль, 1,3 экв.) и этил 2-хлорацетоацетата (56,09 г, 340,79 ммоль, 1,1 экв.) в EtOH (400 мл), при этом температуру поддерживали ниже 5°C, и затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтровальную лепешку промывали с помощью EtOH и воды. Твердый материал перекристаллизовывали из EtOH, получая требуемый продукт (48 г, 182 ммоль, выход 59%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Шаг б) *этил (2E)-2-амино-2-[(2,4-дифторфенил)гидразоно]ацетат*



К раствору этил (2E)-2-хлор-2-[(2,4-дифторфенил)гидразоно]ацетата (48,0 г, 182 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (182 мл) по каплям добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (136,0 мл, 182 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли петролейным эфиром и EtOAc. После 10 мин перемешивания оба слоя были разделены, и водный слой экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (43,3 г, 178 ммоль, выход 97%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Шаг в) *этил 2-(2,4-дифторфенил)тетразол-5-карбоксилат*



К перемешиваемому раствору этил (2E)-2-амино-2-[(2,4-дифторфенил)гидразоно]ацетата (43,0 г, 176 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (400 мл) добавляли уксусную кислоту (42,47 г, 707,21 ммоль, 4 экв.) и смесь нагревали до 85°C. Затем в реакционную смесь по каплям в течение 30 мин. добавляли $NaNO_2$ (14,64 г, 212 ммоль, 1,2 экв.) в воде (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 11 ч. 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме до удаления растворителя и оставшийся осадок повторно растворяли в EtOAc. Раствор EtOAc промывали с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$, воды и солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (29,3 г, 115 ммоль, выход 65%) в виде светло-желтого твердого вещества.

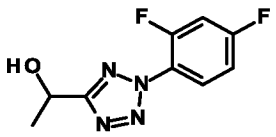
Шаг г) *1-[2-(2,4-дифторфенил)тетразол-5-ил]этанон*



MeMgBr (13,11 мл, 39,3 ммоль, 2 экв.) и NEt_3 (9933 мг, 98,35 ммоль, 5 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору этил 2-(2,4-дифторфенил)тетразол-5-карбоксилата (5000 мг, 19,6 ммоль, 1 экв.) в толуоле (20 мл) при -10°C в течение 3 ч. К смеси добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (20 мл) и температуру поддерживали на уровне 0°C. Смесь затем дважды экстрагировали

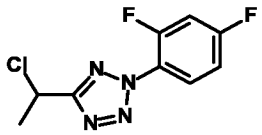
EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (2,2 г, 9,81 ммоль, выход 50%) в виде желтого твердого вещества.

Шаг д) *1-[2-(2,4-дифторфенил)тетразол-5-ил]этанол*



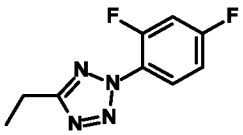
К раствору 1-[2-(2,4-дифторфенил)тетразол-5-ил]этанона (2,2 г, 9,81 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли $NaBH_4$ (597,1 мг, 15,7 ммоль, 1,6 экв.) и температуру поддерживали на уровне 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали 1M водной HCl и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали с помощью воды и солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 8,84 ммоль, выход 90%) в виде светло-желтого масла.

Шаг е) *5-(1-хлорэтил)-2-(2,4-дифторфенил)тетразол*



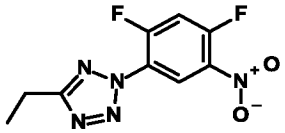
К раствору 1-[2-(2,4-дифторфенил)тетразол-5-ил]этанола (2 г, 8,84 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли $SOCl_2$ (5212,66 мг, 44,21 ммоль, 5 экв.), при этом поддерживая температуру на уровне 0°C в течение 1 ч., и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 11 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ и эту смесь экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные органические слои промывали с помощью воды и солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 6,95 ммоль, выход 79%) в виде светло-желтого масла.

Шаг ж) *2-(2,4-дифторфенил)-5-этил-тетразол*



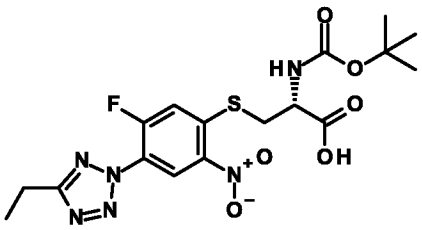
К суспензии никеля Ренея (170,0 мг) в MeOH (10 мл) добавляли 5-(1-хлорэтил)-2-(2,4-дифторфенил)тетразола (1,7 г, 6,95 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (1,0 г, 4,76 ммоль, выход 69%) в виде светло-желтого масла.

Шаг и) *2-(2,4-дифтор-5-нитрофенил)-5-этил-тетразол*



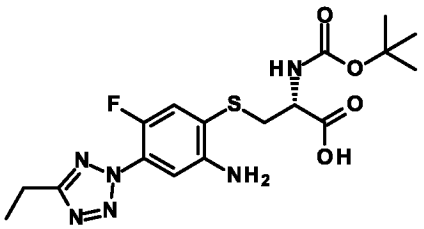
К раствору 2-(2,4-дифторфенил)-5-этил-тетразола (750 мг, 3,57 ммоль, 1 экв.) в серной кислоте (370 мг, 3,78 ммоль, 1,06 экв.) добавляли азотную кислоту (247 мг, 3,93 ммоль, 1,1 экв.), при этом поддерживая температуру на уровне 0°C, и смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и полученную смесь трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали с помощью воды и солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 3,14 ммоль, выход 88%) в 10 мл ДХМ в виде светло-желтой жидкости.

Шаг к) *(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-[4-(5-этилтетразол-2-ил)-5-фтор-2-нитрофенил]сульфанилпропановая кислота*



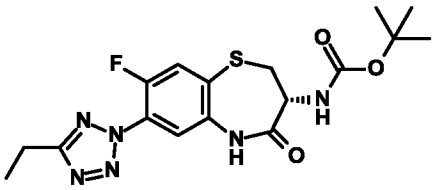
К раствору 2-(2,4-дифтор-5-нитрофенил)-5-этил-тетразола (480,0 мг, 1,88 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли NEt_3 (379 мг, 3,76 ммоль, 2 экв.) и (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-сульфанилпропановую кислоту (499 мг, 2,26 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOH (10 мл) и затем концентрировали при 20°C при пониженном давлении до удаления ДХМ. Жидкость использовали непосредственно для следующего шага. МС (ЭРИ): 357,3 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг л) *(2R)-3-[2-амино-4-(5-этилтетразол-2-ил)-5-фторфенил]сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановая кислота*



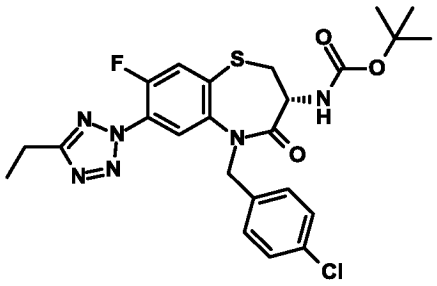
К раствору (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-[4-(5-этилтетразол-2-ил)-5-фтор-2-нитрофенил]сульфанилпропановой кислоты (700 мг, 1,53 ммоль, 1 экв.) и хлорида аммония (246 мг, 4,6 ммоль, 3 экв.) в смеси этанола (30 мл) и воды (10 мл) добавляли железный порошок (257 мг, 4,6 ммоль, 3 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, содержащего указанное в заголовке соединение (700 мг) в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 371,2 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг м) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-этилтетразол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



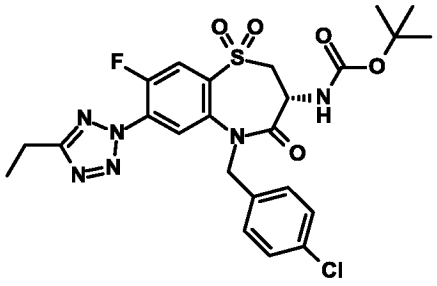
К раствору (2R)-3-[2-амино-4-(5-этилтетразол-2-ил)-5-фторфенил]сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (700 мг, 1,64 ммоль, 1 экв.) и ДИПЭА (423 мг, 3,28 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли Т3Р (1,56 г, 2,46 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением желтого остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая указанное в заголовке соединение (100 мг, 0,24 ммоль, выход 15%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 353,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг н) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этилтетразол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



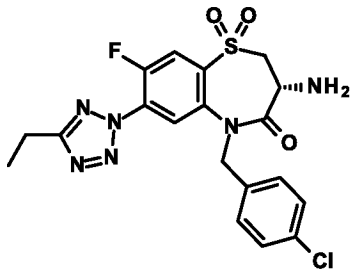
К смеси трет-бутил N-[(3R)-7-(5-этилтетразол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (95,0 мг, 0,230 ммоль, 1 экв.) и карбонат калия (64,3 мг, 0,47 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-хлорбензол (56,9 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв.) и йодид калия (0,02 ммоль, 0,1 экв.) и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду и полученную смесь экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные органические слои промывали с помощью воды (дважды) и солевого раствора, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,210 ммоль, выход 89%) в виде светло-желтого масла. МС (ЭРИ): 477,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг п) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этилтетразол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с общей методикой 5 из N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этилтетразол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (22,0 мг, 0,040 ммоль, 1 экв.) и получали результат (10 мг, 0,020 ммоль, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 481,3 $[M\text{-изобутен-}N_2+H]^+$.

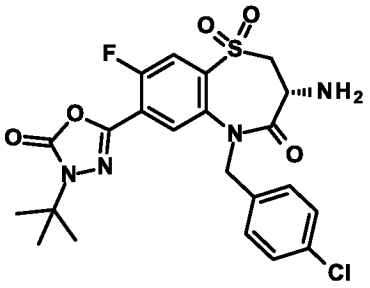
Шаг р) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этилтетразол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



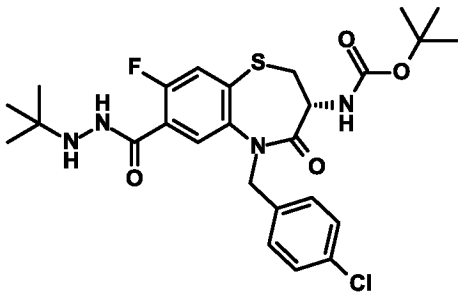
Указанное в заголовке соединение готовили в соответствии с общей методикой 6б из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этилтетразол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (88,0 мг, 0,160 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде белого твердого вещества (17,3 мг, 0,040 ммоль, выход 23%). МС (ЭРИ): 437,1 $[M-N_2+H]^+$.

Пример 510

3-трет-бутил-5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-он



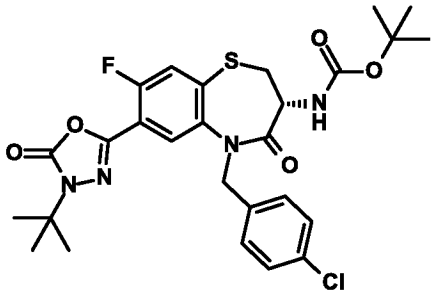
Шаг а*) трет-бутил N-[(3R)-7-[(трет-бутиламино)карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновую кислоту (CAS 2002449-40-1) (200 мг, 0,416 ммоль, 1 экв.) растворяли в ТГФ (1,8 мл). Добавляли КДИ (87,66 мг, 0,541 ммоль, 1,3 экв.) и светло-желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Этот раствор через шприц переносили в отдельный раствор

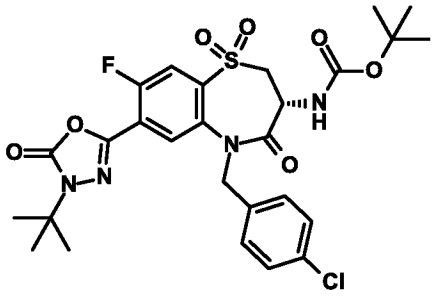
гидрохлорида трет-бутилгидразина (51,82 мг, 0,416 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (0,6 мл) при к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и трижды экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Оставшийся неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) до получения указанного в заголовке соединения (114 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 551,3 $[M+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(4-трет-бутил-5-оксо-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



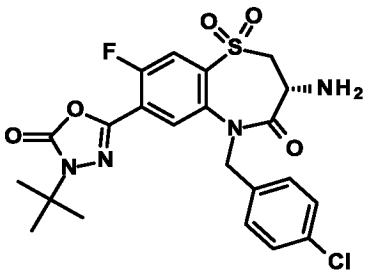
К бесцветному раствору трет-бутил N-[(3R)-7-[(трет-бутиламино)карбамоил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,181 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли пиридин (43,06 мг, 44,03 мкл, 0,544 ммоль, 3 экв.) и раствор охлаждали до 0°C. Раствор трихлорметил карбонохлоридата (CAS 503-38-8) (39,49 мг, 24,08 мкл, 0,200 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли по каплям в течение 5 мин. и перемешивали в течение еще 10 мин. Ледяную ванну убирали и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 90 мин. Реакцию гасили медленным добавлением водного аммиака. Смесь затем трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и 0,1 N HCl, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (63,6 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 521,2 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-(4-трет-бутил-5-оксо-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(4-трет-бутил-5-оксо-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (63 мг, 0,109 ммоль) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде белого твердого вещества (61,8 мг, выход 93%). МС (ЭРИ): 553,2 $[M+H\text{-изобутен}]^+$.

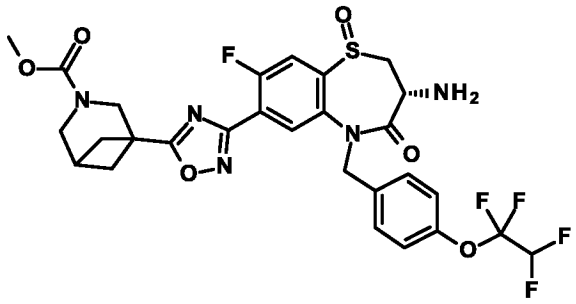
Шаг г) *3-трет-бутил-5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-он*



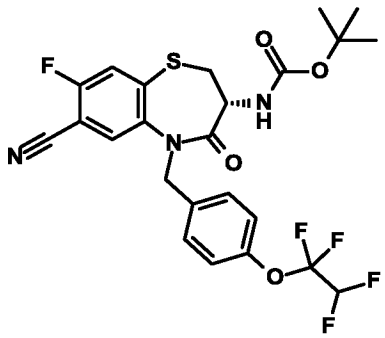
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(4-трет-бутил-5-оксо-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (61,8 мг, 0,101 ммоль) по аналогии с общей процедурой 6г и получали результат в виде белого твердого вещества (47,5 мг, выход 85%), в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 509,2 $[M+H]^+$.

Пример 511

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат

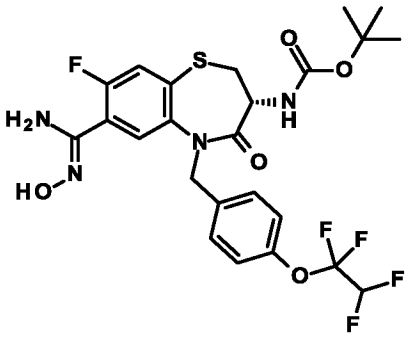


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



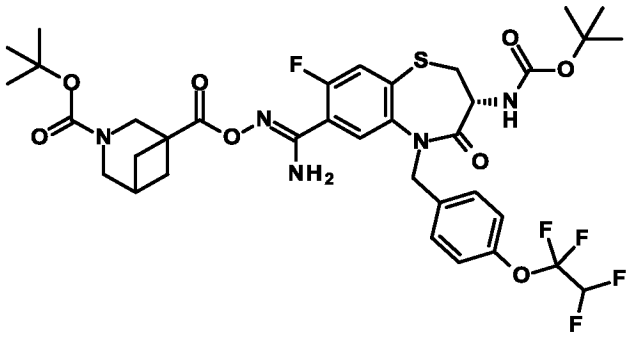
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 321, шаг в) (450 мг, 1,33 ммоль) с использованием 1-(бромметил)-4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)бензола (CAS 67033-41-4) (459 мг, 1,6 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (680 мг, выход 94%). МС (ЭРИ): 488,0 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



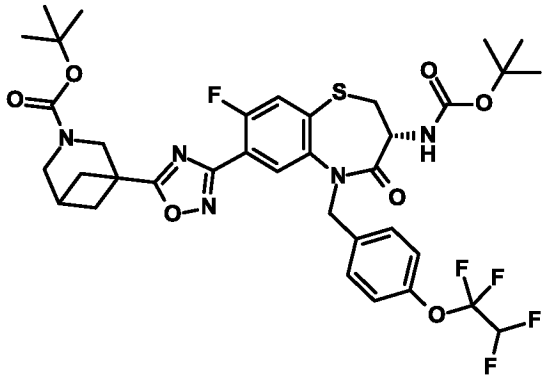
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **12** из трет-*бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (700 мг, 1,29 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (660 мг, выход 89%). МС (ЭРИ): 521,1 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг в) *O1-[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] O3-трет-бутил 3-азабицикло[3.1.1]гептан-1,3-дикарбоксилат*



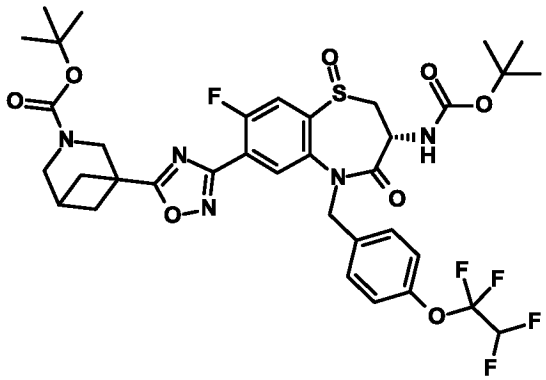
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **10a** из трет-*бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (400 мг, 0,69 ммоль) с использованием 3-трет-бутоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-карбоновой кислоты (CAS 1250995-41-5) (200 мг, 0,83 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (500 мг, выход 90%). МС (ЭРИ): 644,2 $[M-2изобутен-CO_2+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **11a** из O1-[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] O3-трет-бутил 3-азабицикло[3.1.1]гептан-1,3-дикарбоксилата (500 мг, 0,625 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (380 мг, выход 77%). МС (ЭРИ): 626,1 $[M-CO_2\text{-2изобутен}+H]^+$.

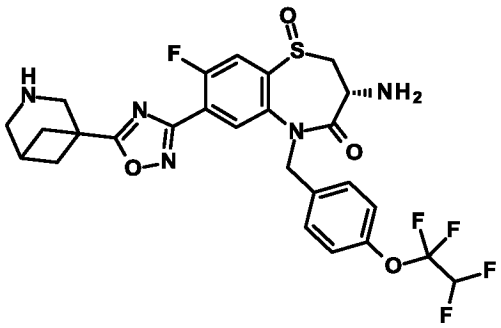
Шаг д) трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат (Эпимер A) и трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат (Эпимер B)



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-*бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата* (170 мг, 0,217 ммоль) и получали результат в виде бесцветного масла (Эпимер A, 95 мг,

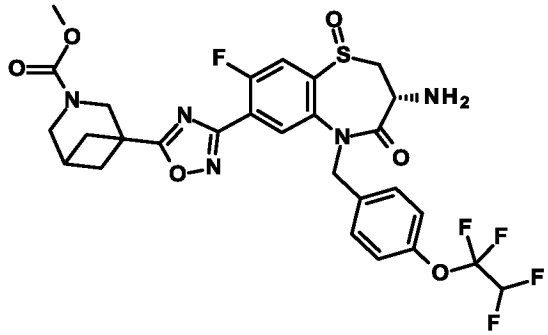
выход 49%) (МС (ЭРИ): 624,1 $[M-CO_2\text{-}2изобутен+H]^+$) и в виде бесцветного масла (Эпимер В, 65 мг, выход 30%) (МС (ЭРИ): 624,1 $[M-CO_2\text{-}2изобутен+H]^+$).

Шаг е) *(3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер А)*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6д** из трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (Эпимер А) (85 мг, 0,107 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (73 мг, выход 75%). МС (ЭРИ): 598,2 $[M+H]^+$.

Шаг ж) *метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат (Эпимер А)*

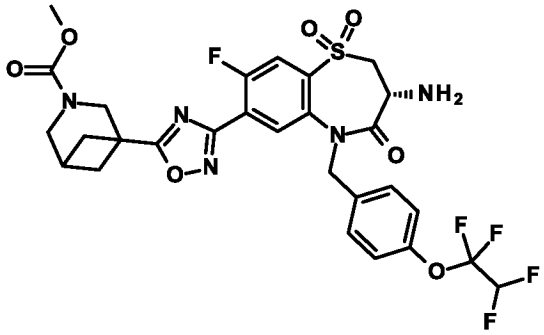


К раствору трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (Эпимер А) (73 мг, 0,088 ммоль) и ДИПЭА (34,328 мг, 0,265 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли раствор метилхлороформиата (8,36 мг, 0,088

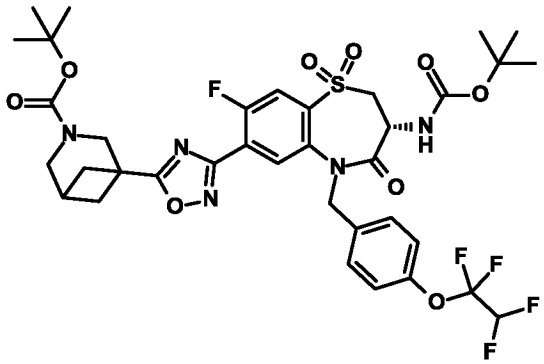
ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при к.т. Смесь перемешивали в течение 1 часа при к.т. Смесь выпаривали досуха с получением светло-желтого масла, которое очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (23,6 мг, выход 41%). МС (ЭРИ): 656,2 $[M+H]^+$.

Пример 512

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат

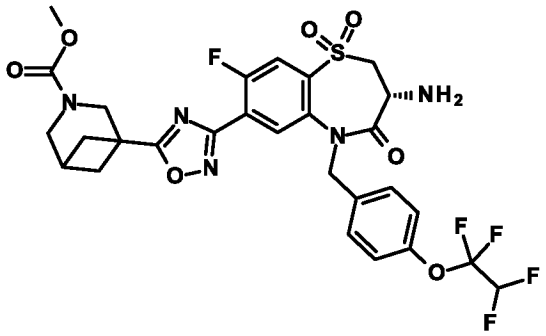


Шаг а) *трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-*бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*а (пример 511, шаг г) (150 мг, 0,192 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (165 мг, выход 106%). МС (ЭРИ): 714,3 $[M\text{-Boc}+H]^+$.

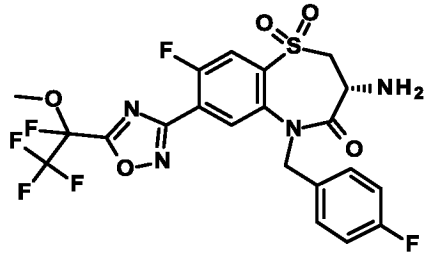
Шаг б) *метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат*



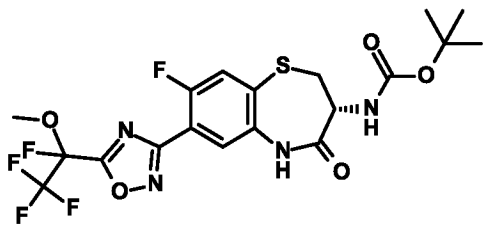
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с примером 511, шаги е-ж) из трет-*бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата* (160 мг, 0,037 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (47,3 мг, выход 39%). МС (ЭРИ): 672,2 $[M+H]^+$.

Пример 513

(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

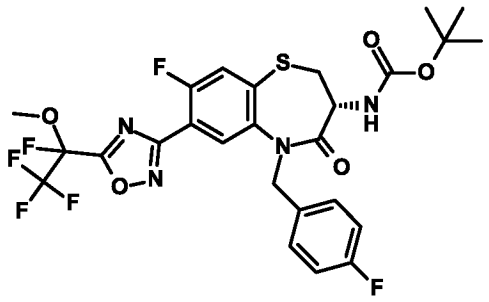


Шаг а*) трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



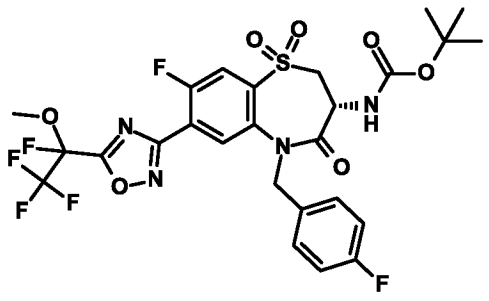
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **9a** из трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 321, шаг г) (94 мг, 0,535 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (14 мг, выход 5%). МС (ЭРИ): 509,1 $[M-H]^-$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** из трет-*бутил N-[(3R)-8-фтор-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (14 мг, 0,027 ммоль) и 4-фторбензил бромида (7,78 мг, 5,08 мкл, 0,041 ммоль, 1,5 экв.) и получали результат в виде коричневого твердого вещества (18,3 мг, выход 86%). МС (ЭРИ): 563,0 $[M-изобутен+H]^+$.

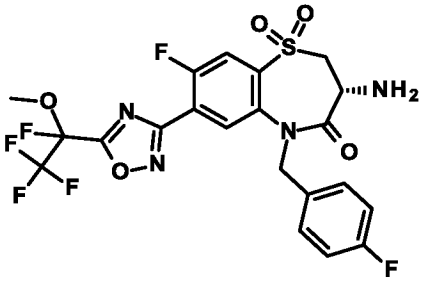
Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1,4-триоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-*бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (18,3 мг, 0,024 ммоль) и получали результат в

виде белого твердого вещества (7,3 мг, выход 45%). МС (ЭРИ): 595,1 [М-изобутен+Н]$^+$.

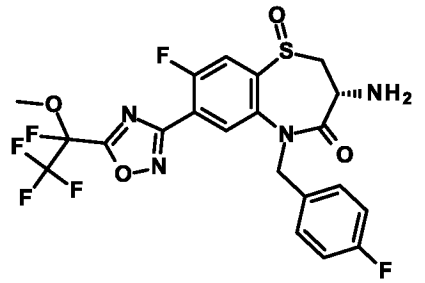
Шаг г) *(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



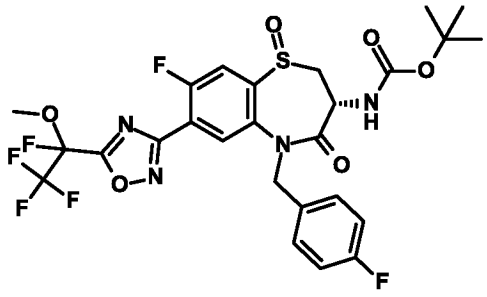
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-*бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1,4-триоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (7,3 мг, 0,011 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (5,7 мг, выход 87%). МС (ЭРИ): 551,1 [М+Н]$^+$.

Пример 514

(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-он

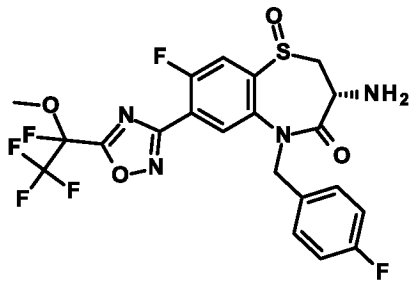


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,4-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-*бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (пример 513, шаг б) (18,3 мг, 0,024 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (1,5 мг, выход 9%). МС (ЭРИ): 633,3 $[M-H]^-$.

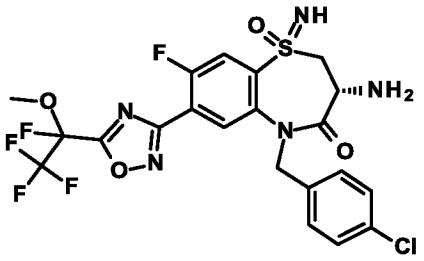
Шаг б) *(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-4-он*



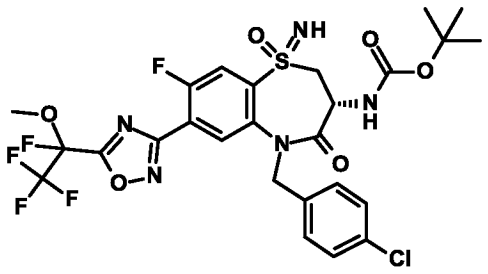
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-*бутил N-[(3R)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,4-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁴,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (1,5 мг, 0,002 ммоль) и получали результат в виде бесцветного твердого вещества (1 мг, выход 63%). МС (ЭРИ): 535,1 $[M+H]^+$.

Пример 515

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-имино-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

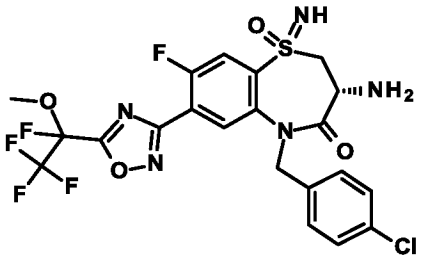


Шаг а*) трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-имино-1,4-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



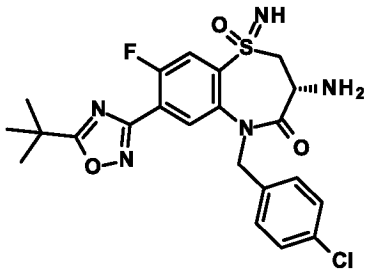
К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-4-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 338, шаг а) (21 мг, 0,033 ммоль) в MeOH (0,165 мл) добавляли карбамат аммония (6,45 мг, 0,083 ммоль) и диацетат йодбензола (31,96 мг, 0,099 ммоль) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли Isolute и реакцию концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:гептан = 0:10 - 8:2) для получения требуемого указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (7,0 мг, выход 30%). МС (ЭРИ): 610,0 [M-изобутен+H]$^+$.

Шаг б) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-имино-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-*бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-имино-1,4-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*а (7 мг, 0,01 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества, в виде соли хлороводородной кислоты (6 мг, выход 89%). МС (ЭРИ): 566,0 $[M+H]^+$.

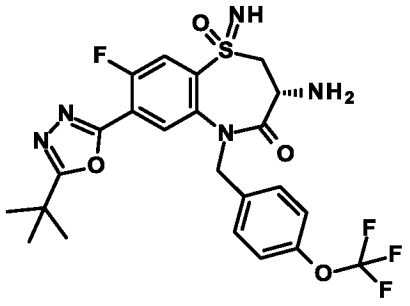
Пример 516 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 515, шагами а - б), с использованием соответствующего структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурные элементы**	**МС, ЭРИ: м/з**
516		(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-имино-1-оксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (*)	трет-Бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат (Пример 289, шаг а)	492,2 $[M+H]^+$

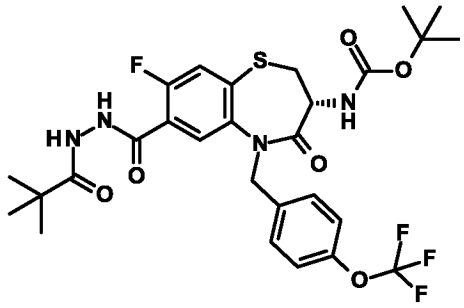
* в виде соли хлороводородной кислоты

Пример 517 и пример 518

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-имино-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он

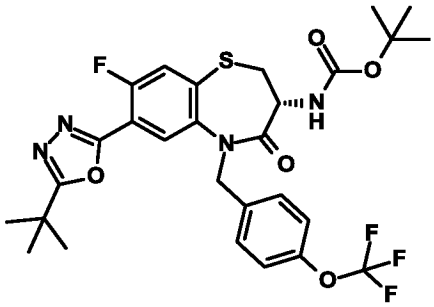


Шаг а*) трет-бутил N-[(3R)-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



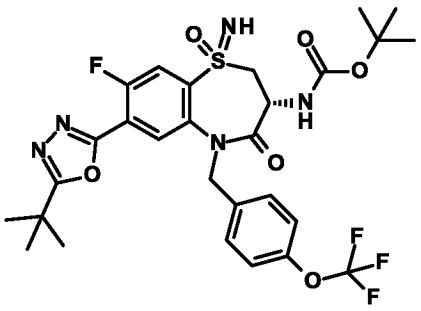
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **7a** из (3R)-3-амино-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (пример 53, шаг б) (1000 мг, 1,89 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (470 мг, выход 36%). МС (ЭРИ): 651,2 $[M+Na]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



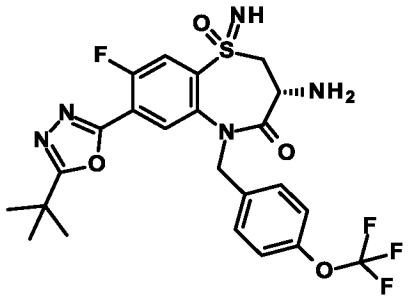
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **8a** из трет-*бутил N-[(3R)-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (470 мг, 0,748 ммоль) и получали результат в виде светло-желтой резины (250 мг, выход 55%). МС (ЭРИ): 611,4 $[M+H]^+$.

Шаг в) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-имино-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (250 мг, 0,409 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли карбамат аммония (103,2 мг, 1,64 ммоль) и диацетат йодбензола (395 мг, 1,23 ммоль) и реакцию перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Неочищенное вещество выпаривали досуха и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 9:1 - 1:4) и получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтой резины (88 мг, выход 30%) МС (ЭРИ): 642,2 $[M+H]^+$.

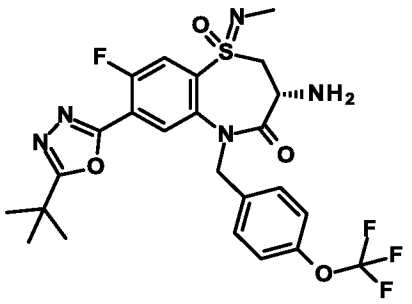
Шаг г) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-имино-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер А) и (3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-имино-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер В)*



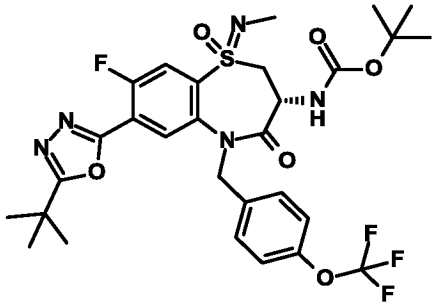
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-*бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-имино-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (88 мг, 0,137 ммоль) и эпимеры разделяли с помощью преп-ВЭЖХ. Их получали в виде белых твердых веществ (Эпимер А, 12,5 мг, выход 15%) в виде соли хлороводородной кислоты (МС (ЭРИ): 542,1 $[M+H]^+$) и (Эпимер В, 24,1 мг, выход 30%) в виде соли хлороводородной кислоты (МС (ЭРИ): 542,1 $[M+H]^+$).

Пример 519

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-метилимино-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

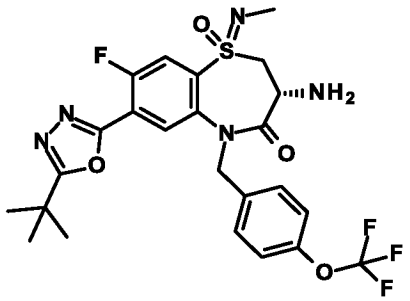


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-метилимино-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-имино-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (пример 517, шаг в) (98 мг, 0,153 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли метилборную кислоту (36,5 мг, 0,61 ммоль), ацетат меди (II) (41,1 мг, 0,23 ммоль) и пиридин (29 мг, 0,37 ммоль) и реакцию перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Растворитель выпаривали досуха и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ:EtOAc = 9:1 - 1:4). Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (58 мг, выход 53%) МС (ЭРИ): 656,3 $[M+H]^+$.

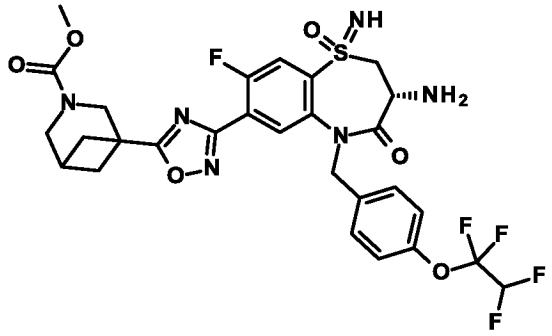
Шаг б) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-метилимино-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер А) и (3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-метилимино-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он (Эпимер В)*



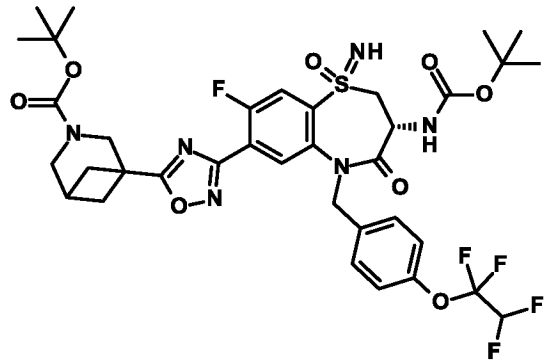
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-метилимино-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (83,7 мг, 0,128 ммоль) и эпимеры разделяли с помощью преп-ВЭЖХ. Их получали в виде белых твердых веществ (Эпимер А, 7,4 мг, выход 10%) в виде соли хлороводородной кислоты (МС (ЭРИ): 556,3 $[M+H]^+$) и (Эпимер В, 22,3 мг, выход 26%) в виде соли хлороводородной кислоты (МС (ЭРИ): 556,3 $[M+H]^+$).

Пример 520

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1-имино-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат



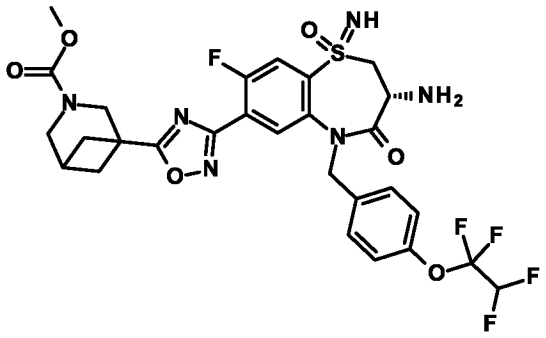
Шаг а) трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1-имино-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат (Эпимер А) и трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1-имино-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат (Эпимер В)



К раствору *трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата* (пример 511, шаг г) (190 мг, 0,243 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли карбамат аммония (76,6 мг, 1,22 ммоль) и диацетат йодбензола (469 мг, 1,46 ммоль) и реакцию перемешивали при 40°C в течение 12 часов. Растворитель выпаривали до сухости и очищали с помощью преп-ТСХ ((ПЭ:EtOAc = 1:1) и преп-СЖХ и получали два эпимера в виде белого твердого вещества (Эпимер А, 13 мг, выход 7%) (МС (ЭРИ): 813,3 $[M\text{-BOC-изобутен+H}]^+$)

и в виде белого твердого вещества (Эпимер B, 36 мг, выход 17%) (МС (ЭРИ): 624,1 $[M+H]^+$).

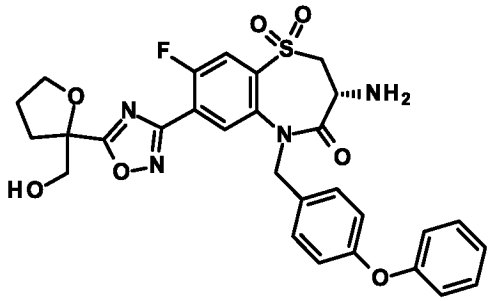
Шаг б) *метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1-имино-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат (Эпимер B)*



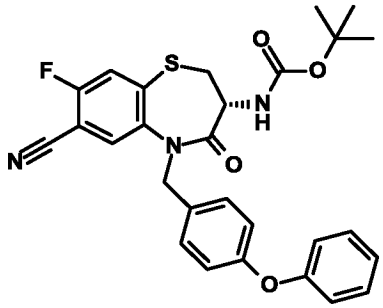
Указанное в заголовке соединение готовили по аналогии с примером 511, шагами е-ж) из трет-бутил 1-[3-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-1-имино-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (Эпимер B) (30 мг, 0,037 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (11 мг, выход 40%). МС (ЭРИ): 671,2 $[M+H]^+$.

Пример 521

(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-[2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

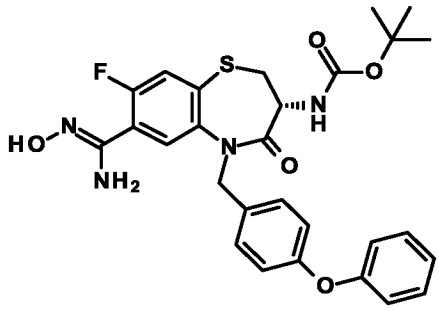


Шаг а) *трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



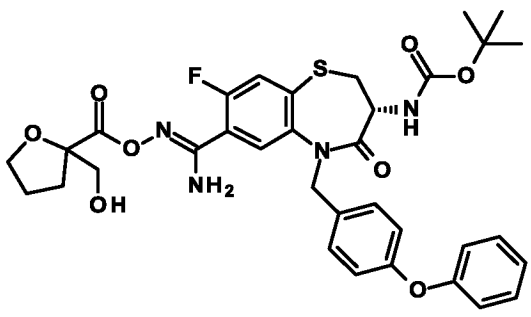
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** из трет-бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 321, шаг в) (150 мг, 0,445 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (213 мг, выход 81%) МС (ЭРИ): 464,4 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



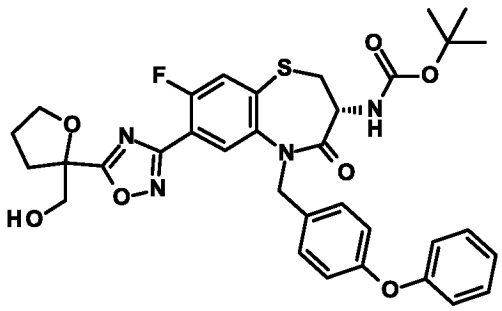
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **12** из трет-*бутил N-[(3R)-7-циано-8-фтор-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*а (200 мг, 0,339 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (210 мг, выход 95%) МС (ЭРИ): 553,4 $[M+H]^+$.

Шаг в) *[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат*



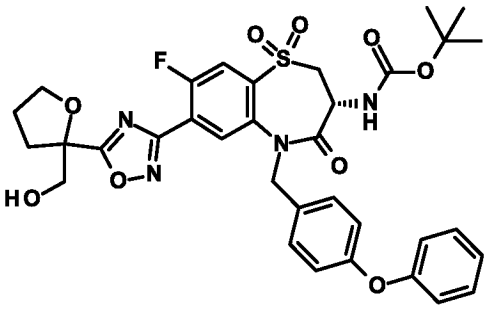
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **7a** из трет-*бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[(Z)-N'-гидроксикарбамимидоил]-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (100 мг, 0,154 ммоль) с использованием тетрагидро-2-(гидроксиметил)-2-фуранкарбоновой кислоты (CAS 442877-01-2) (26,9 мг, 0,185 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (78,9 мг, выход 60%) МС (ЭРИ): 681,4 $[M+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[5-[2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



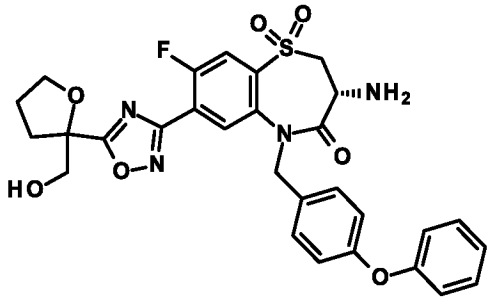
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **11a** из *[(Z)-[амино-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-фтор-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]метилен]амино] 2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата* (78,9 мг, 0,093 ммоль) и получали результат в виде белого порошка (41 мг, выход 67%) МС (ЭРИ): 607,3 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[5-[2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат;5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол*



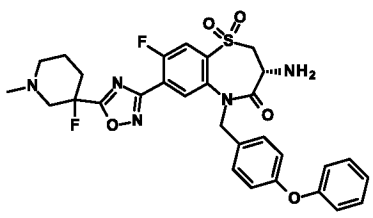
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-*бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[5-[2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-4-оксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата* (41 мг, 0,049 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (26,3 мг, выход 76%) МС (ЭРИ): 639,2 [М-изобутен+Н]$^+$.

Шаг е) *(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-[2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-*бутил N-[(3R)-8-фтор-7-[5-[2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1,4-триоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата;5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазола* (26,3 мг, 0,038 ммоль) и получали результат в виде белого порошка, в виде гидрохлоридной соли (23,3 мг, выход 97%) МС (ЭРИ): 595,3 [М+Н]$^+$.

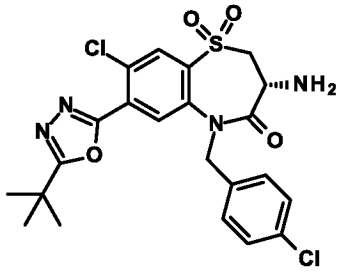
Пример 522 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 521, шагами а - е), с использованием соответствующего структурного элемента.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурные элементы**	**МС, ЭРИ: м/з**
522		(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он	3-Фтор-1-метилпиперидин-3-карбоновая кислота	610,4 [М+Н]$^+$

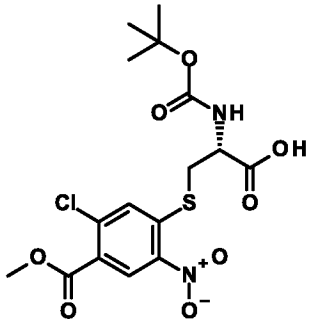
			(CAS 2551117-83-8)	

Пример 523

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

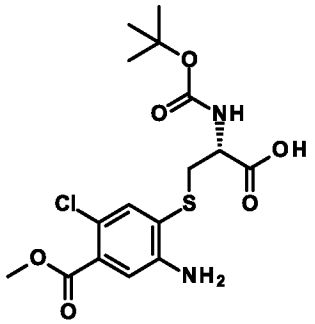


Шаг а) *(2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(5-хлор-4-метоксикарбонил-2-нитрофенил)сульфанилпропановая кислота*



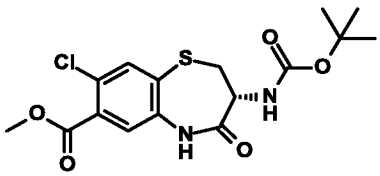
Метил 2-хлор-4-фтор-5-нитробензоат (CAS 85953-30-6) (2 г, 8,56 ммоль, экв.: 1) растворяли в EtOH (35 мл) и к реакционной смеси добавляли (трет-бутоксикарбонил)-L-цистеин (2,08 г, 9,42 ммоль, экв.: 1,1) в воде (8,75 мл). Затем добавляли бикарбонат натрия (2,16 г, 25,7 ммоль, экв.: 3) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 часов. Растворитель выпаривали, добавляли EtOAc и смесь экстрагировали с помощью воды. Объединенные водные слои подкисляли добавлением 1N экв. HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (4,349 г, 6,2 ммоль, выход 72%) в виде желтого твердого вещества которое использовали на следующем реакционном шаге без дополнительной очистки.

Шаг б) *(2R)-3-(2-амино-5-хлор-4-метоксикарбонилфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановая кислота*



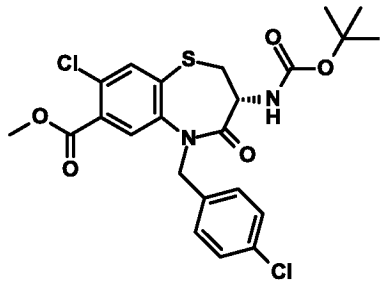
К раствору (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(5-хлор-4-метоксикарбонил-2-нитрофенил)сульфанилпропановой кислоты (5,0 г, 11,5 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (50 мл) добавляли Pd/C (500,0 мг, 0,470 ммоль, 0,040 экв.). Смесь дегазировали с помощью азота три раза, затем продували водородом три раза и затем перемешивали при 25°C в течение 16 ч. в атмосфере водорода. Реакционную смесь отфильтровывали и промывали фильтрационную лепешку EtOAc (3 x 50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением коричневого масла (5,52 г), содержащего указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующем реакционном шаге без дополнительной очистки.

Шаг в) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-хлор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



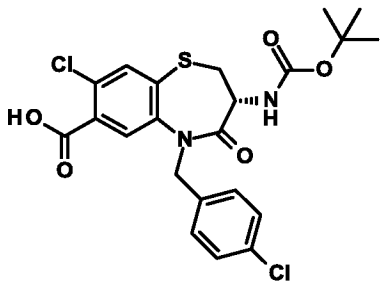
Указанное в заголовке соединение готовили из (2R)-3-(2-амино-5-хлор-4-метоксикарбонилфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (5,52 г) по аналогии с общей процедурой **3** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (566 мг, 1,46 ммоль, выход 11%). МС (ЭРИ): 408,9 $[M+Na]^+$.

Шаг г) *метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилат*



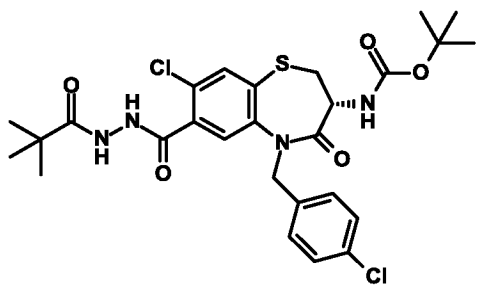
Указанное в заголовке соединение готовили из метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-хлор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (566,0 мг, 1,46 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **4** (ДМФ вместо ДМСО в качестве растворителя) и получали результат в виде светло-желтого масла (714 мг, 1,4 ммоль, выход 95%). МС (ЭРИ): 455,3 [M-изобутен+H]$^+$.

Шаг д) *(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновая кислота*



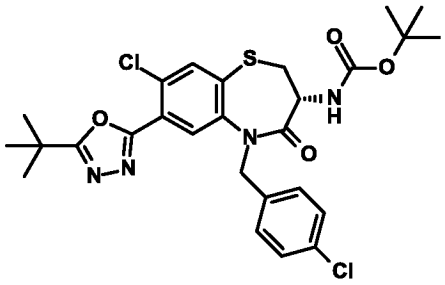
Указанное в заголовке соединение готовили из метил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоксилата (714,0 мг, 1,4 ммоль, 1 экв.) по аналогии с примером 218, шагом e) и получали результат в виде желтого масла (600 мг, 1,21 ммоль, выход 86%). МС (ЭРИ): 441,0 [M-изобутен+H]$^+$.

Шаг е) *трет-бутил N-[(3R)-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



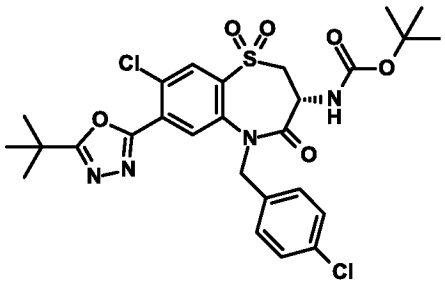
К раствору (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбоновой кислоты (600,0 мг, 1,21 ммоль), гидразида пивалиновой кислоты (280,42 мг, 2,41 ммоль) и HATU (688,0 мг, 1,81 ммоль) в ДМФ (11 мл) добавляли ДИПЭА (0,43 мл, 2,41 ммоль) при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 4,5 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 10 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3 x 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшийся осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc = 5:1 - 1:1) до получения указанного в заголовке соединения (300 мг, 0,500 ммоль) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 539,1 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг ж) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



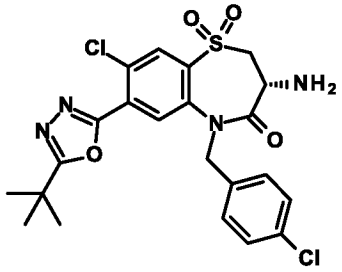
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[(2,2-диметилпропаноиламино)карбамоил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (300,0 мг, 0,500 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **8a** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (260 мг, 0,450 ммоль, выход 72%). МС (ЭРИ): 521,2 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг и) *трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (260,0 мг, 0,450 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **5** и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (170 мг, 0,280 ммоль, выход 39%). МС (ЭРИ): 553,1 [М-изобутен+Н]$^+$.

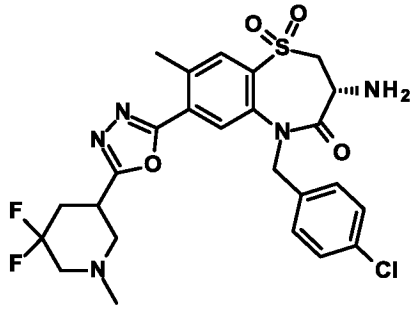
Шаг к) *(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он*



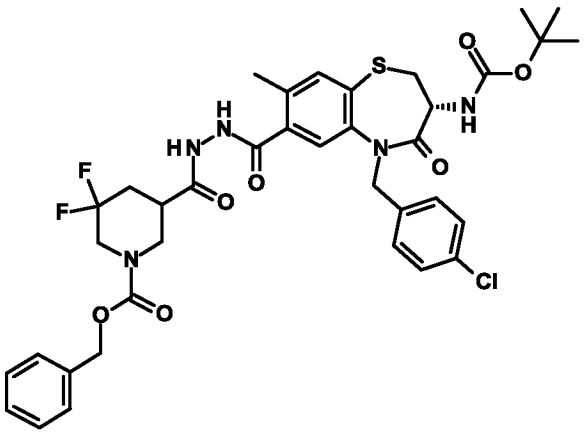
Указанное в заголовке соединение готовили из трет-бутил N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (170,0 мг, 0,280 ммоль, 1 экв.) по аналогии с общей процедурой **6б** и получали результат в виде белого твердого вещества (13 мг, 0,020 ммоль, выход 9%) в виде гидрохлоридной соли. МС (ЭРИ): 509,1 [М+Н]$^+$.

Пример 524

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

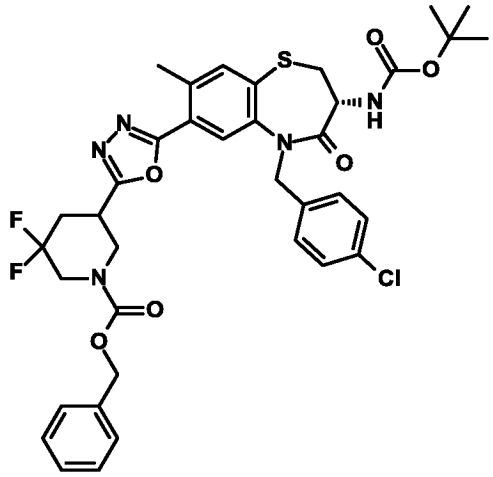


Шаг а) *бензил 5-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



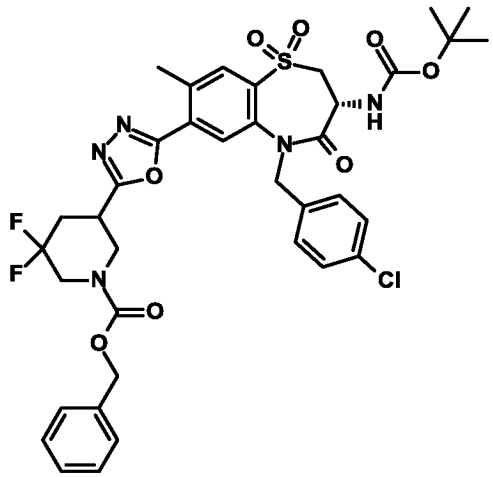
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре 7б из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(гидразинкарбонил)-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (пример 276, шаг в) (250 мг, 0,509 ммоль) и 1-(фенилметил) 5,5-дифтор-1,3-пиперидиндикарбоксилата (CAS 1356338-81-2) (152 мг, 0,509 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (200 мг, выход 51%). МС (ЭРИ): 772,4 $[M+H]^+$.

Шаг б) *бензил 5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



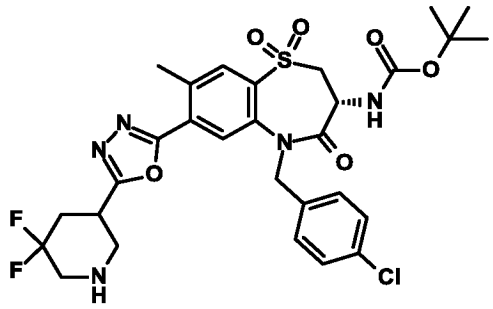
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **8a** из бензил 5-[[[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-карбонил]амино]карбамоил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,256 ммоль) и получали результат в виде светло-желтой пены, содержащей требуемый продукт (333 мг, выход 156%). МС (ЭРИ): 654,3 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг в) *бензил 5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат*



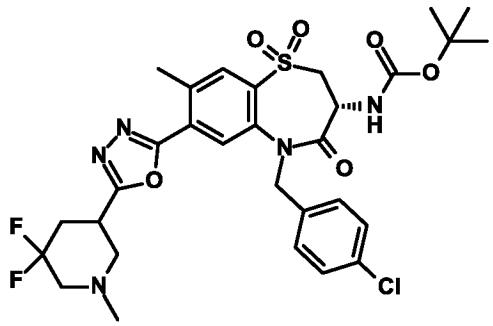
Указанное в заголовке соединение получали аналогично общей процедуре **5** получения бензил 5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (333 мг, 0,406 ммоль) и с результатом в виде светло-желтого масла (140 мг, выход 41%). МС (ЭРИ): 730,3 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору бензил 5-[5-[(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (131 мг, 0,167 ммоль) в MeOH (2,5 мл) добавляли Pd/C 10% (CAS 7440-05-3) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при к.т. в течение 30 мин. Смесь фильтровали, растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного аморфного твердого вещества (92,2 мг, выход 73%), МС (ЭРИ): 652,4 $[M+H]^+$.

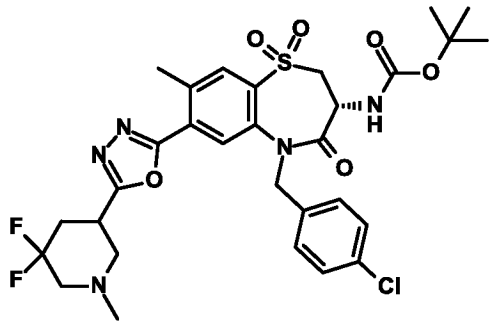
Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К раствору трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (30 мг, 0,046 ммоль) в MeOH (0,978 мл) добавляли формальдегид в воде (раствор 37%, CAS 50-00-0) (13,8 мг, 0,46 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (CAS 56553-60-7) (263 мг, 0,46 ммоль) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли две капли воды и смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле

(гептан:EtOAc = 1:0 - 0:1), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (17,2 мг, выход 53%), МС (ЭРИ): 666,4 $[M+H]^+$.

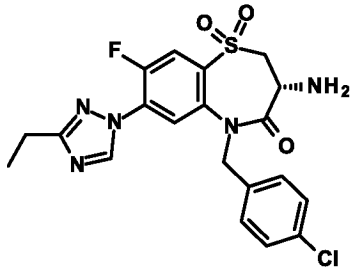
Шаг e) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



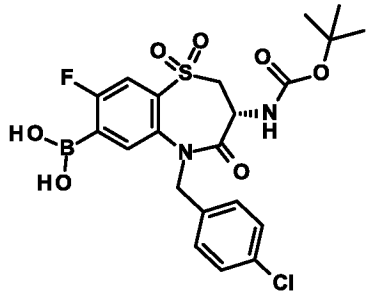
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6г** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (17,2 мг, 0,026 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (12 мг, выход 82%). МС (ЭРИ): 566,2 $[M+H]^+$.

Пример 525

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-триазол-1-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он

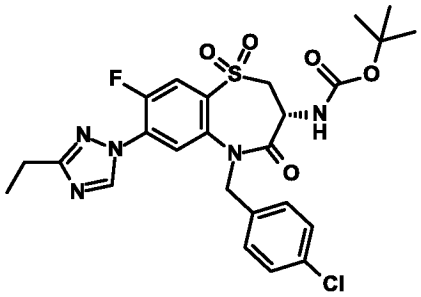


Шаг a*) (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-7-ил]борная кислота*



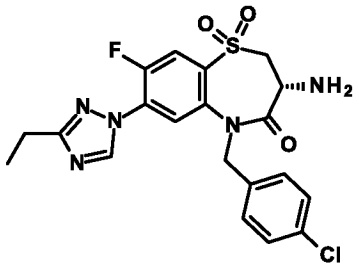
К раствору (3R)-3-амино-7-бром-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она (2,2 г, 4,0 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли бис(пинаколато)диборон (2,44 г, 9,63 ммоль, 2,4 экв.), ацетат калия (1,22 г, 12,45 ммоль, 3,1 экв.) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,34 г, 0,470 ммоль, 0,12 экв.) в атмосфере Ar и перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали три раза с помощью EOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Оставшееся неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой преп-ВЭЖХ с получением (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]бороновой кислоты (1,01 г, выход 42%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 457,2 [M-изобутен+H]$^+$.

Шаг б) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-триазол-1-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



К смеси ацетата меди (187,52 мг, 1,03 ммоль, 2,65 экв.), NEt_3 (0,26 мл, 1,85 ммоль, 4,75 экв.) и 3-этил-1H-1,2,4-триазола (CAS:7411-16-7) (189 мг, 1,95 ммоль, 5 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли пятью порциями раствор (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-7-ил]борной кислоты (200 мг, 0,39 ммоль) в MeCN (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч., выливали в воду (10 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали преп-ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1), получая указанное в заголовке соединение (30 мг, 0,05 ммоль, выход 9,9%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 564,1 [M+H]$^+$.

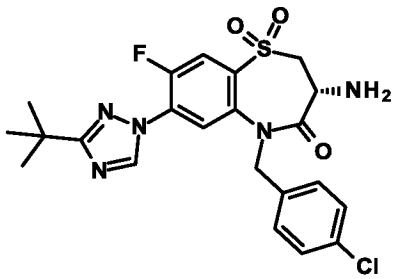
Шаг в) *(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-триазол-1-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



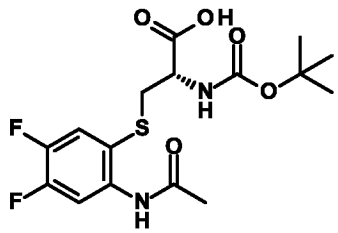
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6e** (с использованием HCl/EtOH вместо HCl/EtOAc) из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-триазол-1-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (30 мг, 0,053 ммоль) и получали результат в виде белого порошка (2,9 мг, выход 11%). МС (ЭРИ): 464,3 $[M+H]^+$.

Пример 526

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутил-1,2,4-триазол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он



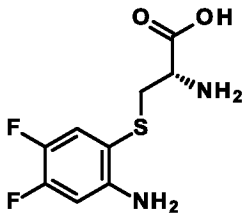
Шаг а*)* *(2S)-3-(2-ацетамидо-4,5-дифторфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановая кислота*



К смеси N-(2-бром-4,5-дифторфенил)ацетамид (CAS:64695-81-4) (5,0 г, 20 ммоль) и tBu_3P-Pd-G2 (CAS 1375325-71-5) (2,05 г, 4 ммоль, 0,2 экв.) в трет-амиловом спирте (70 мл) добавляли (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-сульфанилпропановую кислоту (CAS 20887-95-0) (4,87 г, 22 ммоль, 1,1 экв.) и карбонат цезия (9,77 г, 30 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь

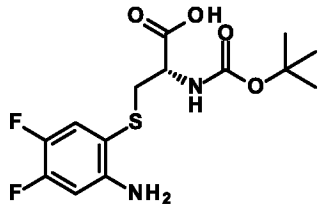
выливали в воду (300 мл) и доводили pH до 4 добавлением 1М водн. HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (300 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-ВЭЖХ. Элюент экстрагировали этилацетатом (500 мл), получая указанное в заголовке соединение (4,4 г, выход 49%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭРИ): 291,2 $[M\text{-изобутен-}CO_2+H]^+$.

Шаг б) *(2S)-2-амино-3-(2-амино-4,5-дифторфенил)сульфанилпропановая кислота*



К раствору (2S)-3-(2-ацетамидо-4,5-дифторфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (4,3 г, 11,01 ммоль, 1экв.) в смеси растворителей ТГФ/EtOH (80 мл, 1:1) добавляли 2М водной HCl (200 мл, 400 ммоль, 36 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 8 ч. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 98%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующем реакционном шаге. МС (ЭРИ): 249,1 $[M+H]^+$.

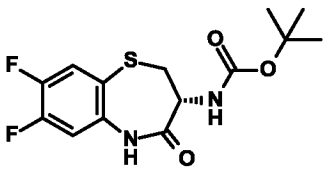
Шаг в) *(2S)-3-(2-амино-4,5-дифторфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановая кислота*



Смесь (2S)-2-амино-3-(2-амино-4,5-дифторфенил)сульфанилпропановой кислоты (3,0 г, 10,7 ммоль, 1 экв.), гидрокарбоната натрия (2,46 г, 29,3 ммоль, 2,73 экв.) и ди-трет-бутилдикарбоната (2,55 г, 11,7 ммоль, 1,09 экв.) в ТГФ (30 мл) и воде (15 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Раствор выливали в воду (100 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (200 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над

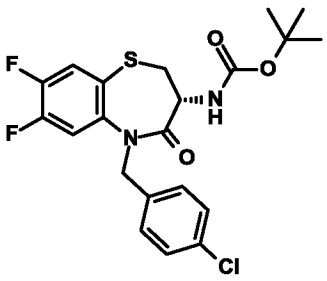
безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, выход 53%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующем реакционном шаге. МС (ЭРИ): 293,0 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг г) *трет-бутил N-[(3R)-7,8-дифтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



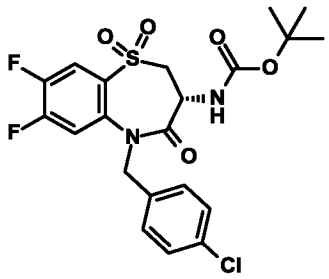
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **3** (в ТГФ вместо ДМФ) из (2S)-3-(2-амино-4,5-дифторфенил)сульфанил-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (2,6 г, 5,97 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (1,02 г, выход 39%). МС (ЭРИ): 275,0 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг д) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7,8-дифтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



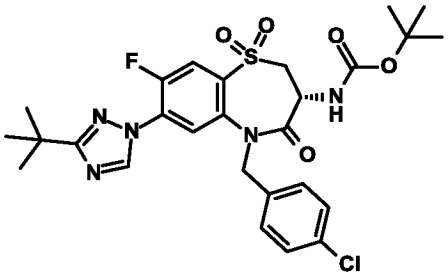
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **4** (в ДМФ вместо ДМСО) из трет-бутил N-[(3R)-7,8-дифтор-4-оксо-3,5-дигидро-2H-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (1,0 г, 3,03 ммоль) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (1,01 г, выход 63%). МС (ЭРИ): 399,3 $[M-изобутен+H]^+$.

Шаг е) *трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7,8-дифтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



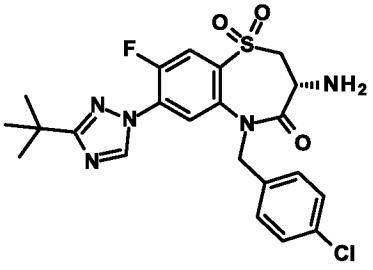
Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **5** из трет-бутил N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7,8-дифтор-4-оксо-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (1,0 г, 2,2 ммоль, 1 экв.) и получали результат в виде светло-желтого твердого вещества (1,01 г, выход 83%). МС (ЭРИ): 431,0 $[M\text{-изобутен}+H]^+$.

Шаг ж) *трет-бутил N-[(3R)-7-(3-трет-бутил-1,2,4-триазол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамат*



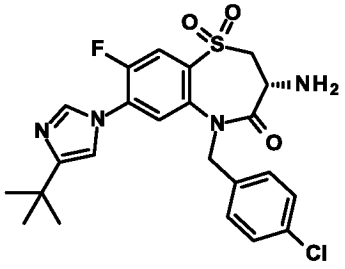
К суспензии *трет-бутил* N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7,8-дифтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,21 ммоль) и карбоната калия (120 мг, 0,87 ммоль, 4,23 экв.) в ДМСО (1 мл) добавляли 3-трет-бутил-4H-1,2,4-триазол (CAS:96440-78-7) (110 мг, 0,88 ммоль, 4,28 экв.) при 20°C и смесь перемешивали в течение 3 ч. Раствор выливали в воду (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл). Слои разделяли, органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-ТСХ (ПЭ:ЭА = 2:1), получая указанное в заголовке соединение (51 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. МС (ЭРИ): 592,0 $[M+H]^+$.

Шаг и) *(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутил-1,2,4-триазол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-он*



Указанное в заголовке соединение готовили аналогично общей процедуре **6б** из трет-бутил N-[(3R)-7-(3-трет-бутил-1,2,4-триазол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-3-ил]карбамата (40 мг, 0,07 ммоль) и получали результат в виде белого твердого вещества (21,9 мг, выход 64%). МС (ЭРИ): 492,1 $[M+H]^+$.

Пример 527 из следующей таблицы был осуществлен по аналогии с примером 526, шагами ж, и), с использованием соответствующего структурного элемента имидазола.

Пр.	**Структура**	**Систематическое название**	**Структурные элементы**	**МС, ЭРИ: м/з**
527		(3R)-3-амино-7-(4-трет-бутилимидазол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-он (*)	5-трет-бутил-1H-имидазол (CAS 21149-98-4)	491,3 $[M+H]^+$

* в виде гидрохлоридной соли

2) Биологические примеры

2.1) Анализы ингибирования ДГК *in vitro*

Киназы ДГК α и ζ используют АТФ для фосфорилирования субстрата 1,2-дилауроил-sn-глицерола (ДЛГ, входящего в состав липосом). В результате этой ферментативной реакции АТФ превращается в АДФ.

После завершения киназной реакции добавляют реагент, истощающий АТФ, который завершает киназную реакцию и истощает остатки АТФ, оставляя только АДФ. Во-вторых, добавляют реагент для обнаружения, который

одновременно преобразует АДФ в АТФ и позволяет вновь синтезированному АТФ преобразовываться за счет реакции люциферазы/люциферина в свет.

Реактивы и материалы

Буферные ингредиенты (растворы и соли)

Химические вещества	**Поставщик**	**Кат. №:**
DTT	AppliChem	Кат. № A3668
BSA	Sigma - Aldrich	Кат. № A2153-10G
MOPS	Sigma - Aldrich	Кат. № M1254
Хлорид натрия (NaCl)	Sigma - Aldrich	Кат. № S7663-1KG
Хлорид магния ($MgCl_2$)	MERCK	Кат. № 1.05833.0250
Хлорид кальция ($CaCl_2$)	Sigma - Aldrich	Кат. № C4901-500G

Белки / Субстраты / Индикатор

Белки / Субстрат / Индикатор	**Поставщик**	**Лот#; Зонд#**
DGKA	Собственное производство	hDGKalpha(1-735)-N-His
DGKZ	Собственное производство	hDGKzeta(1-928)-N-His
18:1 PS (DOPS)	Sigma - Aldrich	Кат. № 840035C
16:0-18:1 PC	Sigma - Aldrich	Кат. № 850457C
1,2-дилауроил-sn-глицерин (ДЛГ)	Sigma - Aldrich	Кат. № 800812C
Ультрачистый АТФ	Promega	Кат. № V9101 Часть № V915A
Реагент АДФ-Glo	Promega	Кат. № V9101 Часть № V912A
Субстрат для обнаружения киназы	Promega	Кат. № V9101 Часть № V914A
Буфер для обнаружения киназы	Promega	Кат. № V9101 Часть № V913A

Полноразмерные DGKA и Z экспрессировались в клетках насекомых Sf21 путем заражения клеток бакуловирусной массой при MOI 2. Очистку обоих ферментов проводили, как описано ранее в Takahashi et al., PeerJ, 2018 (*Takahashi, D.; Sakane, F. Expression and purification of human diacylglycerol kinase alpha from baculovirus-infected insect cells for structural studies. PeerJ 2018, 6, No. e5449*).

Оборудование

Материал	**Поставщик**	**Кат. № / Диапазон объемов**
Многолуночный планшет на 384 лунки, белый	Greiner	Кат. № 781904
Многолуночный планшет на 384 лунки, белый	Corning	Кат. № CLS3574
Многоканальные пипетки Matrix	Thermo Fisher SCIENTIFIC	2 -125 мкл
Multidrop Combi	Thermo Fisher SCIENTIFIC	0,5 – 50 мкл/лунка
Устройство для считывания планшетов Envision	Perkin Elmer	

Буфер для анализа (30 мл)

Химическое вещество	**начальная концентрация (сток)**		**Рабочий раствор (1-кратно)**			**конечная концентрация анализа**	
	конц.	[мМ, %....]	конц.	[мМ, %....]	Объем [мкл]	конц.	[мМ, %....]
MOPS (pH 7,5)	1000	мМ	50	мМ	1500	50	мМ
NaCl	5000	мМ	100	мМ	600	100	мМ
$MgCl_2$	1000	мМ	10	мМ	300	10	мМ
$CaCl_2$	1	мМ	0,001	мМ	30	0,001	мМ
DTT	1000	мМ	1	мМ	30	1	мМ
BSA	10	%	0,01	%	30	0,01	%
заполнены:			ддВода:		27510		

Аналитическая процедура

Концентрированный раствор липосом готовили в аналитическом буфере без ДТТ и БСА: 2 мМ ДЛГ в 21 мМ суммарной концентрации липосом (2 мМ ДЛГ / 8 мМ PS / 11 мМ PC). Реакционные смеси содержат буфер для анализа с конечной концентрацией ДЛГ 125 мкМ и концентрацией АТФ 25 мкМ (для анализа DGKA) или 50 мкМ (для анализа DGKZ). Реакции начинали добавлением киназ ДГК α и ζ в конечных концентрациях 4 нМ и 2 нМ, соответственно. Через 1 час реакции количество образовавшегося АДФ определяли с помощью киназного анализа АДФ-Glo (Promega) в соответствии с

инструкцией производителя. Соединения добавляли по 11-точечной дозовой зависимости, начиная с 10 мМ, в разведениях 1:3, с конечной концентрацией ДМСО 2%. В качестве обработчика жидкости использовали multidrop combi, а люминесценцию считывали за 0,5 с с помощью устройства envision reader (PE).

Результаты

Пример	**Анализ ДГКальфа АДФ Glo IC50 (мкМ)**	**Анализ ДГКзета АДФ Glo IC50 (мкМ)**
8	0,284	0,224
28	0,513	0,672
29	>62,50	33,089
43	0,275	0,344
47	0,943	0,062
48	0,403	0,114
54	1,993	4,093
57	0,21	0,254
62	0,452	0,622
63	0,2	0,126
86	0,643	0,685
87	3,06	3,666
90	2,977	4,459
184	0,244	0,29
196	0,216	0,231
204	0,068	0,07
205	0,299	0,147

207	>62,50	0,193
208	2,641	0,147
209	1,487	0,408
210	1,619	0,36
211	1,29	0,33
212	0,975	0,046
213	2,136	0,052
214	0,214	0,1
215	0,662	0,886
244	0,836	1,101
253	0,198	0,105
266	54,48	40,085
289	0,587	0,482
292	0,528	0,494
293	1,153	1,203
297	0,373	0,357
300	3,935	0,481
303	0,301	0,251
310	2,766	0,098
311	43,696	0,069
312	0,454	0,029
313	1,659	0,13
314	6,146	0,15

322	17,831	0,933
331	0,857	0,176
345	0,343	0,207
348	2,662	0,374
350	1,613	0,235
357	0,403	0,114
358	2,699	0,122
361	0,876	0,933
373	1,405	0,644
378	4,057	1,436
379	42,677	1,305
381	3,309	0,658
384	4,579	2,252
386	3,569	0,778
390	38,547	2,628
391	0,773	0,993
406	5,018	13,982
407	1,419	2,661
408	4,767	0,881
409	2,871	0,795
411	2,089	0,746
412	2,693	0,484
413	1,547	1,981

416	1,448	1,676
417	6,406	2,114
420	0,806	0,454
430	0,467	0,594
431	0,42	0,683
437	0,528	3,679
438	0,797	1,345
442	1,387	0,285
444	6,112	1,906
452	0,340	0,400
459	0,625	0,632
466	2,091	1,032
500	1,734	1,827
517	0,272	0,316
518	0,442	0,639
521	3,002	0,338
522	4,07	0,529
523	1,294	1,512

2.2) <u>Измерение секреции IL2</u>

В качестве показателей активации Т-клеток измеряли секрецию IL2 через 24 часа и пролиферацию через 5 дней. Увеличение секреции IL2 и пролиферации при обработке соединениями оценивали в % от максимума эталонного соединения **A1.** В WO 2016/139181 в качестве примера 70 раскрыто эталонное соединение **A1**. Для того чтобы убедиться в отсутствии нежелательной TCR-

независимой активации, для всех соединений был проведен контрольный скрининг в условиях ФСБ.

Реактивы и материалы

Реактивы	**Информация**	**Исход-ная конц.**	**Конечная конц.**
Буфер для разведения соединений (CDB) ДМСО	Sigma, № D2650	>99%	0,2% ДМСО
RPMI + GlutaMAX	Gibco, № 61870-010		
Сыворотка крови человека (HS)	Sigma, № H3667-100ML	100%	5%
Пируват натрия (100 мМ)	Gibco, № 11360-039	100x	1x
2-меркаптоэтанол	Gibco, № 31350-010	50 мМ	50 мкМ
Пенициллин-стрептомицин (10000 Ед/мл)	Life Technologies, № 15140122	100X	1X
Первичные клетки Т-лимфоцитов, обогащенные из выделенных мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК)	Лейкоцитарный слой для PBMC заказывали в Blutspendezentrum Basel-Stadt, RNCB ID: CL008438		312'500 клеток/см2 в 96 лунках (100 тыс./лунка)
Активатор Контр. Этал. Соед.	эталонное соединение A1, сток в ДМСО, конечный объем 0,2% ДМСО	10 мМ	20 мкМ
Нейтральный контроль ДМСО	Sigma, № D2650	100%	0,2% ДМСО
Соединения	Сток в ДМСО	10 мМ	DR начинался с 20 мкМ; разб. Фактор 3,333; 5 шагов

Без стимуляции Контроль ФСБ++	ФСБ++, Gibco № 14040-091	100%	100%
Контроль стимуляции CD3	Моноклональное антитело CD3 (OKT3), Thermo Fisher № 16-0037-81	1 мг/мл	В зависимости от донора (0,1 - 1,0 мкг/мл)
96-луночные планшеты для культивирования клеток, с покрытием из поли-D лизина	Corning, № 354640		
Буфер для нанесения покрытия для стим-контроля CD3	ФСБ++, Gibco № 14040-091		
Промывочный буфер для планшетов с покрытием и ИФА	ФСБ--, Gibco № 14190-094		
Набор для иммуноферментного анализа IL-2 Human ProQuantum	Invitrogen, № A35603		
MicroAmp™ EnduraPlate™ Optical 384-Well для иммуноанализа	Applied Biosystems, № 4483273		
LightCycler® 480 Уплотнительная фольга для иммуноанализа	Roche, № 04729757001		
Набор для ИФА IL-2 человека без покрытия	Thermo Fisher Scientific, № 88-7025-88		
Твин 10% для ИФА	Bio-Rad, № 161-0781	10%	0,05%
Планшеты Nunc MaxiSorp для ИФА	Thermo Fisher Scientific, № 439454		
Планшеты с V-образным дном для разведений в ИФА	Greiner Bio-One, № 651201		
MACS-фильтр (сетчатый фильтр для клеток)	Miltenyi Biotech, № 130-041-407		

TopSeal-A Plus (герметизация для сбора sn)	Perkin Elmer, № 6050185		
Планшеты с U-образным дном для сбора IL-2/супернатанта	Costar, № 3799		
LightCycler® 480 многолуночный планшет на 96 ячеек белого цвета, рабочий планшет ProQuantum	Roche, № 04729692001		

Культура клеток

Выращенные первичные Т-клетки человека размораживали и культивировали в среде RPMI 1640 (Gibco, № 61870-010) + 5% человеческой сыворотки (HS, Sigma, № H3667) + 1 мМ пирувата натрия (Gibco, № 11360-039) + 50 мкМ 2-меркаптоэтанола (Gibco, № 31350-010) и 1x Пен-Стреп (Life Technologies, № 15140122) при плотности 2 млн/мл в течение 3 часов при 5% CO2, 37°C и 95% влажности. Для покрытия планшетов ФСБ++ с ФСБ-- или ФСБ++ с CD3-антителом (концентрация зависит от донора и определяется титрованием CD3) добавляли по 100 мкл/лунка в 96-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизином. Планшеты запечатывали и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 часов на настольной качающейся платформе. После инкубации планшеты однократно промывали ФСБ- и заполняли только культуральной средой в количестве 40 мкл/лунка. Затем соединения добавляли (см. следующий раздел) в планшеты, содержащие только среду. Через 3 часа культивирования Т-клеток их отфильтровывали через сетчатый фильтр (Miltenyi Biotech, №130-041-407), снова подсчитывали и доводили концентрацию до 1,25 млн/мл.

Затем клетки высевали по 80 мкл/лунка - 40 мкл/лунка, включая дозируемые соединения, в соответствии со схемой планшета. При добавлении клеток соединения дополнительно разбавляли 1:3, в результате чего получали 100 тыс. клеток/120 мкл/лунка. Через 24 часа 40 мкл надосадочной жидкости аккуратно собирали сверху, не затрагивая клетки, и переносили в круглодонный 96-луночный планшет. Собранный и замороженный супернатант использовали

для определения IL2 с помощью набора IL-2 Human ProQuantum Immunoassay Kit (Invitrogen) или набора Human IL-2 ELISA Kit (Thermo Fisher).

Обработка соединением

Соединения добавляли в 5 или 6-точечной зависимости от дозы с помощью цифрового дозатора Tecan D300e, при этом все условия были в 3 раза более концентрированными, чем конечная концентрация, так как клетки добавляются после обработки (80 мкл клеток на 40 мкл подготовленной среды с обработкой). DR начинался при конечной концентрации 20 мкМ или 10 мкМ и коэффициенте разведения 3,333. В качестве положительного контроля использовали эталонное соединение **A1**, которое также добавляли в зависимости от дозы, дополнительно к 3 лункам с 20 мкМ, представляющим собой положительный контроль стимулятора. Все лунки нормализовали ДМСО до конечной концентрации 0,6% (конечная концентрация 0,2%).

Иммуноанализ IL2 ProQuantum

Иммуноферментный анализ проводится в соответствии с инструкцией производителя (Invitrogen, № A35603).

Дополнительная информация: Для проведения иммуноанализа используются оптические 384-луночные планшеты MicroAmp™ EnduraPlate™ Optical. Замороженный супернатант размораживали и центрифугировали в течение 5 минут при 1000xg, оба шага при 4°C. После центрифугирования необходимое количество образца отбирали сверху и в отдельном планшете LightCycler V-bottom (рабочий планшет) разбавляли буфером для разведения, коэффициент разведения зависит от условий ФСБ или CD3, но не менее 1:3. Стандарт и холостые образцы IL-2 готовили в том же планшете с V-образным дном, стандарт с диапазоном 0,0128-5000 пг/мл (расширенная версия). После подготовки 5 мкл разведений образцов или стандарта/ холостого опыта переносили в оптический 384-луночный планшет (аналитический планшет) и выполняли протокол реакции в объеме 10 мкл. Для проведения измерений используется система QuantStudio 12K Flex. Извлечение исходных данных и расчет концентраций IL-2 производили с помощью онлайн-приложения Thermo Fisher (apps.thermofisher.com/apps/proquantum).

ИФА IL2

ИФА проводили в соответствии с инструкцией производителя (Thermo Fisher Scientific, № 88-7025-88).

Дополнительная информация: Для проведения ИФА использовали 96-луночные планшеты Nunc MaxiSorp. Замороженный супернатант размораживали и центрифугировали в течение 5 мин. при 1000xg, оба шага при 4°C. После этого отбирали необходимое количество образца сверху и в отдельном планшете с V-образным дном разбавляли разбавителем для ИФА, коэффициент разбавления зависит от условий ФСБ или CD3. Стандартный и холостой образцы IL-2 готовили в одном и том же планшете с V-образным дном. После подготовки в планшеты Nunc переносили по 50 мкл разведений образцов и по 100 мкл стандартов или холостых образцов.

Расчеты и представление данных

Планшеты с CD3 и ФСБ анализировали отдельно в программе Genedata Screener, используя нормализацию Roche PCT_POS_CTRL с ДМСО в качестве нейтрального контроля и 20 мкМ эталонного соединения **A1** в качестве контроля стимуляции/100%.

Для условий CD3 были получены значения EC50 и Emax соответствующей сигмоидальной кривой. Если кривую подогнать не удавалось, EC50 указывали в пустом поле, а Emax определяли по отдельным точкам данных. Величина Emax не всегда соответствовала самой высокой тестируемой концентрации (20 мкМ), поэтому также указывалась концентрация, при которой была достигнута максимальная активация («Концентрация при макс. активации IL2»). Отмечались соединения, активирующие нестимулированные клетки, или соединения, отрицательно влияющие на жизнеспособность (см. анализ пролиферации).«ть»

Результаты

Пример	**EC50 (нМ) CD3 IL2 Тклеток**	**Емакс IL2 (% активации)**	**Концентрация при макс. активации IL2 (нМ)**
1		12	20 000
2		41	1 800
3	11 959,5	65	20 000
4		52	20 000

5	991,2	180	6 000
6	>20 000,0	40	20 000
7		144	20 000
8	93,8	110	6 000
9	1 316,80	75	
10	3 096,40	92	
11	1 301,40	95	
12	967	79	
13	>10 000,0	76	10 000
14	917,1	86	
15	832,3	150	
16	2 825,50	102	
17	262,4	149	
18	910	88	
19	1 165,10	97	
20	845,5	81	
21	665,5	174	
22	>10 000,0	42	10 000
23	3 786,10	109	
24	6 624,10	64	
25	1 319,20	185	
26	>10 000,0	23	10 000
27	1 231,70	94	

28	1 109,00	74	
29	854,6	88	
30	39,8	93	
31	343,6	111	
32	7 627,90	150	
33	5 281,50	101	
34	5 866,50	66	
35	7 129,00	152	
36	472,5	74	
37	>20 000,0	35	20 000
38	>20 000,0	55	20 000
39	842,3	150	20 000
40		55	6 000
41		67	6 000
42		75	6 000
43	2 319,30	131	20 000
44		140	20 000
45		118	20 000
46	686,4	71	
47	2 858,10	137	
48	2 327,9	151	
49	2 180,20	117	20 000
50		35	20 000

51		40	20 000
52	974,5	161	6 000
53	<162,0	111	160
54		85	6 000
55	53,2	135	1 800
56		156	6 000
57	36,7	232	6 000
58	219,9	78	
59	79,9	64	
60	535,2	182	
61	1912,2	27	6 000
62	148,9	89	
63	67,1	178	160
64	4 345,20	52	
65	3 848,10	64	
66	1 333,30	137	
67	199,1	153	1 600
68	>20 000,0	36	20 000
69	1 673,80	206	20 000
70	74,6	167	540
71	>20 000,0	47	540
72	3 237,30	73	20 000
73	50,2	164	1 800

74	55,2	237	6 000
75	113,8	97	10 000
76	748,8	127	1 800
77	340,9	135	20 000
78	2 351,20	127	20 000
79		95	20 000
80	176,4	212	1 800
81	1 272,20	128	20 000
82	631,4	171	20 000
83	469,9	62	1 800
84	450,5	245	6 000
85	470,3	89	6 000
86	4180,8	94	20 000
87	1 526,20	66	
88	688,9	64	
89	117,1	83	
90	818,6	94	
91	34,1	201	
92	144,9	89	
93	659,7	105	
94	161,2	88	
95	5 360,70	70	
96	603,8	61	

97	1 038,70	167	
98	71,2	205	
99	105,3	153	
100	484,3	153	
101	72,2	78	
102	>10 000,0	27	10 000,00
103	583,2	63	
104	277,4	110	
105	1 173,10	112	
106	783,7	173	
107	188,3	274	
108	498,2	93	
109	1 498,40	78	
110	231,6	81	
111	3 132,60	60	
112	3 226,40	82	
113	100,2	91	
114	756,4	91	
115	2 214,20	135	
116	7 344,20	57	
117	3 571,60	67	
118	227,6	81	
119	1 214,00	79	

120	256	101	
121	6 373,20	98	
122	238,3	76	
123	1 650,10	89	
124	1 666,80	74	
125	1 436,10	86	
126	62,4	148	
127	231,7	136	
128	1 240,90	94	
129	1 903,20	50	
130	283,8	163	
131	376,4	150	
132	1 954,90	78	
133	1 185,10	84	
134	1 360,50	115	
135	2 903,70	97	
136	187	67	
137	486,7	99	
138	3 474,50	82	
139	3 998,50	77	
140	3 884,70	65	
141	254,6	59	
142	223,6	78	

143	1 271,10	74	
144	1 823,50	93	
145	404	93	
146	259,8	93	
147	348,4	77	
148	987,5	99	
149	4 229,80	85	
150	358	120	
151	93,4	149	
152	476,9	126	
153	245,9	141	
154	890,3	78	
155	778,1	66	
156	3 343,90	71	
157	2 102,20	102	
158	193,8	98	
159	218,4	127	
160	499,5	132	
161	1 150,20	46	
162	382,7	76	
163	99,7	55	
164	708,4	108	
165	457,7	74	

166	566,8	70	
167	121,8	71	
168	1 587,10	60	
169	3 344,40	84	
170	405,2	50	
171	75,7	54	
172	1 671,90	147	
173	2 179,70	95	
174	2 193,30	99	
175	>10 000,0	48	10 000,00
176	2 505,10	79	
177	1 442,90	123	
178	333,4	98	
179	334,6	101	
180	2 379,30	107	
181	1 989,10	76	
182	1 594,10	75	
183	43	73	
184	108,7	84	
185	4 930,80	57	
186	157,8	66	
187	594,4	81	
188	3 183,60	73	

189	>2 727,3	64	2 720
190	1 643,30	75	
191	11 389,60	85	20 000
192	124,6	183	
193	38,7	435	
194	40,7	135	
195	167	97	
196	36,1	105	
197	226,1	122	
198	562,1	96	
199	>10 000,0	25	10 000
200	141,5	84	
201	827,9	155	
202	1 304,20	77	
203	1 581,10	167	
204	78,5	142	
205	1 052,40	112	
206	541,7	116	
207	4 379,2	131	
208	5 251,0	92	
209	5 813,3	84	
210	7 166,0	93	
211	793,1	203	

212	2 947,1	116	
213	3 271,5	203	
214	1 498,4	175	
215	5 360,30	174	
216	16 351,50	63	20 000
217	779,8	168	6 000
218	7 864,30	57	
219	3 212,50	90	20 000
220	237,7	220	20 000
221	382,2	46	20 000
222	534,8	61	6 000
223	>20 000,0	65	6 000
224	>20 000,0	34	20 000
225	4 374,50	85	20 000
226	>20 000,0	33	20 000
227	>20 000,0	48	20 000
228	5 203,50	96	20 000
229	2 442,70	110	20 000
230	104,6	119	20 000
231	295	109	20 000
232	37	93	
233	95	80	
234	5 337,10	72	

235	170	135	
236	3 228,90	88	
237	526,1	90	
238	769	27	
239	5 577,60	63	
240	6 389,70	65	
241	>10 000,0	39	10 000
242	4 799,90	74	
243	918,3	257	
244	235,9	161	
245	92,1	99	
246	342	100	
247	320,5	48	
248	139,7	168	
249	>10 000,0	41	740
251	>10 000,0	10	2 720
252	1 155,60	49	
253	<15,1	161	
254	59,5	134	
255	848,8	23	
256	>20 000,0	44	20 000
257	>20 000,0	76	160
258	10 765,10	57	20 000

259	2 099,30	61	6 000
260	>20 000,0	25	20 000
261	2 687,80	108	20 000
262	<162,0	62	1 800
263	1 396,70	26	6 000
264	8 103,00	35	20 000
265	>20 000,0	25	20 000
266	214	120	1 800
267	5 442,00	86	20 000
268	7 825,00	57	
269	>10 000,0	3	740
270	57,4	68	
271	4 814,70	65	20 000
272	1 703,00	73	20 000
273	7 206,10	103	20 000
274	>20 000,0	69	20 000
275	9 150,30	55	20 000
276	1 062,60	58	
277	6 937,80	60	
278	176,8	135	1 800
279	470	63	1 800
280	852,5	56	1 800
281	>10 000,0	50	10 000,00

282	3 714,60	103	20 000
283	1 009,40	81	6 000
284	>20 000,0	30	20 000
285	9 365,80	56	20 000
286	>20 000,0	46	20 000
287	19 263,30	47	20 000
288	>10 000,0	16	10 000,00
289	158	99	6 000
290		31	1 800
291	1 701,10	165	
292	125,5	154	
293	3 308,70	71	
294	373,5	176	
295	885	104	
296	709,6	112	
297	169	193	
298		122	2 720
299	2 496,10	85	
300	243,2	182	
301	6 139,00	74	
302	>10 000,0	37	2 720,00
303	1 073,80	101	
304	8 138,80	57	

305	1 811,70	115	
306	570,8	67	
307		172	10 000
308	>10 000,0	25	10 000
309	443,3	204	
310	3 237,90	109	
311	5 037,00	75	
312	225,6	437	
313	1 120,50	255	
314	234,3	115	
315	1 026,10	120	
316	678,9	273	
317	2 234,80	246	
318	550,2	116	
319	458,3	122	
320	3 205,80	125	
321	596,7	200	
322	740	77	
323	402,7	76	
324	4 372,90	132	
325	454,9	84	
326	703,3	93	
327	2 330,00	151	

328	1 078,10	116	
329	197,5	67	
330	1 825,60	108	
331	74,6	295	
332	746,5	142	
333	713,9	80	
334	239,4	50	
335	818,7	241	
336	7 020,30	140	
337	5 951,50	58	
338	1 576,40	158	
339	1 298,90	130	
340	3 078,50	119	
341	>10 000,0	63	10 000
342	>10 000,0	35	10 000
343	4 827,80	58	
344	472,7	175	
345		230	2 720
346	5 725,00	119	
347	3 498,50	60	
348	1 711,30	142	
349	1 329,30	201	
350	311,6	354	

351	287,8	188	
352	5 743,30	175	
353	3 245,20	112	
354	>10 000,0	38	10 000
355	6 048,50	71	
357	2 997,9	101	
358	9 453,50	122	
359	208,4	142	6 000
360	922,1	65	20 000
361	525,2	83	20 000
362	1 730,60	99	
363	2 173,60	80	
364	981,1	91	
365	956,8	65	
366	584,1	88	
367	576	49	
368	5 552,90	66	
369	1 699,70	85	
370	5 099,40	77	
371	>10 000,0	43	10 000
372	1 289,60	128	
373	1 162,40	130	
374	15 079,60	65	

375	461	54	
376	3 198,30	89	
377	1 720,40	51	
378	>10 000,0	37	
379	2 090,10	64	
380	819,3	137	
381	2 402,8	140	
382	1 683,70	101	
383	857,1	40	
384	791,9	86	
385	895	50	
386	4 874,8	72	
387	2 281,40	190	
388	331,3	115	
389	>2 727,3	24	2 720
390	>10 000,0	28	10 000
391	284,3	121	
392	567,5	99	
393	4 011,60	71	
394	3 085,50	74	
395	1 116,00	66	
396	936,6	128	
397	649,4	75	

398	878,9	117	
399	3 582,80	75	
400	4 052,60	75	
401	446,3	69	
402	1 636,80	124	
403	3 678,40	71	
404	8 110,80	117	
405	1 318,40	118	
406	2 506,60	76	
407	>10 000,0	40	10 000
408	>10 000,0	34	10 000
409		65	10 000
410	7 127,90	62	
411	>10 000,0	32	2 720
412	2 356,20	124	
413	1 079,10	160	
414	4 386,90	62	
415	443,4	77	
416	369,4	65	
417	327,5	74	
418	5 736,70	63	
419	1 508,60	127	
420	1 352,30	135	

421	3 244,40	82	
422	835,2	89	
423	1 498,80	74	
424	69,4	66	
425	>10 000,0	36	2 720
426	1 290,70	113	
427	>10 000,0	46	10 000
428	1 575,50	71	
429	959,9	96	
430	24,2	83	
431	4 083,40	82	
432	2 702,20	46	
433	5 603,60	50	
434	6 162,30	162	
435	3 280,70	138	
436	4 225,10	91	
437	1 401,50	125	
438	700,5	111	
439	2 103,90	260	
440	2 505,60	111	
441	3 850,80	144	
442	148,1	186	
443	>10 000,0	111	10 000

444	>10 000,0	50	10 000
445	9 559,30	54	
446	7 566,60	72	
447	2 539,50	52	
448	4 624,90	138	
450	73,1	122	540
451	152,9	160	10 000
452	121,3	102	740
453	178,1	87	2 720
454	97,7	111	740
455	225,2	101	2 720
456	606,8	100	
457	4 876,90	63	
458	543	131	
459	507,9	122	
460	508,6	49	
461	455,3	122	
462	986	99	
463	577,3	92	
464	1 132,00	115	
465	1 172,90	82	
466	458	152	
467	474,5	90	

468	3 781,70	89	
469	2 551,80	155	
470	551,3	55	
471	>10 000,0	31	10 000
472	108,8	122	
473	2 607,40	132	
474	251,3	165	
475	4 243,10	74	
476	8 679,00	105	
477	2 703,00	95	
478	831,6	95	
479	109,7	81	
480	<15,1	91	
481	1 882,80	78	
482	1 247,50	106	
483	2 601,10	85	
484	1 885,90	70	
485	8 129,20	129	
486	6 687,50	66	
487	8 604,00	97	
488	254,4	103	
489	4 057,70	66	
490	3 760,40	82	

491	443,2	150	
492	638,3	76	
493	1 279,70	89	
494	1 195,60	134	
495	798,7	171	
496	>10 000,0	17	2 720
497	1 721,60	139	
498	724,3	91	
499	2 227,30	102	
500	911,3	150	
501	3 119,50	113	
502	>10 000,0	29	
503	3 089,10	84	
504	1 226,60	104	
505	190,9	111	
506	1 321,00	95	
507	8 042,90	58	
508	458,8	65	10 000
509	290,2	123	2 720
510	91,7	102	
511	7 822,80	135	
512	992,8	267	
513	306,7	156	

514	1 921,40	91	
515	4 072,70	160	
516	2 738,90	97	
517	299,4	78	
518	134,8	114	
519	5 527,10	61	
520	1 150,50	146	
521	783,1	149	
522	619,4	135	
523	5 277,70	26	
524	>10 000,0	31	
525	3 512,80	80	
526		165	10 000
527	292,3	74	

2.1) Анализ пролиферации

Реактивы и материалы

Реактивы	**Информация**	**Исходная конц.**	**Конечная конц.**
Буфер для разведения соединений (CDB) ДМСО	Sigma, № D2650	>99%	0,2% ДМСО
RPMI + GlutaMAX	Gibco, № 61870-010		

Сыворотка крови человека (HS) термически инактивированная	Sigma, № H3667-100ML		5%
Пируват натрия (100 мМ)	Gibco, № 11360-039	100x	1x
2-меркаптоэтанол	Gibco, № 31350-010	50 мМ	50 мкМ
Пенициллин-стрептомицин (10000 Ед/мл)	Life Technologies, № 15140122	100X	1X
Первичные клетки Т-лимфоцитов, обогащенные из выделенных мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК)	Лейкоцитарный слой для PBMC заказывали в Blutspendezentrum Basel-Stadt, RNCB ID: CL008438		312'500 клеток/см2 в 96 лунках (100 тыс./лунка)
Активатор Контр. Этал. Соед.	эталонное соединение A1, сток в ДМСО, конечный объем 0,2% ДМСО	10 мМ	20 мкМ
Нейтральный контроль ДМСО	Sigma, № D2650		0,2% ДМСО
Соединения	Сток в ДМСО	10 мМ	DR начинался с 20 мкМ; разб. Фактор 3,333; 5 шагов
Без стимуляции Контроль ФСБ++	ФСБ++, Gibco № 14040-091	100%	100%

Контроль стимуляции CD3	Моноклональное антитело CD3 (OKT3), Thermo Fisher № 16-0037-81	1 мг/мл	В зависимости от донора (0,1 – 1,0 мкг/мл)
96-луночные планшеты для культивирования клеток, с покрытием из поли-D лизина	Corning, № 354640		
Буфер для нанесения покрытия для стим-контроля CD3	ФСБ++, Gibco № 14040-091		
Промывочный буфер для планшетов с покрытием	ФСБ--, Gibco № 14190-094		
Анализ жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay	Promega, № G7572	2x	1x
MACS-фильтр (сетчатый фильтр для клеток)	Miltenyi Biotech, № 130-041-407		
TopSeal-A Plus (герметизация для покрытия)	Perkin Elmer, № 6050185		
Лента с липкой основой (для измерения)	Perkin Elmer, № 6005199		

Выращенные первичные Т-клетки человека размораживали и культивировали в среде RPMI 1640 (Gibco, № 61870-010) + 5% человеческой сыворотки (HS, Sigma, № H3667) + 1 мМ пирувата натрия (Gibco, № 11360-039) + 50 мкМ 2-меркаптоэтанола (Gibco, № 31350-010) и 1x Пен-Стреп (Life Technologies, № 15140122) при плотности 2 млн/мл в течение 3 часов при 5% CO2, 37°C и 95% влажности. Для покрытия планшетов только ФСБ++ или ФСБ++ с CD3-антителом (концентрация зависит от донора и определяется титрованием CD3) добавляли по 100 мкл/лунка в 96-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизином. Планшеты запечатывали и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 часов на настольной качающейся платформе. После инкубации планшеты однократно промывали ФСБ- и заполняли только культуральной средой в количестве 40 мкл/лунка. Затем соединения добавляли (см. следующий раздел) в планшеты, содержащие только среду. Через 3 часа культивирования Т-клеток их отфильтровывали через сетчатый фильтр (Miltenyi Biotech, №130-041-407), снова подсчитывали и доводили концентрацию до 1,25 млн/мл.

Затем клетки высевали по 80 мкл/лунка - 40 мкл/лунка, включая дозируемые соединения, в соответствии со схемой планшета. При добавлении клеток соединения дополнительно разбавляли 1:3, в результате чего получали 100 тыс. клеток/120 мкл/лунка. Через 48 часов 40 мкл надосадочной жидкости аккуратно собирали сверху, не затрагивая клетки. Пролиферацию клеток оценивали через 5 дней путем измерения потребления АТФ с помощью программы CellTiterGlo (Promega).

Обработка соединением

Соединения добавляли в 5 или 6-точечной зависимости от дозы с помощью цифрового дозатора Tecan D300e, при этом все условия были в 3 раза более концентрированными, чем конечная концентрация, так как клетки добавляются после обработки (80 мкл клеток на 40 мкл подготовленной среды с обработкой). DR начинался при конечной концентрации 20 мкМ или 10 мкМ и коэффициенте разведения 3,333. В качестве положительного контроля использовали эталонное соединение **A1**, которое также добавляли в зависимости от дозы, дополнительно к 3 лункам с 20 мкМ, представляющим собой положительный контроль стимулятора. Все лунки нормализовали ДМСО до конечной концентрации 0,6% (конечная концентрация 0,2%).

Измерения титра клеток Glo

Через 5 дней для определения АТФ, которое прямо пропорционально количеству клеток в лунке, использовали реагент CellTiter-Glo® 2.0 Reagent. После визуального контроля на токсичность или выпадение в осадок исследуемых соединений планшеты уравновешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Реагент CellTiter-Glo® 2.0 также уравновешивали до комнатной температуры. После уравновешивания к клеткам добавляли равное количество реагента CellTiter-Glo (80 мкл/лунка) с помощью электронной многоканальной пипетки. Пластины помещали на качающуюся платформу на 15 минут при комнатной температуре. После инкубации дно планшетов заклеивали лентой с липкой основой. Люминесценцию измеряли на приборе PHERAstar FSX (время интервала 0,5 с, усиление 3000, высота фокуса 15 мм) и экспортировали в CSV-файл для анализа в программе Genedata screener.

Расчеты и представление данных

Планшеты с CD3 и ФСБ анализировали отдельно в программе Genedata Screener, используя нормализацию Roche PCT_POS_CTRL с ДМСО в качестве нейтрального контроля и 20 мкМ эталонного соединения **A1** в качестве контроля стимуляции/100%.

Для условий CD3 были получены значения EC50 и Emax соответствующей сигмоидальной кривой. Если кривую подогнать не удавалось, EC50 указывали в пустом поле, а Emax определяли по отдельным точкам данных. Величина Emax не всегда соответствовала самой высокой тестируемой концентрации (20 мкМ), поэтому также указывалась концентрация, при которой была достигнута максимальная пролиферация («Концентрация при макс. пролиферации»). Отмечались соединения, активирующие нестимулированные клетки (см. измерения IL2), или соединения, отрицательно влияющие на жизнеспособность.

Результаты

Пример	**EC50 (нМ) CD3 Тклеточной пролиферации**	**Емакс пролиферации (% активации)**	**Концентрация при макс. пролиферации (нМ)**
1	>20 000,0	33	20 000
2	>20 000,0	34	1 800

3	4 299,4	68	20 000
4	1 050,1	168	6 000
5	2 141,7	154	20 000
6	>20 000,0	39	20 000
7	2 748,6	264	20 000
8	84,5	130	
9	4 662,90	63	
10	4 035,00	78	
11	1 356,20	107	
12	1 016,80	84	
13	3 509,10	87	
14	810	131	
15	2 436,90	109	
16	3 658,20	65	
17	166,6	239	
18	295,5	136	
19	1 292,20	58	
20	567,1	111	
21	292,9	127	
22	>10 000,0	74	
23	588,2	161	
24	2 017,80	95	
25	248,8	132	

26	6 392,10	64	
27	2 053,30	103	
28	1 261,30	129	
29	93,6	172	
30	43,5	117	
31	275,6	97	
32	808,5	101	
33	1 901,40	104	
34	2 802,90	100	
35	1 241,40	125	
36	403,7	86	
37	15 303,2	57	20 000
38	>20 000,0	50	20 000
39	485,7	161	20 000
40	>20 000,0	34	20 000
41	9 356,4	61	20 000
42	1 308,1	80	20 000
43	265,2	143	6 000
44	701,7	122	20 000
45	1969,9	80	20 000
46	1 819,40	94	
47	561,1	142	
48	3 189,0	248	10 000

49	585,3	112	6 000
50	>20 000,0	40	20 000
51	2 691,6	94	20 000
52	1 094,9	133	60 000
53	<162,0	243	6 000
54	1 120,6	116	6 000
55	50,7	282	1 800
56	414,4	136	20 000
57	32,7	231	1 800
58	684,5	126	
59	54,5	94	
60	320,1	110	
61	624,7	144	20 000
62	721,3	88	
63	48,8	141	
64	>10 000,0	36	10 000
65	1 055,80	77	
66	2 069,60	112	
67	112	165	20 000
68	5 140,0	91	20 000
69	4 767,7	171	20 000
70	213,5	255	1 800
71	<162,0	71	1 800

72	1 138,7	124	20 000
73	125,6	194	6 000
74	48,7	180	6 000
75	35,1	161	20 000
76	1 079,8	173	20 000
77		183	20 000
78	1 108,4	86	20 000
79	172,9	154	20 000
80	81,5	278	6 000
81	520,7	185	6 000
82	728,1	148	20 000
83	>20 000,0	27	6 000
84	226,5	191	1 800
85	236,6	100	1 800
86	777,3	95	6 000
87	2 737,00	82	
88	242	97	
89	615,2	104	
90	2 342,40	96	
91	124,6	139	
92	195,9	141	
93	1 753,10	100	
94	18,1	85	

95	6 155,70	67	
96	>2 727,3	46	2 720
97	519,9	115	
98	64,6	112	
99	82,2	112	
100	49,6	89	
101	49,1	121	
102	7 691,80	65	
103	213,4	102	
104	149,8	112	
105	4 163,80	31	
106	253,9	111	
107	955,4	134	
108	1 526,30	117	
109	1 744,40	86	
110	125,1	131	
111	556	97	
112	1 048,60	124	
113	107,3	106	
114	>10 000,0	65	10 000
115	495,2	127	
116	4 642,70	84	
117	5 017,80	68	

118	668,8	99	
119	730	97	
120	128,7	96	
121	4 759,80	72	
122	781,5	92	
123	>2 727,3	82	2 720
124	3 228,50	98	
125	586,6	112	
126	113,2	135	
127	181,3	110	
128	533,6	99	
129	1 419,40	106	
130	159	114	
131	347,4	192	
132	149,8	97	
133	324	144	
134	>10 000,0	34	10 000
135	1 045,20	93	
136	114,1	99	
137	309,4	90	
138	1 513,50	120	
139	3 402,30	102	
140	5 351,60	70	

141	767,7	91	
142	137,9	66	
143	2 389,60	77	
144	6 154,40	106	
145	428,2	107	
146	188,6	90	
147	343	117	
148	>10 000,0	48	10 000
149	2 559,00	57	
150	75,7	128	
151	45,9	112	
152	549,4	78	
153	111,9	150	
154	1 718,00	86	
155	4 179,30	72	
156	8 132,00	135	
157	1 009,40	106	
158	2 423,80	141	
159	183,8	121	
160	381,8	96	
161	5 480,20	73	
162	627,8	84	
163	51,4	118	

164	291,7	82	
165	308,8	85	
166	904,5	104	
167	208,3	100	
168	4 951,20	63	
169	2 468,80	95	
170	1 498,40	97	
171	55,5	93	
172	2 942,40	190	
173	595,6	89	
174	4 463,00	93	
175	7 035,80	62	
176	4 279,50	70	
177	788,4	68	
178	206	105	
179	1 581,60	80	
180	5 706,90	103	
181	7 834,30	107	
182	>10 000,0	38	2 720
183	336	131	
184	24,2	77	
185	>10 000,0	13	10 000
186	710,4	94	

187	1 538,50	92	
188	>10 000,0	29	10 000
189	679,7	134	
190	1 161,40	114	
191	1 278,3	184	20 000
192	100,3	110	
193	21,3	108	
194	15,2	79	
195	105,5	108	
196	16,6	81	
197	117,9	112	
198	331,6	112	
199	2 956,20	71	
200	37,9	88	
201	228,6	156	
202	1 425,40	57	
203	232,8	99	
204	34,8	154	
205	2 121,70	119	
206	157	168	
207	1 859,9	280	
208	5 308,30	106	
209	4 096,40	92	

210	1 554,20	89	
211	326,3	162	
212	337,7	178	
213	1 386,4	222	
214	2 135,7	275	
215	2 166,30	153	
216	>20 000,0	41	20 000
217	2 114,4	221	20 000
218	3 886,40	80	
219	2 740,9	105	20 000
220	564,4	102	540
221	254,8	107	6 000
222	234,8	119	1 800
223	<162,0	128	1 800
224	>20 000,0	31	20 000
225	1 887,2	109	6 000
226	>20 000,0	25	20 000
227	>20 000,0	39	20 000
228	1 735,3	112	6 000
229	1 677,8	116	6 000
230	89,3	119	160
231	257,2	114	540
232	57,6	127	

233	86,6	127	
234	1 196,30	130	
235	46,6	108	
236	3 235,60	98	
237	1 300,40	106	
238	3 073,80	102	
239	5 098,50	69	
240	5 552,70	74	
241	2 940,10	73	
242	3 396,40	92	
243	246,4	129	
244	137,3	102	
245	102,3	127	
246	441,6	110	
247	760,8	79	
248	440	157	
249	1 238,60	161	
251	5 302,00	66	
252	4 818,80	72	
253	40,3	116	
254	<15,1	95	
255	4 834,20	78	
256	>20 000,0	3	20 000

257	<162,0	142	1 800
258	585,9	124	1 800
259	345	159	1 800
260	1 822,6	82	20 000
261	427,8	115	6 000
262	<162,0	101	20 000
263	<162,0	185	6 000
264	2 703,8	106	20 000
265	884	143	6 000
266	77,5	137	740
267	3 071,6	74	20 000
268	248,7	95	
269	5 835,50	67	
270	39,7	111	
271	3 189,4	91	20 000
272	790,1	102	6 000
273	3 189,4	61	6 000
274	>20 000,0	10	20 000
275	5 492,9	108	20 000
276	2 731,70	96	
277	8 219,70	59	
278	1 077,4	102	6 000
279	5 337,7	90	20 000

280	19 489,1	52	20 000
281	1 039,80	89	
282	5 492,9	96	20 000
283	5 492,9	67	20 000
284	5 492,9	30	6 000
285	5 492,9	60	20 000
286	337,5	93	6 000
287	2210,7	66	20 000
288	4 313,50	71	
289	187,4	124	540
290	743,8	139	20 000
291	445,7	104	
292	31,9	179	
293	2 069,70	92	
294	261,2	143	
295	1 393,30	97	
296	687,2	66	
297	219	157	
298		162	2 720
299	5 006,90	111	
300	126,6	193	
301	2 440,90	93	
302	990,5	76	

303	605,3	140	
304	7 494,30	61	
305	719,6	84	
306	3 484,30	79	
307		143	2 720
308	7 634,20	61	
309		202	10 000
310	2 705,20	90	
311	1 087,90	67	
312	80,6	163	
313	375,1	191	
314	155,1	78	
315		131	2 720
316		112	2 720
317		142	10 000
318	254,6	140	
319	243,5	113	
320	3 060,10	107	
321	249,5	130	
322	750,6	110	
323	228,6	109	
324	340,7	107	
325	869,2	96	

326	908,3	129	
327	721,6	104	
328	1 955,00	120	
329	5 329,40	70	
330	291,4	132	
331	58,4	126	
332	814,5	128	
333	1 220,30	94	
334	345,3	80	
335		161	2 720
336	1 101,80	114	
337	2 274,90	92	
338	282,1	137	
339	420,9	141	
340	1 348,20	121	
341	3 006,30	105	
342	4 852,50	80	
343	2 624,90	97	
344	69,7	120	
345		152	740
346	5 654,10	100	
347	977,2	151	
348	661,7	141	

349	399,4	124	
350	207,8	256	
351	112,7	107	
352	768,3	100	
353	7 240,20	108	
354	4 705,70	77	
355	1 615,40	65	
357	1 136,9	386	
358	1 860,80	127	
359	81,7	115	2 720
360	383,6	103	1 800
361	360,6	100	10 000
362	3 724,00	84	
363	>10 000,0	50	10 000
364	927,9	108	
365	686,4	142	
366	676,8	106	
367	3 688,70	87	
368	6 555,40	103	
369	466,3	114	
370	>10 000,0	31	10 000
371	2 756,70	84	
372	367,4	118	

373	555,9	100	
374	>10 000,0	52	10 000
375	817,3	62	
376	4 460,10	70	
377	319	38	
378	446,9	74	
379	4 849,50	69	
380	613,2	132	
381	2 418,80	119	
382	893,1	100	
383	1 324,30	94	
384	698,5	112	
385	1 494,50	106	
386	2 268,80	108	
387	1 117,00	157	
388	165,7	129	
389	1 993,20	80	
390	4 513,00	69	
391	207,3	157	
392	947,6	96	
393	2 821,20	51	
394	1 770,80	98	
395	516,7	88	

396	525,6	87	
397	2 187,30	82	
398	3 479,10	115	
399	3 459,80	73	
400	5 221,10	72	
401	1 133,20	69	
402	928,2	93	
403	1 146,20	83	
404	2 346,00	101	
405	1 077,60	86	
406	1 856,90	79	
407	2 812,80	96	
408	4 891,70	88	
409	3 882,9	95	
410	1 164,20	109	
411	454,4	78	
412	176	126	
413	193,4	160	
414	2 592,50	83	
415	6 226,10	64	
416	402	58	
417	336,6	70	
418	9 502,80	52	

419	7 272,50	62	
420	1 591,00	167	
421	2 482,40	123	
422	1 832,70	102	
423	1 720,40	78	
424	72,3	88	
425	1 880,50	81	
426	1 397,10	109	
427	>10 000,0	26	
428	3 280,50	38	
429	4 854,90	103	
430	97	110	
431	1 933,80	110	
432	1 440,70	103	
433	4 790,30	105	
434		130	10 000
435	671,4	117	
436	940,3	66	
437	698	112	
438	245,6	78	
439	298,6	138	
440	2 516,10	110	
441	1 025,00	128	

442	239,8	134	
443	3 852,90	97	
444	2 374,80	99	
445	4 250,00	88	
446	9 898,30	51	
447	>10 000,0	113	10 000
448	1 961,10	94	
450	71,5	114	10 000
451	82,1	200	10 000
452	467,8	165	10 000
453	443,8	136	10 000
454	308,7	129	10 000
455	338,6	115	10 000
456	1 261,20	99	
457	1 135,10	50	
458	490,7	116	
459	590,7	91	
460	5 701,60	55	
461	395,3	106	
462	561,6	121	
463	519,3	104	
464	1 038,60	111	
465	170,8	100	

466	453,7	103	
467	879,9	102	
468	2 670,50	127	
469	170,4	105	
470	1 412,00	101	
471	8 029,50	65	
472	116,2	115	
473	403	126	
474	135,4	138	
475	941	85	
476	455,3	95	
477	3 494,60	77	
478	1 322,20	87	
479	439,1	127	
480	162,5	152	
481	3 045,80	89	
482	786,2	106	
483	1 536,50	79	
484	1 063,20	51	
485	867,9	98	
486	2 684,20	106	
487	1 193,50	112	
488	351,4	105	

489	7 243,30	55	
490	6 051,90	72	
491	141,6	56	
492	671,3	88	
493	982,5	102	
494	464,1	118	
495	262,6	93	
496	1 147,10	91	
497	873,7	125	
498	1 075,40	103	
499	768,3	68	
500	1 230,40	97	
501	472,9	92	
502	4 455,40	72	
503	371	135	
504	1 113,70	103	
505	181,5	94	
506	243,3	88	
507	2 234,40	74	
508	395,5	110	2 720
509	158,1	122	2 720
510	403	129	
511	6 620,70	104	

512		162	2 720
513	285,4	157	
514	1 948,90	105	
515	4 906,80	63	
516	8 333,90	51	
517	2 927,90	90	
518	9 069,20	58	
519	4 372,80	72	
520	267,4	42	
521	622,1	189	
522	782,1	161	
523	461,5	45	
524	4 269,80	80	
525	935,1	67	
526		125	10 000
527	1 283,50	69	

2.2) Анализы уничтожения Т-клеток - TCB - MV3

Реактивы и материалы

Реактивы	**Информация**	**Исходная конц.**	**Конечная конц.**
Буфер для разведения соединений (CDB) ДМСО	Sigma, № D2650	>99%	0,2% ДМСО
Среда MV-3 RFP			
DMEM + GlutaMAX	Gibco, № 31966-021		

Фетальная бычья сыворотка (ФБС)	VWR, № 97068-085		
Пенициллин-стрептомицин (PenStrep) (10000 Ед/мл)	Life Technologies, № 15140122	100X	1X
Пуромицин дигидрохлорид	Sigma, № P9620-10M		
Т-клеточная среда			
RPMI + GlutaMAX	Gibco, № 61870-010		
Сыворотка крови человека (HS) термически инактивированная	Sigma, № H3667-100ML		5%
Пируват натрия (100 мМ)	Gibco, № 11360-039	100x	1x
2-меркаптоэтанол	Gibco, № 31350-010	50 мМ	50 мкМ
Пенициллин-стрептомицин (PenStrep) (10000 Ед/мл)	Life Technologies, № 15140122	100X	1X
Первичные клетки Т-лимфоцитов, обогащенные из выделенных мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК)	МКПК заказывали у компании stemcell technologies, № 70025		312'500 клеток/см2 в 96 лунках (100 тыс./лунка)
MV-3 RFP (ядерная экспрессия), клон 22	RNCB ID образца:		31'250 клеток/см2 в 96 лунках (10 тыс./лунка)
Активатор Контр. Этал. Соед.	эталонное соединение A1, сток в ДМСО, конечный объем 0,2% ДМСО	10 мМ	20 мкМ
Трипсин 0,05%	Gibco, № 25300-054		
Т-образная колба	Falcon, № 353133		
Нейтральный контроль ДМСО	Sigma, № D2650		0,2% ДМСО
Соединения	Сток в ДМСО	10 мМ	DR начинался с 20 мкМ; разб. Фактор 3,333; 8 шагов

Без стимуляции Контроль ФСБ--	ФСБ--, Gibco № 14190-094	100%	В зависимости от концентрации TCB
Контроль стимуляции MCSP-TCB	TCB собственного производства, идентификатор концепта P1AD8773-001, WO 2014/131711 Al	Зависимость от партии	1,5 пМ - 5 пМ (в зависимости от чувствительности донора)
96-луночные планшеты для клеточных культур, низкий уровень испарения	TTP, № 92696		
Планшет с круглым дном	Costar, № 3799		
6-луночный планшет для клеточных культур	Corning, № 3506		
MACS-фильтр (сетчатый фильтр для клеток)	Miltenyi Biotech, № 130-041-407		

Культура клеток

Все шаги культивирования проводились при 5% CO2, 37°C и влажности 95%.

Клетки MV-3 RFP культивировали в среде MV-3 (DMEM + 10% ФБС, 1x ПенСтреп и 0,5 мкг/мл пуромицина) в течение по меньшей мере 3 недель. Культивируемые клетки MV-3 при 80%-ной конфлюэнтности однократно промывали ФБС-- и трипсинизировали до отслоения. Затем клетки подсчитывали и ресуспендировали до 1*105 клеток/мл в среде для Т-клеток (RPMI 1640 + 5% человеческой сыворотки + 1 мМ пирувата натрия + 50 мкМ 2-меркаптоэтанола и 1x Пен-Стреп). Клетки высевали по 100 мкл/лунка в 96-луночный планшет (TTP, № 92696) и помещали на 40 мин. без движения при комнатной температуре для достижения равномерного прикрепления клеток. Затем планшеты инкубировали до дальнейшего использования.

На следующий день размноженные первичные Т-клетки человека размораживали и ресуспендировали в среде для Т-клеток до концентрации 4*106 клеток/мл. В течение 3 часов их культивировали в 6-луночном планшете при максимальном объеме 6 мл на лунку. После культивирования Т-клеток их

фильтровали через клеточный фильтр (Miltenyi Biotech, №130-041-407), снова подсчитывали и доводили концентрацию клеток до 2*106 клеток/мл.

Обработка соединением

MCSP-TCB или ФБС предварительно разбавляли в среде для Т-клеток (концентрация зависит от донора Т-клеток), в 4 раза более концентрированной, чем конечная концентрация. Затем 60 мкл/лунка предварительного разведения распределяли в планшет с круглым дном (Costar, № 3799) в соответствии со схемой планшета. С помощью цифрового дозатора Tecan D300e соединения добавляли в 9-кратной дозировке, а также в 4 раза более концентрированными, чем конечная концентрация. Концентрацию ДМСО во всех лунках корректировали до 0,8%, получая в итоге 0,2 % в качестве конечной концентрации.

В подготовленный планшет с круглым дном добавляли по 60 мкл суспензии Т-клеток на лунку и ресуспендировали их с помощью ручного многоканального прибора. Затем 100 мкл/лунка ресуспендированной суспензии Т-клеток, включая обработку, осторожно переносили на культивированные в течение ночи клетки MV-3 в соответствии со схемой планшета. 100 мкл только Т-клеточной среды добавляли только во внешние лунки MV-3. Окончательный DR соединения начинался с 20 мкМ при коэффициенте разведения 3,333. Конечная концентрация TCB составляет от 1,5 пМ до 5 пМ и определяется для каждого Т-клеточного донора индивидуально путем проведения титрования TCB. Для каждого донора выбирали концентрацию TCB, соответствующую 10-20% от исходного уровня уничтожения клеток MV3 в отсутствие обработки соединениями. Положительным контролем является эталонное соединение **A1**, которое добавляется в DR, а также в дополнительные лунки с содержанием всего 20 мкМ. 20 мкМ эталонного соединения **A1** - положительный контроль стимуляции, только TCB (лунки с ДМСО) - нейтральный контроль.

Расчеты

После переноса Т-клеток с предварительно обработанными разведениями, клетки MV-3 визуализировали с помощью времяпролетной микроскопии с использованием программы IncucyteZOOM™ (Essen BioScience, штат Мичиган, США). Визуализацию проводили каждые 3 часа в течение 120 часов (объектив 10X, фазовый и красный каналы изображения, время получения 400 мс, оптический модуль Green/Red 4614). Количество объектов RFP на лунку

анализировали в программе IncucyteZOOM™ (версия 2019B Rev2) с использованием маски, которая была предварительно создана и оптимизирована для клеток MV-3. Необработанные данные экспортировали в виде количества объектов/лунка, а значения нормировали как % TCL по сравнению с лунками только с MV-3, представляющими 100% роста и, следовательно, 0% TCL.

Измерения RFP

Рассчитанные значения % TCL анализировали в программе Genedata Screener, используя нормализацию Roche PCT_POS_CTRL с использованием только MCSP-TCB в качестве нейтрального контроля и 20 мкМ эталонного соединения **A1** в качестве контроля стимуляции/100%.

Значения EC50 и Емакс приведены в таблице ниже.

Индуцированные TCL соединениями без обработки TCB или токсичности (наблюдаемые в условиях ФБС) были отмечены.

Результаты

Пример	MSCP TCB уничтожение клеток MV-3 5d EC50 (нМ)	MSCP TCB уничтожение клеток MV-3 5d Емакс (%)
3	1550	100
8	70	96
12	910	96
29	37	95
36	390	81
41	230	92
43	40	102
46	1040	83
49	170	100
54	300	123
56	110	123
57	50	100

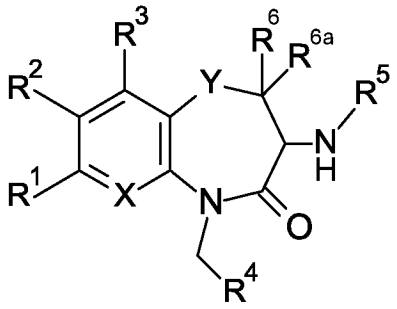
62	260	81
63	20	93
72	310	115
74	20	97
86	520	100
91	20	93
122	510	86
171	40	100
184	90	79
186	130	100
187	1640	57
207	160	90
211	45	86
220	390	100
232	30	83
237	450	84
249	210	100
254	10	104
262	30	92
266	20	76
270	20	81
272	1090	100
278	830	100

282	880	74
286	80	100
289	120	97
303	400	92
323	90	100
331	30	116
361	560	100
381	160	101
384	990	110
391	70	100
392	210	92
397	1850	92
401	1540	92
406	1540	85
412	140	92
416	530	95
417	1860	182
430	60	96
437	340	88
451	160	88
452	230	81
454	70	100
455	370	91

456	770	94
458	590	95
459	330	91
461	310	91
462	350	100
463	540	91
464	460	89
466	240	95
488	300	93
509	190	94
517	330	79
518	960	78

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой $C(R^7)$ или N;

Y представляет собой S, S(O), $S(O)_2$, $S(O)N(R^y)$,

R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

каждый из R^2, R^3 и R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, гидрокси, циано, галоген-C_{1-6}-алкила, $N(R^8R^{8a})$, C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила;

R^4 выбран из C_{5-14}-арила и 5-14-членного гетероарила, где R^4 необязательно замещен одним или более R^{11}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^5 выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, $-C(O)(R^9)$, амино, амино-C_{1-6}-алкила и C_{3-7}-циклоалкила,

где указанный C_{3-7}-циклоалкил необязательно замещен одним или более из C_{1-6}-алкила, амино, амино-C_{1-6}-алкила-;

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^9 выбран из C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила- и -(C_{1-6}-алкил)-$N(R^{9a}R^{9b})$, где указанный амино-C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более из гидрокси, гидрокси-C_{1-6}-алкила-;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, где указанный C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более гидрокси;

или R^{9a} и R^{9b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{10} выбран из:

i) C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{2-6}-алкинила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино, гидрокси, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкокси, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-3}-алкила, -$N(R^{10a}R^{10b})$, -$S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), -S(O)2(C_{1-6}-циклоалкил), 3-10-членного гетероциклила, фенила, циано, -$C(O)N(R^{10c}R^{10d})$, где 3-10-членный гетероциклил, 3-10-членный циклоалкил и фенил необязательно замещены одним или более из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкокси, -$S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), оксо, галогена, C_{2-6}-алкинила, 3-10-членного циклоалкила;

ii) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, -$S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), циано, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкокси, гидрокси, оксо, амино, -$C(O)N(R^{10c}R^{10d})$, =N(OH), гидрокси-C_{1-6}-алкила;

iii) 3-10 -членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, -$S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), -C_{1-10}-алкил-C_{1-4}-алкокси, амино, -$C(O)N(R^{10h}R^{10i})$, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкокси, циано, гидрокси-C_{1-10}-алкила, оксо, -$C(O)(C_{1-6}$-алкила), -$C(O)O-(R^{10q})$, C_{3-10}-циклоалкила;

iv) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, -$S(O)_2(C_{1-6}$-алкил);

v) -$N(R^{10e}R^{10f})$;

vi) -OR^{10g};

vii) -$C(O)NR^{10h}R^{10i}$;

viii) гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила, галогена, -$SO_2(C_{1-6}$-алкил); и

ix) оксо;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси,-$C(O)(R^{10j})$, амино-C_{1-6}-алкила-, 3-10-членного гетероциклила, -$SO_2(R^{10k})$, -C_{1-6}-алкил-$SO_2(R^{10k})$ и -$N(R^{10l}R^{10m})$, где 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом;

или R^{10a} и R^{10b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10c} и R^{10d} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10e} и R^{10f} независимо выбран из:

i) водорода;

ii) C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или более из циано, в частности одним циано, галогена, гидрокси;

iii) $-C(O)R^{10n}$;

iv) $-C_{1-10}$-алкил($(O-C_{1-10}$-алкил$)_m$), где m представляет собой целое число от 1 до 5 (более конкретно m равно 2 или 3), необязательно замещенного одним или более C_{2-6}-алкинилами;

v) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, $-C(O)O(R^{10o})$, $-C(O)(R^{10o})$, $-C(O)N(R^{10p})(R^{10p'})$, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил), C_{2-6}-алкинила; и

vi) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, $-C(O)O(R^{10o})$, $-C(O)(R^{10o})$, $-C(O)N(R^{10p})(R^{10p'})$, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил), 3-10-членного циклоалкила;

R^{10g} выбран из галоген-C_{1-6}-алкила, циано, $-C_{1-10}$-алкилфенила, $-C_{1-6}$-алкил-C_{3-7}-циклоалкила и $-C_{1-6}$-алкоксигалоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10h} и R^{10i} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, где C_{1-6}-алкил и C_{1-6}-галогеналкил необязательно замещены одним или более гидрокси,

или R^{10h} и R^{10i}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, гидрокси, C_{1-6}-алкила;

R^{10j} выбран из C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила-, гидрокси-C_{1-6}-алкила- и амино-C_{1-6}-алкила-;

R^{10k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10l} и R^{10m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{10n} выбран из C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила-, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, где указанный C_{3-7}-циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

R^{10o} выбран из C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10p} и $R^{10p'}$ независимо выбраны из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10q} представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{1-6}-галогеналкил, арил, гетероарил, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

R^{11} выбран из:

i) галогена;

ii) гидрокси;

iii) циано;

iv) C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из циано, галогена, гидроксила, C_{3-7}-циклоалкила, амино, арила, -O-арила, 5-6-членного гетероарила, 3-7-членного гетероциклила, где 3-7-членный гетероциклил и арил необязательно замещены одним или более из C_{1-6}-алкила, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил), гидрокси, галогена, циано;

v) C_{1-6}-алкокси, необязательно замещенного одним или более, в частности одним, из 3-10-членного гетероциклила, галогена;

vi) C_{3-7}-циклоалкила;

vii) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси, C_{1-6}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{1-6}-алкокси, оксо;

viii) 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-6}-алкила, 3-10-членного циклоалкила, галогена, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, C_{1-6}-галогеналкокси;

ix) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, циано, C_{1-6}-алкокси, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкила;

x) $-O(R^{11a})$;

xi) $-C(O)N(R^{11b}R^{11c})$;

xii) $-SO_2(R^{11d})$;

xiii) $-C(O)OR^{11e}$;

xiv) $-C(O)R^{11f}$;

xv) оксо;

xvi) $-N(R^{11g}R^{11h})$; и

xvii) $–S(R^{11k})$;

R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-12}-алкила-, гидрокси-C_{1-6}-алкила-, циано, C_{2-6}-алкинила, C_{3-7}-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного -(C_{1-6}-алкил)гетероциклила, 5-6-членного

гетероарила, фенила, -C_{1-6}-алкилфенила, -C_{1-12}-алкил-C(O)N($R^{11i}R^{11j}$), -C_{1-12}-алкил-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -C_{1-12}-алкокси-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -C_{1-6}-алкил-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -$(CH_2CH_2O)_n$-$CH_2CH_2NH_2$ и -$(CH_2CH_2O)_n$-CH_2CH_2-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил);

где указанные C_{1-12}-алкил, C_{3-7}-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 5-6-членный гетероарил, фенил и -C_{1-6}-алкилфенил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкоксила, C_{1-6}-галогеналкоксила, циано;

n представляет собой целое число от 1 до 6, в частности n равно двум или трем;

каждый из R^{11b} и R^{11c} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11b} и R^{11c}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{11d} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -N($R^{11l}R^{11m}$), галоген-C_{1-6}-алкила и фенила;

R^{11e} выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{11f} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и фенила;

каждый из R^{11g} и R^{11h} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -(C_{1-6}-алкил)фенила, галоген-C_{1-6}-алкила, -SO_2(C_{1-6}-алкил), -SO_2(галоген-C_{1-6}-алкил) и -SO(C_{1-6}-алкил)$_2$,

каждый из R^{11i} и R^{11j} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11i} и R^{11j}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

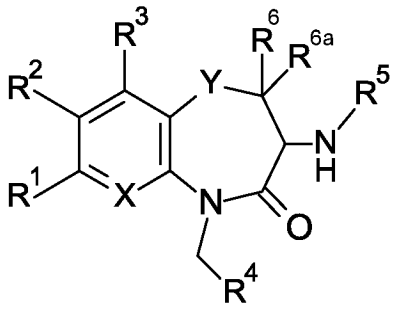
R^{11k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{11l} и R^{11m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила,

или R^{11l} и R^{11m}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{y} выбран из водорода и C_{1-6}-алкила.

2. Соединение по п. 1, причем соединение имеет формулу (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой $C(R^7)$ или N;

Y представляет собой S, S(O), $S(O)_2$, $S(O)N(R^y)$,

R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

каждый из R^2, R^3 и R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, гидрокси, циано, галоген-C_{1-6}-алкила, $N(R^8R^{8a})$, C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила;

R^4 выбран из C_{5-14}-арила и 5-14-членного гетероарила, где R^4 необязательно замещен одним или более R^{11}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^5 выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, $-C(O)(R^9)$, амино, амино-C_{1-6}-алкила и C_{3-7}-циклоалкила,

где указанный C_{3-7}-циклоалкил необязательно замещен одним или более из C_{1-6}-алкила, амино, амино-C_{1-6}-алкила-;

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^9 выбран из C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила- и -(C_{1-6}-алкил)-$N(R^{9a}R^{9b})$, где указанный амино-C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более из гидрокси, гидрокси-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, где указанный C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более гидрокси;

или R^{9a} и R^{9b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{10} выбран из:

i) C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{2-6}-алкинила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино, гидрокси, C_{1-6}-алкокси, $-N(R^{10a}R^{10b})$, $-S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), $-S(O)_2(C_{1-6}$-циклоалкил), 3-10-членного гетероциклила, циано, $-C(O)N(R^{10c}R^{10d})$, где 3-10-членный

гетероциклил необязательно замещен одним или более из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкокси, оксо, галогена;

ii) C_{1-10}-галогеналкила, необязательно замещенного одним или более из гидрокси, C_{1-6}-алкокси, амино, фенила, где фенил необязательно замещен одним или более из C_{1-10}-алкила, галогена;

iii) амино-C_{1-10}-алкила-, необязательно замещенного одним или более из амино, галогена, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-3}-алкила, циано, 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкокси, где 3-10-членный гетероциклил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{2-6}-алкинила, 3-10-членного циклоалкила;

iv) гидрокси-C_{1-10}-алкила-;

v) C_{1-6}-алкокси, необязательно замещенного одним или более циано;

vi) C_{1-6}-алкокси-C_{1-10}-алкила-;

vii) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, $-S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), циано, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкокси, гидрокси, оксо, амино, $-C(O)N(R^{10c}R^{10d})$, $=N(OH)$, гидрокси-C_{1-6}-алкила;

viii) 3-10 -членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, $-S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), $-C_{1-10}$-алкил-C_{1-4}-алкокси, амино, $-C(O)N(R^{10h}R^{10i})$, C_{1-6}-галогеналкила, C_{1-6}-алкокси, циано, гидрокси-C_{1-10}-алкила, оксо, $-C(O)(C_{1-6}$-алкила), $-C(O)O-(R^{10q})$, C_{3-10}-циклоалкила;

ix) $-(C_{1-6}$-алкил)-C_{3-7}-циклоалкила;

x) 3-10-членного $-(C_{1-6}$-алкил)-гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

xi) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, $-S(O)_2(C_{1-6}$-алкил);

xii) $-(C_{1-10}$-алкил)-фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, где C_{1-10}-алкил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, циано;

xiii) 5-6-членного $-(C_{1-10}$-алкил)-гетероарила;

xiv) -(алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила;

xv) -(амино-C_{1-10}-алкил)-фенила;

xvi) -C_{1-6}-алкил-SO_2(C_{1-6}-алкил);

xvii) -$N(R^{10e}R^{10f})$;

xviii) -OR^{10g}; и

xix) -$C(O)NR^{10h}R^{10i}$;

xx) гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила, галогена, -SO_2(C_{1-6}-алкил); и

xxi) оксо,

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси,-$C(O)(R^{10j})$, амино-C_{1-6}-алкила-, 3-10-членного гетероциклила, -$SO_2(R^{10k})$, -C_{1-6}-алкил-$SO_2(R^{10k})$ и -$N(R^{10l}R^{10m})$, где 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом;

или R^{10a} и R^{10b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10c} и R^{10d} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10e} и R^{10f} независимо выбран из:

i) водорода;

ii) C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или более циано, в частности одним циано;

iii) галоген-C_{1-6}-алкила, где галоген-C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более гидрокси;

iv) гидрокси-C_{1-6}-алкила;

v) -$C(O)R^{10n}$;

vi) -C_{1-10}-алкил((O-C_{1-10}-алкил)$_m$), где m представляет собой целое число от 1 до 5 (более конкретно m равно 2 или 3), необязательно замещенного одним или более C_{2-6}-алкинилами;

vii) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, -$C(O)O(R^{10o})$, -$C(O)(R^{10o})$, -$C(O)N(R^{10p})(R^{10p'})$, -SO_2(C_{1-6}-алкил), C_{2-6}-алкинила; и

viii) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, -$C(O)O(R^{10o})$, -$C(O)(R^{10o})$, -$C(O)N(R^{10p})(R^{10p'})$, -SO_2(C_{1-6}-алкил), 3-10-членного циклоалкила;

или R^{10e} и R^{10f}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, амино, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила, -C(O)O(C_{1-6}-алкил);

R^{10g} выбран из галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкил-C_{3-7}-циклоалкила и C_{1-6}-алкоксигалоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10h} и R^{10i} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкила, где C_{1-6}-алкил и C_{1-6}-галогеналкил необязательно замещены одним или более гидрокси,

или R^{10h} и R^{10i}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, гидрокси, C_{1-6}-алкила;

R^{10j} выбран из C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила и амино-C_{1-6}-алкила-;

R^{10k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10l} и R^{10m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{10n} выбран из C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила-, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, где указанный C_{3-7}-циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

R^{10o} выбран из C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10p} и $R^{10p'}$ независимо выбраны из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10q} представляет собой C_{1-10}-алкил, C_{1-6}-галогеналкил, арил, гетероарил, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

R^{11} выбран из:

i) галогена;

ii) гидрокси;

iii) циано;

iv) C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или более из циано, арила, галогенарила;

v) C_{1-6}-алкокси, необязательно замещенного одним или более, в частности одним 3-10-членным гетероциклилом;

vi) галоген-C_{1-6}-алкила;

vii) амино-C_{1-10}-алкила-;

viii) гидрокси-C_{1-6}-алкила;

ix) C_{3-7}-циклоалкила;

x) -C_{1-6}-алкил-C_{3-7}-циклоалкила;

xi) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси, C_{1-6}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{1-6}-алкокси, оксо;

xii) 3-7-членного -(C_{1-6}-алкил)-гетероциклила, необязательно замещенного одним или более C_{1-6}-алкилами;

xiii) 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-6}-алкила, 3-10-членного циклоалкила, галогена, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси; C_{1-6}-галогеналкокси;

xiv) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, циано, C_{1-6}-алкокси, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкила;

xv) -(C_{1-6}-алкил)-фенила, необязательно замещенного одним или более из -SO_2(C_{1-6}-алкил), гидрокси, галогена, циано;

xvi) -(C_{1-6}-алкил)-O-фенила;

xvii) 5-6-членного -(C_{1-6}-алкил)-гетероарила;

xviii) -O(R^{11a});

xix) -C(O)N($R^{11b}R^{11c}$);

xx) -SO_2(R^{11d});

xxi) -C(O)OR^{11e};

xxii) -C(O)R^{11f};

xxiii) оксо;

xxiv) -N($R^{11g}R^{11h}$);

xxv) –S(R^{11k}); и

xxvi) C_{1-6}-галогеналкоксила;

R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-12}-алкила-, гидрокси-C_{1-6}-алкила, циано, -C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, C_{3-7}-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного -(C_{1-6}-алкил)гетероциклила, 5-6-членного гетероарила, фенила, -C_{1-6}-алкилфенила, -C_{1-12}-алкил-C(O)N($R^{11i}R^{11j}$), -C_{1-12}-алкил-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -C_{1-12}-алкокси-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -C_{1-6}-алкил-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -$(CH_2CH_2O)_n$-$CH_2CH_2NH_2$ и -$(CH_2CH_2O)_n$-CH_2CH_2-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил);

где указанные C_{1-12}-алкил, C_{3-7}-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 5-6-членный гетероарил, фенил и -C_{1-6}-алкилфенил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкоксила, C_{1-6}-галогеналкоксила, циано;

n представляет собой целое число от 1 до 6;

каждый из R^{11b} и R^{11c} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11b} и R^{11c}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{11d} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -N($R^{11l}R^{11m}$), галоген-C_{1-6}-алкила и фенила;

R^{11e} выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{11f} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и фенила;

каждый из R^{11g} и R^{11h} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -(C_{1-6}-алкил)фенила, галоген-C_{1-6}-алкила, -SO_2(C_{1-6}-алкил), -SO_2(галоген-C_{1-6}-алкил) и -SO(C_{1-6}-алкил)$_2$,

или R^{11g} и R^{11h}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, C_{1-6}-алкокси;

каждый из R^{11i} и R^{11j} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11i} и R^{11j}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

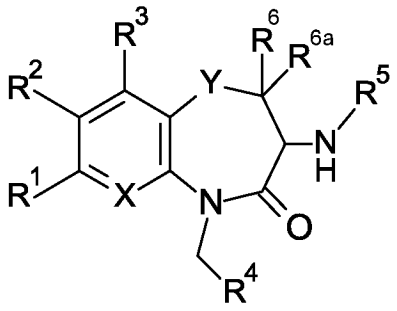
R^{11k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{11l} и R^{11m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила,

или R^{11l} и R^{11m}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{y} выбран из водорода и C_{1-6}-алкила.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, причем соединение имеет формулу (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой $C(R^7)$ или N;

Y представляет собой S, S(O), $S(O)_2$, $S(O)N(R^y)$,

R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

каждый из R^2, R^3 и R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, гидрокси, циано, галоген-C_{1-6}-алкила, $N(R^8R^{8a})$, C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила;

R^4 выбран из C_{5-14}-арила и 5-14-членного гетероарила, где R^4 необязательно замещен одним или более R^{11}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^5 выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, $-C(O)(R^9)$, амино, амино-C_{1-6}-алкила и C_{3-7}-циклоалкила,

где указанный C_{3-7}-циклоалкил необязательно замещен одним или более из C_{1-6}-алкила, амино, амино-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^6 и R^{6a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^9 выбран из C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила и -(C_{1-6}-алкил)-$N(R^{9a}R^{9b})$, где указанный амино-C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более из гидрокси, гидрокси-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{9a} и R^{9b} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила, где указанный C_{1-6}-алкил необязательно замещен одним или более гидрокси;

или R^{9a} и R^{9b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{10} выбран из:

i) C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{2-6}-алкинила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино, $-N(R^{10a}R^{10b})$, $-S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), 3-10-членного гетероциклила, циано, $-C(O)N(R^{10c}R^{10d})$;

ii) C_{1-10}-галогеналкила;

iii) амино-C_{1-10}-алкила;

iv) гидрокси-C_{1-10}-алкила;

v) C_{1-6}-алкокси;

vi) C_{1-6}-алкокси-C_{1-10}-алкила;

vii) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, $-S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), гидрокси, оксо, амино, $-C(O)N(R^{10c}R^{10d})$, =N(OH), гидрокси-C_{1-6}-алкила;

viii) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила, $-S(O)_2(C_{1-6}$-алкил), циано, гидрокси-C_{1-10}-алкила, оксо, $-C(O)(C_{1-6}$-алкил), $-C(O)O-(C_{1-6}$-алкил), C_{3-10}-циклоалкила;

ix) (C_{1-6}-алкил)-C_{3-7}-циклоалкила;

x) 3-10-членного (C_{1-6}-алкил)-гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

xi) фенила, необязательно замещенного одним или более галогенами;

xii) (C_{1-10}-алкил)-фенила, необязательно замещенного одним или более галогенами, где C_{1-10}-алкил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, циано;

xiii) 5-6-членного (C_{1-10}-алкил)-гетероарила;

xiv) (алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила;

xv) (амино-C_{1-10}-алкил)-фенила;

xvi) $-C_{1-6}$-алкил-$SO_2(C_{1-6}$-алкил);

xvii) $-N(R^{10e}R^{10f})$;

xviii) $-OR^{10g}$; и

xix) $-C(O)NR^{10h}R^{10i}$;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси,$-C(O)(R^{10j})$, амино-C_{1-6}-алкила-, 3-10-членного гетероциклила, $-SO_2(R^{10k})$, $-C_{1-6}$-алкил-$SO_2(R^{10k})$ и $-N(R^{10l}R^{10m})$, где 3-10-членный гетероциклил необязательно замещен C_{1-6}-алкилом;

или R^{10a} и R^{10b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10c} и R^{10d} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10e} и R^{10f} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, $-C(O)R^{10n}$, C_{3-10}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, где указанный C_{3-10}-циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более из галогена, гидрокси, оксо, C_{1-10}-алкила, галоген-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, $-C(O)O(R^{10o})$, $-C(O)(R^{10o})$, $-C(O)N(R^{10p})(R^{10p'})$, $-SO_2(C_{1-6}$-алкил);

или R^{10e} и R^{10f}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, амино, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, C_{3-7}-циклоалкила, $-C(O)O(C_{1-6}$-алкил);

R^{10g} выбран из галоген-C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкил-C_{3-7}-циклоалкила и C_{1-6}-алкоксигалоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10h} и R^{10i} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила,

или R^{10h} и R^{10i}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним или более из галогена, гидрокси, C_{1-6}-алкила;

R^{10j} выбран из C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила и амино-C_{1-6}-алкила;

R^{10k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{10l} и R^{10m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{10n} выбран из C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, C_{3-7}-циклоалкила и 3-10-членного гетероциклила, где указанный C_{3-7}-циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила;

R^{10o} выбран из C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{10p} и $R^{10p'}$ независимо выбраны из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

R^{11} выбран из:

i) галогена;

ii) гидрокси;

iii) циано;

iv) C_{1-6}-алкила, необязательно замещенного одним или более циано;

v) C_{1-6}-алкокси;

vi) галоген-C_{1-6}-алкила;

vii) амино-C_{1-10}-алкила;

viii) гидрокси-C_{1-6}-алкила;

ix) C_{3-7}-циклоалкила;

x) C_{1-6}-алкил-C_{3-7}-циклоалкила;

xi) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из галоген-C_{1-6}-алкила, гидрокси, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкокси, оксо;

xii) 3-7-членного (C_{1-6}-алкил)-гетероциклила, необязательно замещенного одним или более C_{1-6}-алкилами;

xiii) 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-6}-алкила, галогена, галоген-C_{1-6}-алкила;

xiv) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, циано;

xv) (C_{1-6}-алкил)-фенила, необязательно замещенного одним или более из -SO_2(C_{1-6}-алкил), гидрокси, галогена, циано;

xvi) (C_{1-6}-алкил)-O-фенила;

xvii) 5-6-членного (C_{1-6}-алкил)-гетероарила;

xviii) -O(R^{11a});

xix) -C(O)N($R^{11b}R^{11c}$);

xx) -SO_2(R^{11d});

xxi) -C(O)OR^{11e};

xxii) -C(O)R^{11f};

xxiii) оксо;

xxiv) -N($R^{11g}R^{11h}$); и

xxv) –S(R^{11k});

R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, амино-C_{1-12}-алкила, гидрокси-C_{1-6}-алкила, циано, -C_{1-6}-алкила, C_{2-6}-алкинила, C_{3-7}-циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, 5-6-членного гетероарила, фенила, -C_{1-6}-алкилфенила, C_{1-12}-алкил-C(O)N($R^{11i}R^{11j}$), -C_{1-12}-алкил-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -C_{1-12}-алкокси-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -C_{1-6}-алкил-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил), -$(CH_2CH_2O)_n$-$CH_2CH_2NH_2$ и -$(CH_2CH_2O)_n$-CH_2CH_2-NH-C(O)(C_{1-6}-алкил);

где указанные C_{1-12}-алкил, C_{3-7}-циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, 5-6-членный гетероарил, фенил и C_{1-6}-алкилфенил необязательно замещены одним или более из галогена, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, циано;

n представляет собой целое число от 1 до 6;

каждый из R^{11b} и R^{11c} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11b} и R^{11c}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^{11d} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, -N($R^{11l}R^{11m}$), галоген-C_{1-6}-алкила и фенила;

R^{11e} выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^{11f} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и фенила;

каждый из R^{11g} и R^{11h} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, $SO_2(C_{1-6}$-алкил), SO_2(галоген-C_{1-6}-алкил) и $SO(C_{1-6}$-алкил)$_2$,

или R^{11g} и R^{11h}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил, который необязательно замещен C_{1-6}-алкилом, C_{1-6}-алкокси;

каждый из R^{11i} и R^{11j} независимо выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила,

или R^{11i} и R^{11j}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

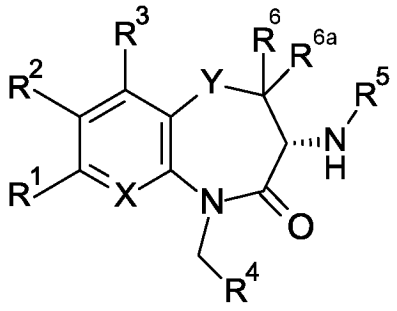
R^{11k} выбран из водорода, C_{1-6}-алкила и галоген-C_{1-6}-алкила;

каждый из R^{11l} и R^{11m} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила,

или R^{11l} и R^{11m}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный гетероциклил;

R^y выбран из водорода и C_{1-6}-алкила.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу (IA)



(IA),

где X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a} являются такими, как определено в пп. 1-3.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^1 замещен по меньшей мере одним R^{10}, более конкретно одним R^{10}.

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой N или $C(R^7)$, где R^7 представляет собой водород или галоген.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой CH.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой S(O) или $S(O)_2$.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} выбран из:

i) C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из C_{2-6}-алкинила, циано;

ii) C_{1-10}-галогеналкила, необязательно замещенного C_{1-5}-алкокси, амино, фенилом, где фенил необязательно замещен одним или более галогенами;

iii) C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более галогенами;

iv) фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

v) гетероарила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

vi) 3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{1-6}-галогеналкила, галогена, -C_{1-10}-алкил-C_{1-4}-алкокси, -C(O)O-C_{1-5}-алкила;

vii) амино, необязательно замещенного C_{1-10}-алкилом, C_{1-10}-галогеналкилом, C_{3-10}-циклоалкилом, где C_{3-10}-циклоалкил необязательно замещен одним или более из C_{1-5}-алкила, галогена.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} выбран из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкила, замещенного C_{2-6}-алкинилом, C_{1-10}-галогеналкила, амино-C_{1-10}-алкила-, гидрокси-C_{1-10}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{3-10}-циклоалкила, замещенного одним или более галогенами, фенила, замещенного одним или более галогенами, -(C_{1-10}-алкил)-фенила, замещенного одним или более галогенами, -(алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила и галогена, гетероарила, гетероарила, замещенного одним или более C_{1-10}-алкилами, гетероарила, замещенного одним или более галогенами, и -$N(R^{10e}R^{10f})$.

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} выбран из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкила, замещенного C_{2-6}-алкинилом, C_{1-10}-галогеналкила, амино-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-10}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{3-10}-циклоалкила, замещенного одним или более галогенами, фенила, замещенного одним или более галогенами, (C_{1-10}-алкил)-фенила, замещенного одним или более галогенами, (алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила и галогена, и -$N(R^{10e}R^{10f})$.

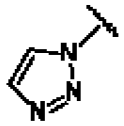
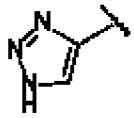
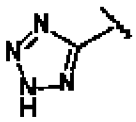
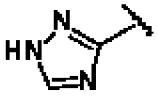
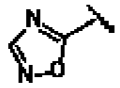
12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} выбран из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-галогеналкила, C_{3-10}-циклоалкила, замещенного одним или более галогенами, гидрокси-C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкила, замещенного C_{2-6}-алкинилом, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила и галогена, и -$NH(C_{3-7}$-циклоалкил).

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} выбран из трет-бутила, метил 3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 3,3-(дифторциклобутил)аминоила, (трифторметил)циклопропила, 2,2-дифторморфолин-4-ила, 5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидила, 2,2,2-трифторэтила, (3,3-дифтор-1-метилциклобутил)аминоила, о-толила, циклобутиламиноила, 2-метилпропаннитрила, 6-фтор-2-метил-3-пиридила, 1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтила, 4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ила, этила, 1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтила, морфолинила, 1-амино-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этила,

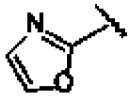
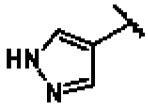
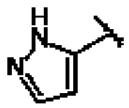
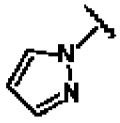
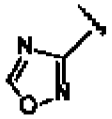
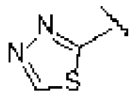
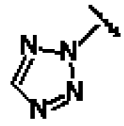
метил(2,2,2-трифторэтил)амино, 2,2-дифторморфолин-4-ила, трет-бутиламиноила, циклогексиламиноила, метил 4-метилпиперидин-1-карбоксилата, 2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ила, 2-(трифторметил)морфолин-4-ила, 3,3-дифторциклогексила, 1,1-диметилбут-3-инила, 3,3-дифторциклобутила, изобутила, метил 3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата, дифторциклопентила, трифторметилморфолинила, 2,2-дифторспиро[3.3]гептан-6-ила, дифторциклогексила, 5,5-дифтор-1-(2-метоксиэтил)-3-пиперидила, 1-этил-5,5-дифтор-3-пиперидила, 2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ила, 3-фтор-1-метил-3-пиперидила, 6-фтор-2-метил-3-пиридила, 2-фтор-6-метилфенила, фторфенила, 1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтила.

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} выбран из этила, трет-бутила, изопропила, $-CH_2CF_3$, $-C((CH_3)_2)F$, $-C((CH_3)_2)CH_2OH$, $-C((CH_3)_2)CH_2CCH_3$, дифторциклогексила, дифторциклобутила, пиперидила, замещенного фтором и метилом, морфолинила и -NH(циклопентил).

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из

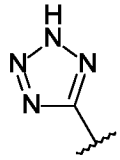
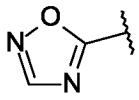
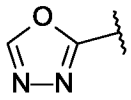
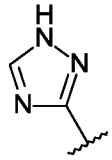
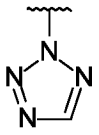

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

;

где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться, как определено в любом из п. 1 или пп. 9-14.

16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из:

, где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться, как определено в любом из п. 1 или пп. 9-14.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород, галоген, C_{1-6}-алкил, гидрокси или $N(R^8R^{8a})$.

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород, галоген или C_{1-6}-алкил.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород, фтор или метил.

21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород, фтор.

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород.

23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из галогена, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкокси, -O-R^{11a}, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкила, замещенного циано.

24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из галогена, C_{1-6}-галогеналкокси, C_{1-6}-алкокси, -O-арила, -O-C_{3-10}-циклоалкила, C_{1-6}-алкила, C_{1-6}-алкила, замещенного циано.

25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из галогена, -O(R^{11a}), циано, амино-C_{1-10}-алкила, -SO_2(C_{1-6}-алкил) и 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более галоген-C_{1-6}-алкилами.

26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, 3-7-членного гетероциклоалкила и амино-C_{1-12}-алкила.

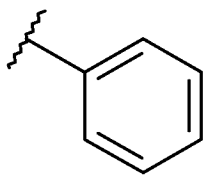
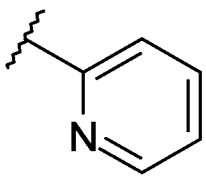
27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из галогена, -O(галоген-C_{1-6}-алкил), -O(C_{1-6}-алкил), циано и 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более галоген-C_{1-6}-алкилами.

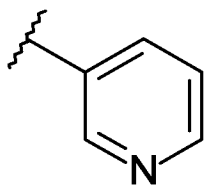
28. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из галогена, -O(R^{11a}), циано, C_{1-6}-галогеналкокси, амино-C_{1-10}-алкила-, -SO_2(C_{1-6}-алкил) и 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более галоген-C_{1-6}-алкилами.

29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из хлора, фтора, трифторметокси, 1,1,2,2-тетрафторэтокси, фенокси, 2-метилпропаннитрила, изопропокси, метокси, циклопентокси.

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из хлора, -OCF_3, -OCH_3, циано и 3-трифторметилдиазирин-3-ила.

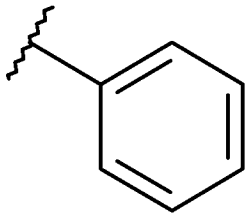
31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из



,

где R^4 необязательно замещен одним или более R^{11}, как определено в любом из п. 1 или пп. 23-30.

32. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  ,

где R^4 необязательно замещен одним или более R^{11}, как определено в любом из п. 1 или пп. 23-30.

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой водород или -C(O)(R^9).

34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой водород или -C(O)(амино-C_{1-6}-алкил).

35. Соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой водород или -C(O)(CH_2NH_2).

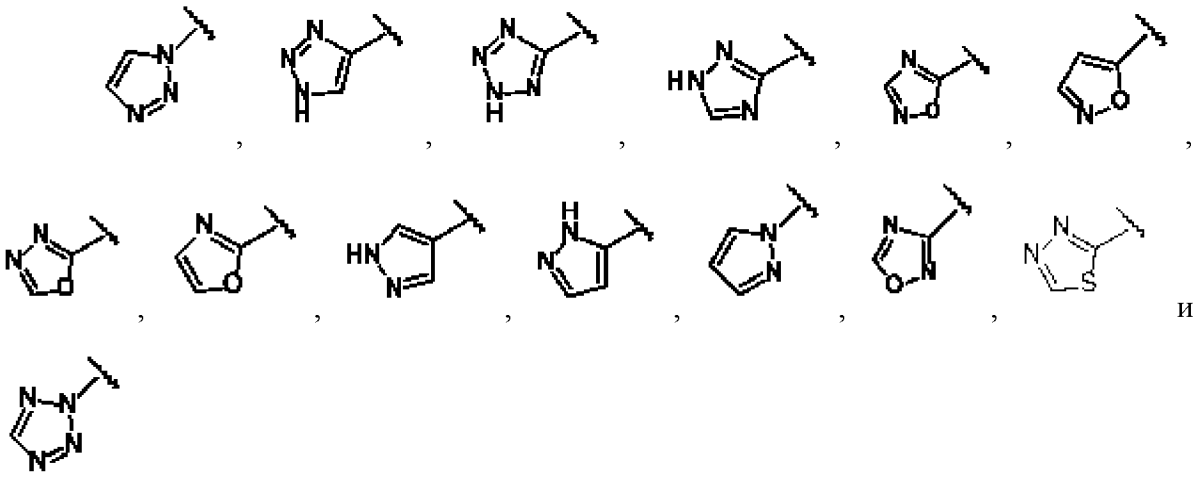
36. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 и R^{6a} представляют собой водород.

37. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой N или C(R^7);

Y представляет собой S, SO или $S(O)_2$;

R^1 выбран из

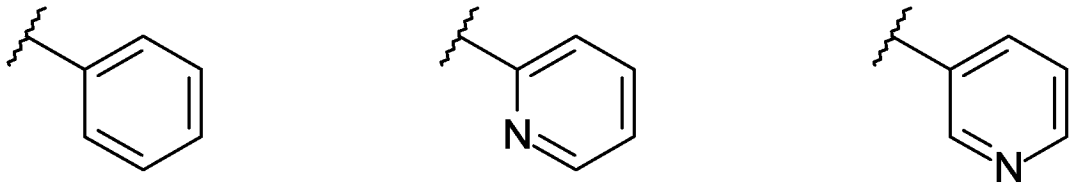


где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_{1-6}-алкил, гидрокси или $N(R^8R^{8a})$;

R^3 представляет собой водород;

R^4 выбран из



R^5 представляет собой водород или $-C(O)(R^9)$;

R^6 и R^{6a} представляют собой водород;

R^7 представляет собой водород или галоген;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^9 представляет собой амино-C_{1-6}-алкил;

R^{10} выбран из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкила, замещенного C_{2-6}-алкинилом, C_{1-10}-галогеналкила, амино-C_{1-10}-алкила-, гидрокси-C_{1-10}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{3-10}-циклоалкила, замещенного одним или более галогенами, фенила, замещенного одним или более галогенами, (C_{1-10}-алкил)-фенила, замещенного одним или более галогенами, (алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила и галогена, гетероарила, гетероарила, замещенного одним или более C_{1-10}-алкилами, гетероарила, замещенного одним или более галогенами, и $-N(R^{10e}R^{10f})$;

R^{10e} представляет собой водород, R^{10f} представляет собой C_{3-7}-циклоалкил;

R^{11} выбран из галогена, -O(R^{11a}), циано, амино-C_{1-10}-алкила, C_{1-6}-галогеналкокси, -S(O_2)(C_{1-6}-алкил) и 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более галоген-C_{1-6}-алкилами;

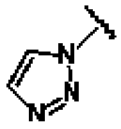
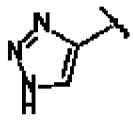
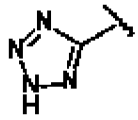
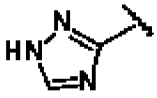
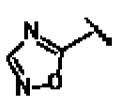
R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, амино-C_{1-12}-алкила.

38. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, где

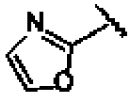
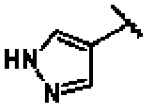
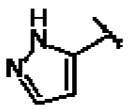
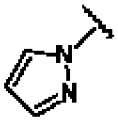
X представляет собой N или C(R^7);

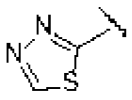
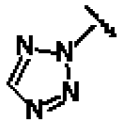
Y представляет собой S, SO или $S(O)_2$;

R^1 выбран из


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

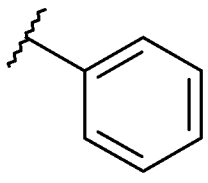
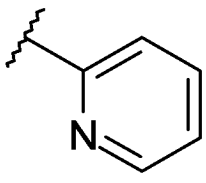
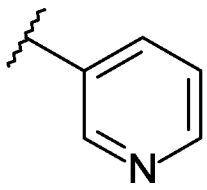
,

и


где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_{1-6}-алкил, гидрокси или N(R^8R^{8a});

R^3 представляет собой водород;

R^4 выбран из

R^5 представляет собой водород или -C(O)(R^9);

R^6 и R^{6a} представляют собой водород;

R^7 представляет собой водород или галоген;

каждый из R^8 и R^{8a} независимо выбран из водорода и C_{1-6}-алкила;

R^9 представляет собой амино-C_{1-6}-алкил;

R^{10} выбран из C_{1-10}-алкила, C_{1-10}-алкила, замещенного C_{2-6}-алкинилом, C_{1-10}-галогеналкила, амино-C_{1-10}-алкила, гидрокси-C_{1-10}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{3-10}-циклоалкила, замещенного одним или более галогенами, фенила, замещенного одним или более галогенами, (C_{1-10}-алкил)-фенила, замещенного одним или более галогенами, (алкокси-C_{1-10}-алкил)-фенила, 3-10-членного гетероциклила, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила и галогена, $-N(R^{10e}R^{10f})$;

R^{10e} представляет собой водород, R^{10f} представляет собой C_{3-7}-циклоалкил;

R^{11} выбран из галогена, $-O(R^{11a})$, циано, амино-C_{1-10}-алкила, $-S(O_2)(C_{1-6}$-алкил) и 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более галоген-C_{1-6}-алкилами;

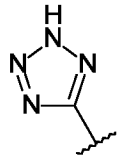
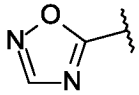
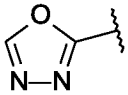
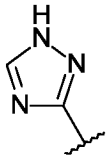
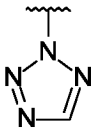
R^{11a} выбран из C_{1-12}-алкила, галоген-C_{1-6}-алкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, амино-C_{1-12}-алкила.

39. Соединение по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой CH;

Y представляет собой SO или $S(O)_2$;

R^1 выбран из

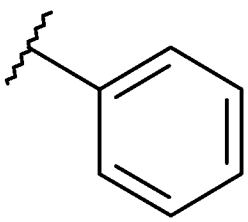






, где

R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_{1-6}-алкил;

R^3 представляет собой водород;



R^4 представляет собой

R^5 представляет собой водород или $-C(O)$(амино-C_{1-6}-алкил);

R^6 и R^{6a} представляют собой водород;

R^{10} выбран из

C_{1-10}-алкила, необязательно замещенного одним или более из C_{2-6}-алкинила, циано;

C_{1-10}-галогеналкила, необязательно замещенного C_{1-5}-алкокси, амино, фенилом, где фенил необязательно замещен одним или более галогенами;

C_{3-10}-циклоалкила, необязательно замещенного одним или более галогенами;

фенила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

гетероарила, необязательно замещенного одним или более из галогена, C_{1-10}-алкила;

3-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более из C_{1-10}-алкила, C_{3-10}-циклоалкила, C_{1-6}-галогеналкила, галогена, -C_{1-10}-алкил-C_{1-4}-алкокси, -C(O)O-C_{1-5}-алкила;

амино, необязательно замещенного C_{1-10}-алкилом, C_{1-10}-галогеналкилом, C_{3-10}-циклоалкилом, где C_{3-10}-циклоалкил необязательно замещен одним или более из C_{1-5}-алкила, галогена;

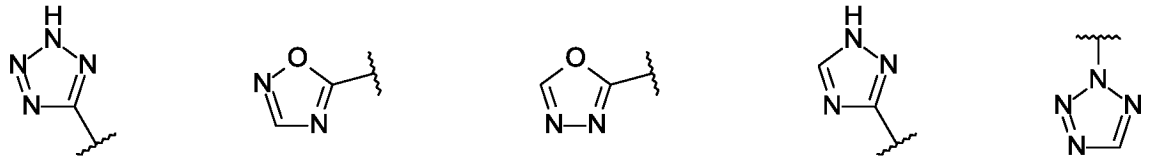
R^{11} выбран из галогена, -O(галоген-C_{1-6}-алкил), -O(C_{1-6}-алкил), циано, 3-10-членного гетероциклила, замещенного одним или более галоген-C_{1-6}-алкилами.

40. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой CH;

Y представляет собой SO или $S(O)_2$;

R^1 выбран из

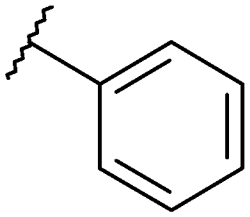


;

где R^1 необязательно замещен одним или более R^{10}, которые могут быть одинаковыми или отличаться;

R^2 представляет собой водород, фтор или метил;

R^3 представляет собой водород;



R^4 выбран из

R^5 представляет собой водород или $-C(O)(CH_2NH_2)$;

R^6 и R^{6a} представляют собой водород;

R^{10} выбран из трет-бутила, метил 3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 3,3-(дифторциклобутил)аминоила, (трифторметил)циклопропила, 2,2-дифторморфолин-4-ила, 5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидила, 2,2,2-трифторэтила, (3,3-дифтор-1-метилциклобутил)аминоила, о-толила, циклобутиламиноила, 2-метилпропаннитрила, 6-фтор-2-метил-3-пиридила, 1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтила, 4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ила, этила, 1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтила, морфолинила, 1-амино-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этила, метил(2,2,2-трифторэтил)амино, 2,2-дифторморфолин-4-ила, трет-бутиламиноила, циклогексиламиноила, метил 4-метилпиперидин-1-карбоксилата, 2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ила, 2-(трифторметил)морфолин-4-ила, 3,3-дифторциклогексила, 1,1-диметилбут-3-инила, 3,3-дифторциклобутила, изобутила, метил 3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата, дифторциклопентила, трифторметилморфолинила, 2,2-дифторспиро[3.3]гептан-6-ила, дифторциклогексила, 5,5-дифтор-1-(2-метоксиэтил)-3-пиперидила, 1-этил-5,5-дифтор-3-пиперидила, 2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ила, 3-фтор-1-метил-3-пиперидила, 6-фтор-2-метил-3-пиридила, 2-фтор-6-метилфенила, фторфенила, 1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтила;

R^{11} выбран из хлора, $-OCF_3$, $-OCH_3$, циано, 3-трифторметил-диазирин-3-ила.

41. Соединение по любому из пп. 1-40, выбранное из:

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[3-фтор-1-(2-метоксиэтил)-3-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(дифторметил)морфолин-4-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(5-изопропокси-2-пиридил)метил]-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-амино-N-[(3R)-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6-метил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,6-диметил-3-пиридил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-[2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-фтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(1-фтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(3-аминоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[[4-(4-метоксифенил)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-фтор-2-метил-3-пиридил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-метил-4-метилсульфонилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-метил-5-метилсульфонилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-3-пиридил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-метил-4-метилсульфонилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 3-[3-[(3R)-3-амино-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-фтор-2-метил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,6-диметил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-метокси-циклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-фтор-6-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

метил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил N-[2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метил-1-(трифторметил)пропил]карбамата;

(3R)-3-амино-7-[5-(2-амино-3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-[1-амино-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-[2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(п-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(м-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(п-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-илэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-(2,2-дифторпропил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(о-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 3-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метил-2-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-метил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[[1-(2-гидроксиэтил)циклогексил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-бензил-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(3-аминоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-фтор-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-фтор-2-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторпропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]амино]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-метоксициклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифтор-1-метокси-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4-метокситетрагидропиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

N-[11-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенокси]ундецил]-3-

[2,2-дифтор-12-(1H-пиррол-2-ил)-1-аза-3-азония-2-борануидатрицикло[7.3.0.03,7]додека-3,5,7,9,11-пента;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-метокси-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1-этинилциклогексил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-имино-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(9,9-дифтор-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

метил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-цианопиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифтор-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-метил-1-пирролидин-1-илэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-оксидо-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-1-ий-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

2-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенил]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1S,5R)-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-4-карбонитрила;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[[1,1-диметил-4-(2-проп-2-иноксиэтокси)бутил]амино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N,N-диметил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(6-хлорпиридазин-3-ил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-4-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]бутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-1-метилсульфонил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 5-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата;

2-[[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]амино]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторпропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-бицикло[1.1.1]пентаниламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[(3,3,3-трифтор-1-метилпропил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[(4-тетрагидропиран-4-илоксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1-имино-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-имино-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопропокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-7-[2-(1-ацетил-5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

N-[(3R)-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,5,5-триметил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклогексокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,4-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[[(1S)-1-метил-2-(трифторметокси)этил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-бензил-7-[2-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[2-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(тетрагидропиран-4-илметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[8-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]окси]фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(4-фторфенокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

метил 1-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-1-оксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-1-оксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-1-оксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

изопропил 1-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

этил 1-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1-(2,2-дифторциклопропил)этиламино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1-(2,2-дифторциклопропил)этиламино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1-(3,3-дифторциклобутил)этиламино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[(3,3,3-трифтор-1,1-диметилпропил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[1-метил-1-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 3-[3-[(3R)-3-амино-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметилсульфонил)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[[3-(трифторметил)циклобутил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-[5-[(3-хлор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[(3-фтор-1-бицикло[1.1.1]пентанил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N,N-диметил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N,N-диметил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[1-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)пиразол-4-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-[(2-амино-3,3,3-трифторпропил)амино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[(4-пирролидин-1-илфенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(6-метил-3-пиридил) 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-5-[(5-изопропокси-2-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-этил-4-метил-4-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-диметил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2,2,2-трифторэтил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата;

метил 4-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[[1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пиперидил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[2-(2-амино-3,3,3-трифторпропил)тетразол-5-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

4-[3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-N,4-диметилпиперидин-1-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[4-метил-1-(пирролидин-1-карбонил)-4-пиперидил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[(2,2,2-трифтор-1-метилэтил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]тетразол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(4-метокси-1-пиперидил)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопропилметокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(2,2-дифторэтокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-бут-2-иноксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-морфолинофенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[3-(трифторметил)пиперазин-1-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-амино-1,1-диоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклогексил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенил]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклобутиламино)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[2-(1-ацетил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутил-1,2,4-триазол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-[1-метил-1-(метиламино)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[3-(диметиламино)-1,1-диметилпропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

3-[(3R)-3-амино-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

3-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

3-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(диметиламино)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-аминоциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[циклопропил(метил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[[3,3-дифтор-1-(метоксиметил)циклобутил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(4-аминотетрагидропиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-аминоциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилсульфонил-3-пиперидил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклогексил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(4-трет-бутилимидазол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[5-(3-ацетил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]азетидин-1-карбоксилата;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-метилсульфонил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилсульфонилпирролидин-3-ил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-гидроксиспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-[3-(хлорметил)-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метокси-ацетонитрила;

(3R)-3-амино-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилсульфонил-4-пиперидил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 7-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата;

2-[5-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-[(1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбонил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(5-метилсульфонил-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[5-(1-ацетил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(2-метилтетразол-5-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(1-метилпирролидин-3-ил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[2-(1-ацетил-4-пиперидил)тетразол-5-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[5-(3-ацетил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-метилсульфонил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6,6-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(изопропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 5-[[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]амино]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-этил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(5,5-дифтор-3-пиперидил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[5-(5-ацетил-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-метилсульфонил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропаннитрила;

(3R)-7-[5-(3-ацетил-3-азабицикло[3.1.1]гептан-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[4-(диметиламино)-1,1-диметилбутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклопентил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1,3-диметилазетидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(трет-бутиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]циклопропанкарбонитрила;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропаннитрила;

метил 3-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(2-аминоспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

4-[[(3R)-3-амино-8-фтор-7-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]бензонитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(5-амино-3,3-дифтор-1-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-[1-(хлорметил)-2-гидрокси-1-метилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-изопропил-N-метил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-циклопропил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-[4-(хлорметил)-4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-метилсульфонилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(изопропоксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[5,5-дифтор-1-(2-метоксиэтил)-3-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-3-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-метилтетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(4-амино-1,1-диметилбутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1,3-диметил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1-этил-3-пиперидил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(3-амино-4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-N,N-диметил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-этил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 5-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-7-[5-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(изопропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(1-циклопропил-4-пиперидил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[6-(циклопентокси)-3-пиридил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(2-оксо-1-пиперидил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропаннитрила;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пропаннитрила;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-метилазетидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метилсульфонил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[5,5-дифтор-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклобутиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[5-(1-ацетил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-триазол-1-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-7-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-изобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(тетрагидрофуран-3-иламино)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(5-изопропокси-2-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(оксетан-3-иламино)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(3,4-дифторфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1,1-диметил-2-морфолиноэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(диметиламино)-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(6,6-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-1,1-диметилэтил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[2-(2-гидрокси-2-метилпропил)тетразол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклопропиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[1,1-диметил-2-(1-пиперидил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(диметиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-[(3-метилазетидин-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

метил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-1-метилсульфонил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклогексиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-метилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[3-(дифторметил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-7-[5-(2-амино-1,1-диметилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-оксаспиро[3.4]октан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(3-фтор-4-метилсульфонилфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-этилоксазол-2-ил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-имино-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(2-фтор-4-метилсульфонилфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N,N,2-триметилпропанамида;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[[4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-9-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[1-(циклопропилметил)пиразол-4-ил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-7-[5-(1-ацетил-4-метил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-метилимино-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N,2-диметилпропанамида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(2-циклопропилпиримидин-5-ил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(6-хлор-3-пиридил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(2R,3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-2-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[5-[(4-хлорфенил)метил]-3-пиридил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метил-4-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-метилтетрагидропиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-имино-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

2-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенокси]ацетамида;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

N-[11-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенокси]ундецил]ацетамида;

(2S)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)пропанамида;

(2S)-2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]бутанамида;

(2S)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]-3-гидрокси-2-(метиламино)пропанамида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-[2,2,2-тридейтерио-1,1-бис(тридейтериометил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[4-[(4-хлорфенил)метил]триазол-1-ил]-8-фтор-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилтриазол-1-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[4-[(4-хлорфенил)метил]триазол-1-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(4-трет-бутилтриазол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилтриазол-4-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(2-этилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(1H-пиразол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]тиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[3-[(4-хлорфенил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[3-(бензилоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[3-(аминометил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(3,3-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(2S)-N-[(3R)-8-фтор-1,1,4-триоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)пропанамида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(3,3,3-трифторпропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(1-фтор-1-метилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(4,4-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(тетрагидропиран-4-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(4,4,4-трифторбутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-(5-тетрагидропиран-4-ил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(азетидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилоксазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-6-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(3-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]бензонитрила;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[(4-тетрагидрофуран-3-илоксифенил)метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(2,2-дифторэтокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(дифторметокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-(2-пиридилметил)-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(6-метокси-3-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[[4-(аминометил)фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(2-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(5-метокси-2-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-метилсульфонилфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-метоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-фторфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[[2-(аминометил)-4-хлорфенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[[4-(11-аминоундецокси)фенил]метил]-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1 *λ⁶,5*,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамида;

(2S)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]-2-гидроксибутанамида;

N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]бутанамида;

(2S)-2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамида;

(2S)-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)бутанамида;

3-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамида;

N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]-2-(метиламино)ацетамида;

2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

4-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-3-ил]бутанамида;

(3R)-3-амино-8-бром-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-гидрокси-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-(диметиламино)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3,8-диамино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

((3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилпиразол-4-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этилпиразол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(4-трет-бутилпиразол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутилпиразол-1-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(4-этилпиразол-1-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(1-этил-1,2,4-триазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутил-1,2,4-триазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутилпиразол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-[3-(трифторметил)диазирин-3-ил]фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1λ^4,5-бензотиазепин-4-она;

3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклопентиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этилтетразол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ^6,5-бензотиазепин-4-она;

или его фармацевтически приемлемая соль.

42. Соединение по любому из пп. 1-41, выбранное из

метил 1-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата;

2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

2-амино-N-[(3R)-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]ацетамида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-имино-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(2S)-2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]пропанамида;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-7-[5-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;муравьиной кислоты

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифторциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(2S)-2-амино-N-[(3R)-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-3-ил]бутанамида;

(3R)-3-амино-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

2-[4-[[(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-5-ил]метил]фенил]-2-метилпропметилпропаннитрила;

(3R)-3-амино-7-(3-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(5,5-дифтор-1-метил-3-пиперидил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1-оксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(2-трет-бутилтетразол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(о-толил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклобутиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

2-[5-[(3R)-3-амино-8-фтор-1,1,4-триоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-метилпропаннитрила;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(6-изопропокси-3-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-фтор-2-метил-3-пиридил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(1-амино-2,2,2-трифтор-1-метилэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-метоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-[5-[1-амино-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(5-этилтетразол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(трет-бутиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(циклогексиламино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(1-трет-бутил-1,2,4-триазол-3-ил)-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 4-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-5-[(4-изопропоксифенил)метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-1,1-диоксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-7-[5-(3,3-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторморфолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-окса-5-азабицикло[4.1.0]гептан-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-[5-(1,1-диметилбут-3-инил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-5-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1лямбда4,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-(5-изобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

метил 5-[5-[(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1,4-триоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-7-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклопентил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-[2-(трифторметил)морфолин-4-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3,3-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2,2-дифторциклогексил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-[5,5-дифтор-1-(2-метоксиэтил)-3-пиперидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(1-этил-5,5-дифтор-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(2-циклопропилтетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-7-[5-(3-фтор-1-метил-3-пиперидил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(6-фтор-2-метил-3-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(2-фтор-6-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-8-фтор-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[4-(циклопентокси)фенил]метил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-7-[5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1,1-диоксо-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;

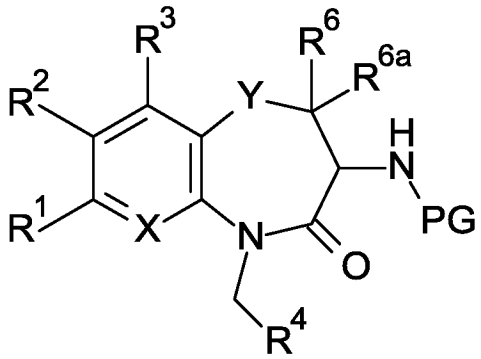
(3R)-3-амино-5-[(4-хлорфенил)метил]-8-фтор-1,1-диоксо-7-[5-(1,2,2,2-тетрафтор-1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

(3R)-3-амино-7-(5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-8-фтор-1,1-диоксо-5-[(4-феноксифенил)метил]-2,3-дигидро-1лямбда6,5-бензотиазепин-4-она;гидрохлорида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Способ получения соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

приведение в реакцию соединения формулы (IX),

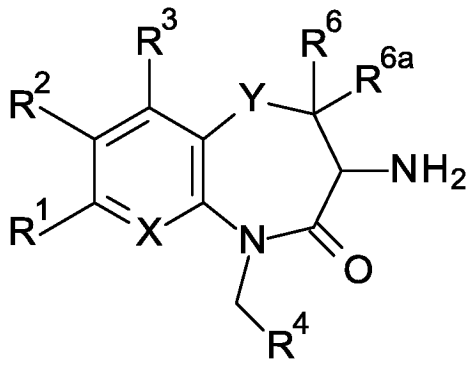


(IX)

где X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{6a} являются такими, как определено в любом из пп. 1-34, и PG представляет собой аминозащитную группу,

с подходящим средством для снятия защиты с образованием указанного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{6a} являются такими, как определено в любом из пп. 1-34, а R^5 представляет собой водород; или

приведение в реакцию соединения формулы (I'),



(I')

где X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{6a} являются такими, как определено в любом из пп. 1-34, а R^5 представляет собой водород,

с производным карбоновой кислоты формулы R^9CO_2H, где R^9 является таким, как определено в любом из пп. 1-30, в присутствии основания с образованием соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^5 представляет собой -C(O)(R^9).

44. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемая соль, полученные в соответствии со способом по п. 43.

45. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве терапевтически активного вещества.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

47. Фармацевтическая композиция по п. 46, дополнительно содержащая дополнительное терапевтическое средство.

48. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении, предупреждении и/или замедлении прогрессирования рака.

49. Соединение для применения по п. 48, причем рак связан с аберрантной передачей сигнала диацилглицерол-киназы, при этом диацилглицерол-киназа выбрана из ДГКα и/или ДГКζ.

50. Соединение для применения по п. 48 или п. 49, где рак выбран из группы, состоящей из В-клеточного острого лимфоидного лейкоза, Т-клеточного острого лимфоидного лейкоза, острого лимфоидного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, бластного плазмоцитоидного дендритноклеточного новообразования, лимфомы Беркитта, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, мелкоклеточной или крупноклеточной фолликулярной лимфомы, злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, MALT-лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, множественной миеломы, миелодисплазии и миелодиспластического синдрома, неходжкинской лимфомы, плазмабластной лимфомы, плазмацитоидного дендритноклеточного новообразования, макроглобулинемии Вальденстрема, прелейкемии, саркомы, карциномы, меланомы, нейробластомы, почечно-клеточной карциномы, рака толстой кишки, колоректального рака, рака молочной железы, эпителиального плоскоклеточного рака, меланомы, рака желудка, рака головного мозга, рака легкого (например, НМРЛ), рака поджелудочной железы, рака шейки матки, рака яичника, рака печени, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака яичка, рака щитовидной железы, рака матки, рака надпочечника и рака головы и шеи.

51. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли в лечении, предупреждении и/или замедлении прогрессирования рака.

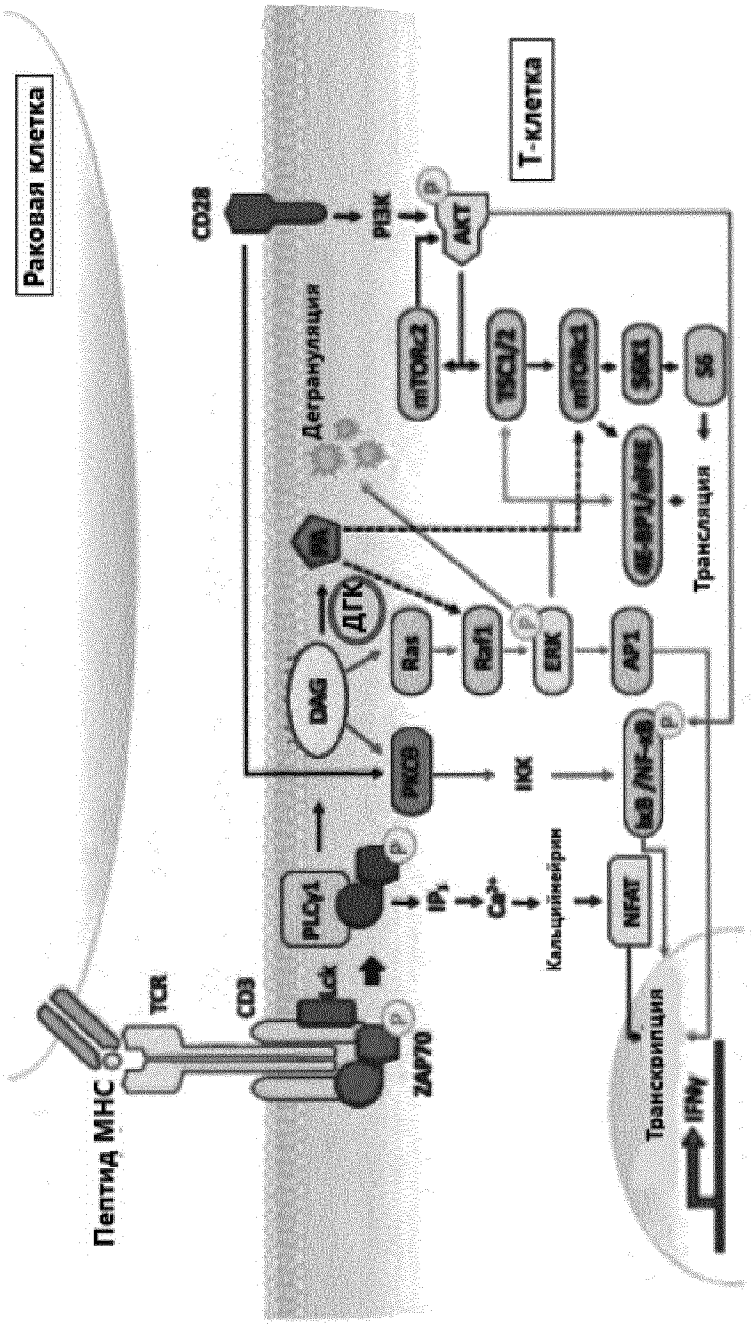
52. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения, предупреждения и/или замедления прогрессирования рака.

53. Способ лечения, предупреждения и/или замедления прогрессирования рака, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли.

54. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования активности по меньшей мере одной из диацилглицеролкиназ, выбранных из ДГКα и ДГКζ.

55. Способ ингибирования активности по меньшей мере одной из диацилглицеролкиназ, выбранных из ДГКα и ДГКζ, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли.

56. Изобретение в соответствии с предыдущим описанием.


Раковая клетка
Т-клетка
Пептид МНС
TCR
CD3
Lck
ZAP70
CD28
PI3K
AKT
mTORC2
TSC1/2
mTORC1
S6K1
S6
Трансляция
Дегрануляция
DAG
ДГК
Ras
Raf1
ERK
AP1
PKCθ
IKK
IκB /NF-κB
PLCγ1
IP3
Ca2+
Кальцинейрин
NFAT
Транскрипция
IFNγ

Фигура 1