



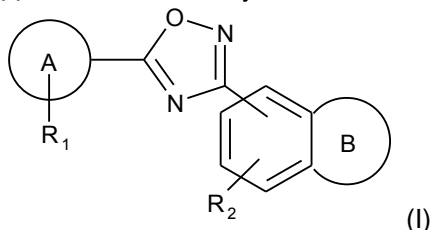
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101348** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)**C07D 413/04** (2006.01)**C07D 413/14** (2006.01)**A61K 31/553** (2006.01)**A61P 37/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2010 09201	(72) Винахідник(и): Хір Джаг Пол (GB), Хейгтмен Томас Деніел (GB), Херст Девід Найджел (GB), Джонсон Крістофер Норберт (GB), Скідмор Джон (GB), Уолл Іан Девід (GB)
(22) Дата подання заявки: 19.12.2008	(73) Власник(и): ГЛАКСО ГРУП ЛІМІТЕД, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.03.2013	(74) Представник: Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 0725102.8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007116866 A, 18.10.2007 WO 2005058848 A, 30.06.2005 WO 2006047195 A, 04.05.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 21.12.2007	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: GB	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.12.2010, Бюл.№ 24	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2013, Бюл.№ 6	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/EP2008/067972, 19.12.2008	

(54) 1,2,4-ОКСАДІАЗОЛЬНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нових похідних оксадіазолу формули (I)



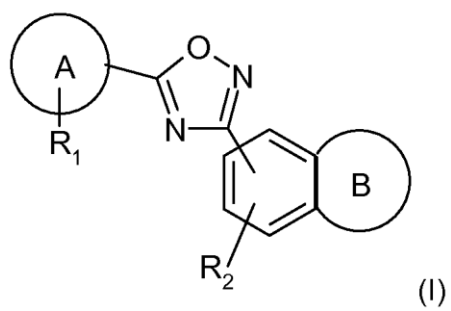
або їх фармацевтично прийнятних солей.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі корисні при лікуванні станів або розладів, які опосередковуються через S1P1-рецептор.

Зокрема, сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі корисні при лікуванні розсіяного склерозу, аутоімунних захворювань, хронічних запальних розладів, астми, запальних нейропатії, артриту, трансплантації, хвороби Крона, виразкового коліту, червоного вовчака, псоріазу, реперфузійного для ішемій пошкодження, твердих пухлин і метастазів пухлини,

UA 101348 C2

розладів, пов'язаних з ангіогенезом, судинних захворювань, больових станів, гострих вірусних захворювань, станів запального кишечника, інсулінозалежних і інсулінонезалежних діабетів.



Даний винахід стосується нових похідних оксадіазолу, що мають фармакологічну активність, способів їх одержання, фармацевтичних композицій, що їх містять їх, та їх застосування при лікуванні різних розладів.

1-фосфат сфінгозину (S1P) є біоактивним ліпідним медіатором, що утворюється шляхом фосфорилювання сфінгозину сфінгозинкіназами і виявляється при високих рівнях у крові. Він продукується й секретується рядом типів клітин, включаючи клітини гематопоетичного походження, такі як тромбоцити й лейкоцити (Okamoto et al. 1998 J. Biol. Chem. 273(42):27104; Sanchez and Hla 2004, J. Cell Biochem. 92:913). Він надає широкий ряд біологічної дії, включаючи регуляцію клітинної проліферації, диференціації, рухливості, васкуляризації й активації запальних клітин і тромбоцитів (Pyne and Pyne 2000, Biochem. J. 349: 385). Описано п'ять підтипів S1P відповідних рецепторів, S1P1 (Edg-1), S1P2 (Edg-5), S1P3 (Edg-3), S1P4 (Edg-6), і S1P5 (Edg-8), створюючих частину сімейства рецепторів гена G-білок сполучної ендотеліальної диференціації (Chun et al. 2002 Pharmacological Reviews 54:265, Sanchez and Hla 2004 J. Cellular Biochemistry, 92:913). Вказані 5 рецепторів показують диференціальну мРНК експресію, причому S1P1-3 широко експресується, S1P4 експресується в лімфоїдних і гематопоетичних тканинах, а S1P5 перш за все в головному мозку і у меншій мірі в селезінці. Вони сигналізують через різні підгрупи G білків, промотуючи безліч біологічних відповідних реакцій (Kluk and Hla 2002 Biochem et Biophysica Acta 1582:72, Sanchez and Hla 2004, J Cellular Biochem 92:913).

Пропоновані ролі S1P1 рецептора включають транспортування лімфоцитів, індукцію/супресію цитокінів і дії ендотеліальних клітин (Rosen and Goetzl 2005 Nat Rev immunol. 5:560). Агоністи S1P1 рецептора використовуються в ряді аутоімунних і трансплантаційних тваринних моделей, включаючи моделі експериментального аутоімунного енцефаліту (ЕАЕ) MS, для зниження тяжкості індукованого захворювання (Brinkman et al. 2003 JBC 277:21453; Fujino et al. 2003 J. Pharmacol. Exp. Ther. 305:70; Webb et al. 2004 J. Neuroimmunol. 153:108; Rausch et al. 2004 J. Magn. Reson. Imaging 20:16). Повідомляється, що дана активність опосередковується дією агоністів S1P1 на циркуляцію лімфоцитів через лімфатичну систему. Лікування S1P1 агоністами приводить в результаті до секвестрування лімфоцитів у вторинних лімфоїдних органах, таких як лімфові вузли, включаючи оборотну периферичну лімфопенію на моделях тварин (Chiba et al. 1998, J. Immunology 160:5037, Forrest et al. 2004 J. Pharmacol. Exp. Ther. 309:758; Sanna et al. 2004 JBC 279:13839). Опубліковані дані по агоністах говорять про те, що лікування сполукою індукує втрату S1P1 рецептора з клітинної поверхні через інтерналізацію (Graler and Goetzl 2004 FASEB J. 18:551; Matloubian et al. 2004 Nature 427:355; Jo et al. 2005 Chem. Biol. 12:703), і це є даним зменшенням S1P1 рецептора в імунних клітинах, що сприяє зниженню руху Т клітин з лімфатичних вузлів назад в потік крові.

Делеція S1P1 гена викликає смертність ембріонів. Експерименти з перевірки ролі S1P1 рецептора в міграції й транспортуванні лімфоцитів включають сприйнятливий перенесення мічених S1P1 дефіцитних клітин Т в опромінюваних мишей дикого типу. Дані клітини показали зменшений вихід з вторинних лімфоїдних органів (Matloubian et al. 2004 Nature 427:355).

S1P1 приписується також роль у модуляції сполук ендотеліальних клітин (Allende et al. 2003 102:3665, Blood Singelton et al. 2005 FASEB J 19:1646). Відносно даної ендотеліальної дії повідомляється, що S1P1 агоністи надають дію на ізольовані лімфатичні вузли, що можливо сприяє ролі в модуляції імунних розладів. S1P1 агоністи викликали закриття ендотеліальних стромальних "хвирток" лімфатичних синусів, які осушують лімфатичні вузли й запобігають виходу лімфоцитів (Wei et al. 2005, Nat. Immunology 6:1228).

Показано, що сполука FTY720 (JP11080026-A) знижує циркуляцію лімфоцитів у тварин і людини, модулюючи хворобливу активність на тваринних моделях імунних розладів і знижуючи швидкості ремісії при тимчасовій ремісії розсіяного склерозу, що повторюється (Brinkman et al. 2002 JBC 277:21453, Mandala et al. 2002 Science 296:346, Fujino et al. 2003 J. Pharmacology and Experimental Therapeutics 305:45658, Brinkman et al. 2004 American J. Transplantation 4:1019, Webb et al. 2004 J. Neuroimmunology 153:108, Morris et al. 2005 Eur. J. Immunol. 35:3570, Chiba 2005 Pharmacology and Therapeutics 108:308, Kahan et al. 2003, Transplantation 76:1079, Kappos et al. 2006 New Eng. J. Medicine 335:1124). Дана сполука є проліками, які фосфорилюють in vivo сфінгозинкіназами, даючи молекулу, яка має агоністичну активність при S1P1, S1P3, S1P4 і S1P5 рецепторах. Клінічні дослідження продемонстрували, що лікування сполукою FTY720 приводить у результаті до брадикардії в перші 24 години лікування (Kappos et al. 2006 New Eng J. Medicine 335:1124). Вважають, що брадикардія є наслідком агонізму в S1P3 рецептора на основі ряду експериментів, заснованих на клітинах і тваринах. Вони включають використання S1P3 нокаутованих тварин, які, на відміну від мишей дикого типу, не демонструють брадикардію унаслідок введення FTY720 і використання S1P1 селективних сполук (Hale et al. 2004 Bioorganic

& Medicinal Chemistry Letters 14:3501, Sanna et al. 2004 JBC 279:13839, Koyrakh et al. 2005 American J. Transplantation 5:529).

Тому існує потреба в сполуках агоністах S1P1 з селективністю відносно S1P3, які, можна було б чекати, проявляють знижену тенденцію викликати брадикардію.

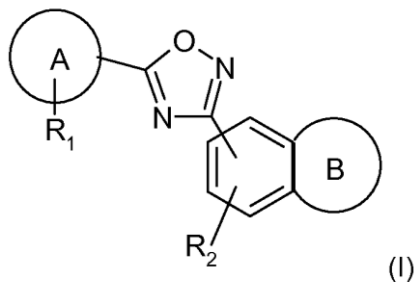
Наступні патентні заявки описують похідні оксадіазолу як S1P1 агоністів: WO03/105771, WO05/058848, WO06/047195, WO06/100633, WO06/115188, WO06/131336, WO07/024922 і WO07/116866.

Наступні патентні заявки описують похідні тетрагідроізохінолініл-оксадіазолу як агоністів S1P1 рецептора: WO06/064757, WO06/001463, WO04/113330.

WO08/064377 описує бензоциклогептильні аналоги, що володіють активністю S1P1 рецептора.

В даний час виявлений структурно новий клас сполук, які надають S1P1 рецептор.

Даний винахід надає сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі:

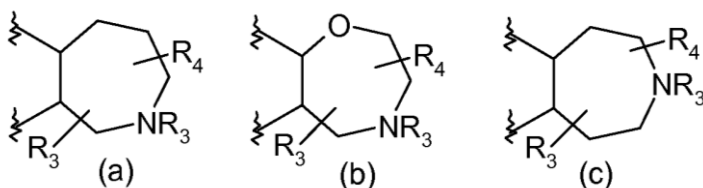


А являє собою фенільне або 5- або 6-членне гетероарильне кільце;

R_1 являє собою до двох замісників, незалежно вибраних з галогену, $C_{(1-3)}$ алкокси, $C_{(1-3)}$ фторалкілу, ціано, необов'язково заміщеного фенілу, $C_{(1-3)}$ фторалкокси, $C_{(1-6)}$ алкілу і $C_{(3-6)}$ циклоалкілу;

R_2 являє собою водень, галоген або $C_{(1-4)}$ алкіл;

В являє собою 7-членне насичене кільце, вибране з наступних:



R_3 являє собою водень або $C_{(1-3)}$ алкіл, необов'язково заміщений киснем;

R_4 являє собою $(CH_2)_{1-3}CONH_2$, $(CH_2)_{1-3}OH$, CO_2H або $(CH_2)_{1-3}CO_2H$.

У одному з втілень винаходу

А являє собою феніл; та/або

R_1 являє собою до двох замісників, незалежно вибраних з хлору й ізопропокси; та/або

R_2 являє собою водень; та/або

В являє собою (a) або (b); та/або

R_3 являє собою водень; та/або

R_4 являє собою $(CH_2)_2CONH_2$, $(CH_2)_{1-3}OH$, CO_2H або $(CH_2)_2CO_2H$.

У одному з втілень винаходу

А являє собою феніл або піридил;

R_1 являє собою до двох замісників, незалежно вибраних з хлору, ціано й ізопропокси;

R_2 являє собою водень;

В являє собою (a) або (b);

R_3 являє собою водень;

R_4 являє собою $(CH_2)_2CONH_2$, $(CH_2)_{1-3}OH$, CO_2H або $(CH_2)_2CO_2H$.

У одному втіленні А являє собою феніл або піридил.

У ще одному втіленні А являє собою феніл. У ще одному втіленні А являє собою 3,4-дизаміщений феніл.

У одному втіленні R_1 являє собою два замісники, одним з яких є $C_{(1-3)}$ алкокси, інший вибраний з галогену або ціано. У ще одному втіленні R_1 являє собою два замісники, одним з яких є ізопропокси, а інший вибраний з хлору або ціано. В ще одному втіленні R_1 означає два замісники, вибрані з хлору, ізопропокси й ціано. У ще одному втіленні R_1 являє собою хлор та ізопропокси. У ще одному втіленні R_1 являє собою хлор в 3-положенні й ізопропокси в 4-

положенні, коли А являє собою феніл, або R₁ являє собою хлор у 5-положенні й ізопропокси в 6-положенні, коли А являє собою піридиніл. У ще одному втіленні R₁ являє собою ізопропокси й ціано. У ще одному втіленні R₁ являє собою ціано в 3-положенні і ізопропокси в 4-положенні, коли А являє собою феніл, або R₁ являє собою хлор в 5-положенні і ізопропокси в 6-положенні, коли А являє собою піридиніл.

У ще одному втіленні В являє собою (а) або (b). У ще одному втіленні В являє собою (b).

У одному втіленні R₂ являє собою водень.

У одному втіленні R₃ являє собою водень.

У одному втіленні R₄ являє собою (CH₂)₂CONH₂, (CH₂)₁₋₃OH, CO₂H або (CH₂)₁₋₃CO₂H. У ще одному втіленні - (CH₂)₁₋₃CO₂H.

Термін "алкіл" як група або частина групи, наприклад, алкокси або гідроксіалкіл, відноситься до прямої або розгалуженої алкільної групи в усіх ізомерних формах. Термін "C₍₁₋₆₎ алкіл" відноситься до алкільної групи, описаній вище, що містить, принаймні 1 і саме більше 6 вуглецевих атомів. Приклади таких алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил або трет-бутил. Приклади таких алкоксигруп включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси і трет-бутокси.

Відповідні C₍₃₋₆₎циклоалкільні групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Використовуваний в описі термін "галоген" відноситься до фтору (F), хлору (Cl), бром (Br) або йоду (I), і термін "галогід" відноситься до галогенів: фтору (-F), хлору (-Cl), бром (-Br) і йоду (-I).

Термін "гетероарил" означає ненасичене кільце, яке включає один або більш гетероатомів, вибраних з O, N або S. Приклади 5- або 6-членних гетероарильних кілець включають піроліл, триазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, імідазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, фуразаніл, фураніл, тієніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл і триазиніл.

У деяких зі сполук формули (I), залежно від характеру замісника, є хіральні атоми вуглецю, й, отже, сполуки формули (I) можуть існувати як стереоізомери. Винахід поширюється на всі оптичні ізомери, такі як стереоізомерні форми сполук формули (I), включаючи енантіомери, діастереоізомери та їхні суміші, такі як рацемати. Різні стереоізомерні форми можуть виділятися або розділятися один від одного за допомогою загальноприйнятих способів, або будь-який заданий ізомер може виходити за допомогою звичайного стереоселективного або асиметричного синтезу.

Деякі зі сполук, пропонованих у даній заявці, можуть існувати у всіляких таутомерних формах, і слід розуміти, що винахід охоплює всі такі таутомерні форми.

Зрозуміло, що деякі сполуки винаходу містять і кислотну й основну групи й можуть тому існувати у вигляді цвітеріонів при деяких значеннях pH.

Придатними сполуками винаходу є

3-[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензасепін-1-іл]пропанамід

3-[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензасепін-1-іл]пропанова кислота

3-[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензасепін-1-іл]-1-пропанол

[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-іл]метанол

[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-іл]карбонова кислота

[9-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]оцтова кислота

[9-(5-{3-ціано-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]оцтова кислота

[9-(5-{5-хлор-6-[(1-метилетил)окси]-3-піридиніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]оцтова кислота

4-[9-(5-{3-ціано-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]бутанова кислота

4-[9-(5-{5-хлор-6-[(1-метилетил)окси]-3-піридиніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]бутанова кислота

4-[9-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]бутанова кислота

3-[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-іл]пропанова кислота
або їх фармацевтично прийнятні солі.

5 Фармацевтично прийнятні похідні сполук формули (I) включають будь-яку фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір або сіль такого ефіру сполуки формули (I), які після введення реципієнтові здатні давати (безпосередньо або побічно) сполуку формули (I) або її активний метаболіт або залишок.

10 Сполуки формули (I) можуть утворювати солі. Очевидно зрозуміло, що для використання в медицині солі сполук формули (I) мають бути фармацевтично прийнятними. Відповідні фармацевтично прийнятні солі, очевидно, зрозумілі фахівцям в даній галузі й включають солі, що описуються в J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, такі як кислотні-адитивні солі, що утворюються з неорганічними кислотами, наприклад, соляною, бромистоводневою, сірчаною, азотною або фосфорною кислотою; й органічними кислотами, наприклад бурштиною, малеїною, оцтовою, фумаровою, лимонною, винною, бензойною, п-толуолсульфоною, метансульфоною або нафталінсульфоною кислотою. Деякі зі сполук формули (I) можуть утворювати кислотні-адитивні солі з одним або більше еквівалентами кислоти. Даний винахід охоплює в своєму об'ємі всі можливі стехіометричні і не стехіометричні форми.

20 Солі можуть також виходити з фармацевтично прийнятних основ, включаючи неорганічні й органічні основи. Солі, вироблювані з неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, тривалентного заліза, двовалентного заліза, літію, магнію, солі тривалентного марганцю, двовалентного марганцю, калію, натрію, цинку й аналогічні. Солі, вироблювані з фармацевтично прийнятних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів; заміщені аміни, включаючи заміщені аміни, що зустрічаються в природі; і циклічні аміни. Конкретні фармацевтично прийнятні органічні основи включають аргінін, бетаїн, кафеїн, холін, N, N'-дибензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трис(гідроксиметил) амінометан (TRIS, трометанол) і аналогічні. Солі можуть також утворюватися з основних іонообмінних смол, наприклад поліамінових смол. Коли сполука даного винаходу є основною, солі можуть виходити з фармацевтично прийнятних кислот, включаючи неорганічні й органічні кислоти. Такі кислоти включають оцтову, бензолсульфову, бензойну, камфорсульфову, лимонну, етансульфову, етандисульфову, фумарову, глюконову, глутамінову, бромистоводневу, соляну, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдальну, метансульфову, слизову, памову, пантотенову, фосфорну, пропіонову, бурштинову, сірчану, винну, п-толуолсульфову кислоту й аналогічні.

40 Фармацевтично прийнятні солі можуть виходити загальноприйнятим способом за допомогою реакції з відповідною кислотою або похідним кислоти. Фармацевтично прийнятні солі з основами можуть виходити загальноприйнятим способом за реакцією з відповідною неорганічною або органічною основою.

Сполуки формули (I) можуть виходити в кристалічній або некристалічній формі, і, якщо вони кристалічні, можуть необов'язково гідратуватися або сольватуватися. Даний винахід включає в своєму об'ємі стехіометричні гідрати або сольвати, а також сполуки, що містять змінні кількості води та/або розчинника.

45 Об'ємом винаходу охоплюються всі солі, сольвати, гідрати, комплекси, поліморфи, проліки, радіомічені похідні, стереоізомери й оптичні ізомери сполук формули (I).

У додатковому аспекті даний винахід надає способи одержання сполуки формули (I).

50 Сила й ефективність сполук даного винаходу відносно S1P1 рецептора може бути визначена за допомогою GTPγS аналізу на клонованому рецепторі людини, як описано в даному описі. Сполуки формули (I) продемонстрували агоністичну активність в S1P1 рецептора з використанням функціональних аналізів, описаних у даній заявці.

55 Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі тому є корисними в лікуванні станів або розладів, які опосередковуються через S1P1 рецептор. Зокрема, сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі корисні в лікуванні розсіяного склерозу, аутоімунних розладів, хронічних запальних розладів, астми, запальних нейропатій, артриту, трансплантації, хвороби Крону, виразкового коліту, червоного вовчаку, псоріазу, реперфузійного для ішемії пошкодження, твердих пухлин і метастазів пухлини, хвороб, пов'язаних з ангіогенезом, судинних захворювань, больових станів, гострих вірусних хвороб, запальних станів кишечника, інсулін- і не інсулінозалежних діабетів (далі в описі званих "Розлади згідно з винаходом").

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі корисні, отже, в лікуванні червоного вовчаку.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі корисні, отже, в лікуванні псоріазу.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі корисні, отже, в лікуванні розсіяного склерозу.

Слід розуміти, що термін "лікування", використовуваний в описі, включає профілактику, а також пом'якшення встановлених симптомів.

Таким чином, винахід надає також сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі для використання як терапевтичних засобів, зокрема, в лікуванні станів або розладів, опосередкованих через S1P1 рецептор. Зокрема, винахід надає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль як терапевтичну речовину в лікуванні розсіяного склерозу, аутоімунних захворювань, хронічних запальних розладів, астми, запальних нейропатій, артриту, трансплантації, хвороби Крону, виразкового коліту, червоного вовчаку, псоріазу, реперфузійного для ішемій пошкодження, твердих пухлин і метастазів пухлини, хвороб, пов'язаних з ангіогенезом, судинних захворювань, больових станів, гострих вірусних хвороб, запальних станів кишечника, інсулін- і не інсулінозалежних діабетів.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі корисні як терапевтичні речовини в лікуванні червоного вовчаку.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі корисні як терапевтичні речовини в лікуванні псоріазу.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі корисні як терапевтичні речовини в лікуванні розсіяного склерозу.

Далі винахід відноситься до способу лікування станів або розладів у ссавців, включаючи людей, які опосередковують через S1P1 рецептор, який включає введення страждаючому на захворювання пацієнтові терапевтично безпечної й ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Зокрема, винахід надає спосіб лікування розсіяного склерозу, аутоімунних захворювань, хронічних запальних розладів, астми, запальних нейропатій, артриту, трансплантації, хвороби Крону, виразкового коліту, червоного вовчаку, псоріазу, реперфузійного для ішемій пошкодження, твердих пухлин і метастазів пухлини, хвороб, пов'язаних з ангіогенезом, судинних захворювань, больових станів, гострих вірусних хвороб, запальних станів кишечника, інсулін- і не інсулінозалежних діабетів, який включає введення страждаючому на захворювання пацієнтові терапевтично безпечної й ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Винахід відноситься до способу лікування червоного вовчаку, який включає введення страждаючому на захворювання пацієнтові терапевтично безпечної й ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Винахід відноситься до способу лікування псоріазу, який включає введення страждаючому на захворювання пацієнтові терапевтично безпечної й ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Винахід відноситься до способу лікування розсіяного склерозу, який включає введення страждаючому на захворювання пацієнтові терапевтично безпечної й ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

У ще одному аспекті винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для використання у виробництві лікарського засобу для вживання в лікуванні станів або розладів, опосередкованих через S1P1 рецептор.

Зокрема, винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для використання у виробництві лікарського засобу для вживання в лікуванні розсіяного склерозу, аутоімунних захворювань, хронічних запальних розладів, астми, запальних нейропатій, артриту, трансплантації, хвороби Крону, виразкового коліту, червоного вовчаку, псоріазу, реперфузійного для ішемій пошкодження, твердих пухлин і метастазів пухлини, хвороб, пов'язаних з ангіогенезом, судинних захворювань, больових станів, гострих вірусних хвороб, запальних станів кишечника, інсулін- і неінсулінозалежних діабетів.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі корисні у виробництві лікарського засобу для використання в лікуванні червоного вовчаку.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі корисні у виробництві лікарських засобів для використання в лікуванні псоріазу.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі корисні у виробництві лікарських засобів для використання в лікуванні розсіяного склерозу.

Щоб використовувати сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі в терапії, їх зазвичай формують у вигляді фармацевтичної композиції відповідно до стандартної

фармацевтичної практики. Даний винахід надає також фармацевтичну композицію, яка включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач (або ексципієнт).

У подальшому аспекті даний винахід відноситься до способу одержання фармацевтичної композиції, що включає змішування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі й фармацевтично прийнятного носія або ексципієнта.

Фармацевтичну композицію згідно з винаходом, яка може виходити змішуванням відповідним чином при температурі доквілля й атмосферному тиску, зазвичай пристосовують для орального, парентерального або ректального введення, і як такі можуть бути у формі пігулок, капсул, оральних рідких препаратів, порошків, гранул, пастил, реконструйованих порошків, ін'єктованих або вливаних розчинів, або суспензій, або медичних свічок. Зазвичай віддається перевага композиціям, що вводяться орально.

Пігулки й капсули для орального введення можуть бути у формі дозованих одиниць і можуть містити звичайні ексципієнти, такі як сполучні агенти (наприклад, заздалегідь желатинований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлозу); наповнювачі (наприклад, лактозу, мікрокристалічну целюлозу або дигідрофосфат кальцію); таблетуючі змащувальні агенти (наприклад, стеарат магнію, тальк або діоксид кремнію); дезинтегратори (наприклад, картопляний крохмаль або натрій-крохмальгліколят); і прийнятні змочуючі агенти (наприклад, лаурилсульфат натрію). На пігулки можуть наноситися покриття відповідно до способів, добре відомих в звичайній фармацевтичній практиці.

Оральні рідкі препарати можуть бути у формі, наприклад, водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів, або можуть бути у формі сухого продукту для реконструювання перед використанням з водою або іншим відповідним носієм. Такі рідкі препарати можуть містити загальноприйняті добавки, такі як суспендуючі агенти (наприклад, сироп сорбіту, похідні целюлози або гідрогеновані їстівні жири), емульгуючі агенти (наприклад, лецитин або аравійську камедь), неводні носії (які можуть включати харчові масла, наприклад, мигдалеве масло, масляні складні ефіри, етиловий спирт або фракціоновані рослинні олії), консерватори (наприклад, метил або пропіл-п-гідроксибензоати або сорбінову кислоту), і, на бажання, звичайні смакові або ароматизуючі агенти або забарвлюючі агенти, буферні солі й підсолоджуючі агенти, як це відповідає. Препарати для орального введення можуть формуватися відповідним чином для забезпечення контрольованого вивільнення активної сполуки.

Для парентерального введення рідкі форми дозованих одиниць готують з використанням сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятних солей і стерильного носія. Рецепторні форми для ін'єкції можуть бути представлені у формі дозованих одиниць, наприклад, в ампулах або у вигляді множинних доз з використанням сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятних похідних і стерильного носія, необов'язково з додаванням консерванту. Композиції можуть бути представлені в таких формах, як суспензії, розчини або емульсії в масляних або водних носіях, і можуть містити рецептуруючі агенти, такі як суспендуючі, стабілізуючі та/або диспергуючі агенти. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у вигляді порошку для рецептурного складання форми з відповідним носієм, наприклад, стерильною вільною від пірогенів водою, перед використанням. Сполука, залежно від використовуваних носіїв і концентрації, може або суспендуватися, або розчинятися в носіїві. При приготуванні розчинів сполука може розчинятися для ін'єкцій і стерилізуватися на фільтрі перед заповненням відповідної судини або ампули й запечатуванням. У носіїві переважно розчиняються ад'юванти, такі як місцеві анестезуючі агенти, консерванти й буферні агенти. Для посилення стабільності композиції можуть виморожуватися після заповнення судини, й воду видаляють у вакуумі. Парентеральні суспензії готують по суті так само, за винятком того, що сполука суспендується в носіїві замість того, щоб розчинятися, й стерилізація не може досягатися за допомогою фільтрування. Сполуку можна стерилізувати шляхом піддавання її дії етиленоксиду перед суспендуванням у стерильному носіїві. Для полегшення рівномірного розподілу сполуки в композицію можна переважно включати поверхнево-активний або змочуючий агент.

Лосьйони можуть складатися у вигляді рецептурних форм з водною або масляною основою і зазвичай містять також один або більш емульгуючих агентів, стабілізуючих агентів, диспергуючих, суспендуючих агентів, загусників або забарвлюючих агентів. Краплі можуть формуватися з водною або неводною основою, включаючи також один або більш диспергуючих, стабілізуючих або суспендуючих агентів. Вони можуть також містити консервант.

Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть також формуватися в рецепторні препарати у вигляді ректальних композицій, таких як супозиторії або затримуючі

клізми, наприклад, що містять загальноприйняті супозиторні основи, такі як масло какао або інші гліцериди.

Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть також формуватися у вигляді запасних препаратів. Такі довго діючі рецептурні форми можуть вводитися за допомогою імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Так, наприклад, сполуки згідно з винаходом можуть формуватися в рецептурні форми з відповідними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, у вигляді емульсії у відповідному маслі) або іонообмінними смолами, або у вигляді помірно розчинних похідних, наприклад, у вигляді помірно розчинної солі.

Для внутрішньоносового введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі можуть формуватися у вигляді розчинів для введення за допомогою відповідного вимірювального або дозуючого приладу або, альтернативно, у вигляді порошкової суміші з відповідним носієм для введення з використанням відповідного доставляючого пристрою. Такі сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть формуватися для орального, ректального, парентерального, топічного (включаючи офтальмічне й носове), запасного або ректального введення або у вигляді форми, відповідної для введення за допомогою інгаляції або інсуфляції (вдування) (через рот або через ніс).

Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть формуватися в рецептурні препарати для топічного введення у формі мазей, кремів, гелів, лосьйонів, песаріїв або вагінальних супозиторіїв, аерозолів або крапель (наприклад, очних, вушних або носових крапель). Мазі й креми можуть, наприклад, формуватися з водною або масляною основою з додаванням відповідних згущуючих та/або гелетвірних агентів. Мазі для введення стосовно очей можуть вироблятися стерильним способом з використанням стерилізованих компонентів.

Композиція може містити від 0,1 % до 99 % по вазі, переважно від 10 до 60 % по вазі активного матеріалу залежно від способу введення. Доза сполуки, використовуваної при лікуванні згаданих вище розладів, варіюється зазвичай з урахуванням серйозності розладів, ваги пацієнта й інших аналогічних чинників. Проте, як загальне керівництво відповідними одиничними дозами можуть бути 0,05-1000 мг, 1,0-500 мг або 1,0-200 мг, і такі одиничні дози можуть вводитися більше одного разу на день, наприклад, два або три рази на день.

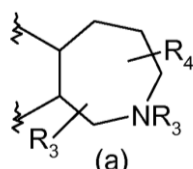
Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть використовуватися у вигляді комбінаційних препаратів, у поєднанні з іншими активними інгредієнтами. Наприклад, сполуки винаходу можуть використовуватися у поєднанні з циклоспорином А, метотрексатом, стероїдами, рапаміцином, інгібіторами прозапального цитокіну, імуномодуляторами, що включають біологічні агенти або інші терапевтично активні сполуки.

Винахід, про який йдеться, включає мічені ізотопом сполуки, які ідентичні сполукам, що характеризуються формулами I та іншими, але в яких один або більше атомів замінені атомом, що показує атомну масу або масове число, відмінні від атомної маси або масового числа, зазвичай виявлених у природі. Приклади ізотопів, які можуть включатися в сполуки винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, йоду і хлору, такі як ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I і ^{125}I .

Сполуки даного винаходу і фармацевтично прийнятні солі вказаних сполук, які містять згадані вище ізотопи та/або інші ізотопи інших атомів, охоплюються обсягом даного винаходу. Ізотопно мічені сполуки даного винаходу, наприклад сполуки, в які включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H , ^{14}C , корисні в аналізах розподілу ліків та/або субстрату в тканині. Мічені тритієм, тобто ^3H , і вуглець-14, тобто ^{14}C ізотопи є особливо переважними зважаючи на легкість приготування і здатності до детектування. ^{11}C і ^{18}F ізотопи особливо корисні в PET (томографія з емісією позитрона), а ^{125}I ізотопи особливо корисні в SPECT (комп'ютерна томографія з емісією одного фотона), і все це корисно при візуалізації головного мозку. Далі, заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , можуть давати деякі терапевтичні переваги, що є результатом вищої метаболічної стабільності, наприклад, вимог збільшеного *in vivo* терміну напівжиття або знижених доз, і тому можуть бути переважними при деяких обставинах. Мічені ізотопом сполуки формули (I) та інші згідно з винаходом можуть зазвичай виходити шляхом здійснення процедур, описаних на схемах та/або в прикладах, наведених нижче, шляхом заміщення не ізотопно міченого реагенту вільно доступним ізотопно міченим реагентом.

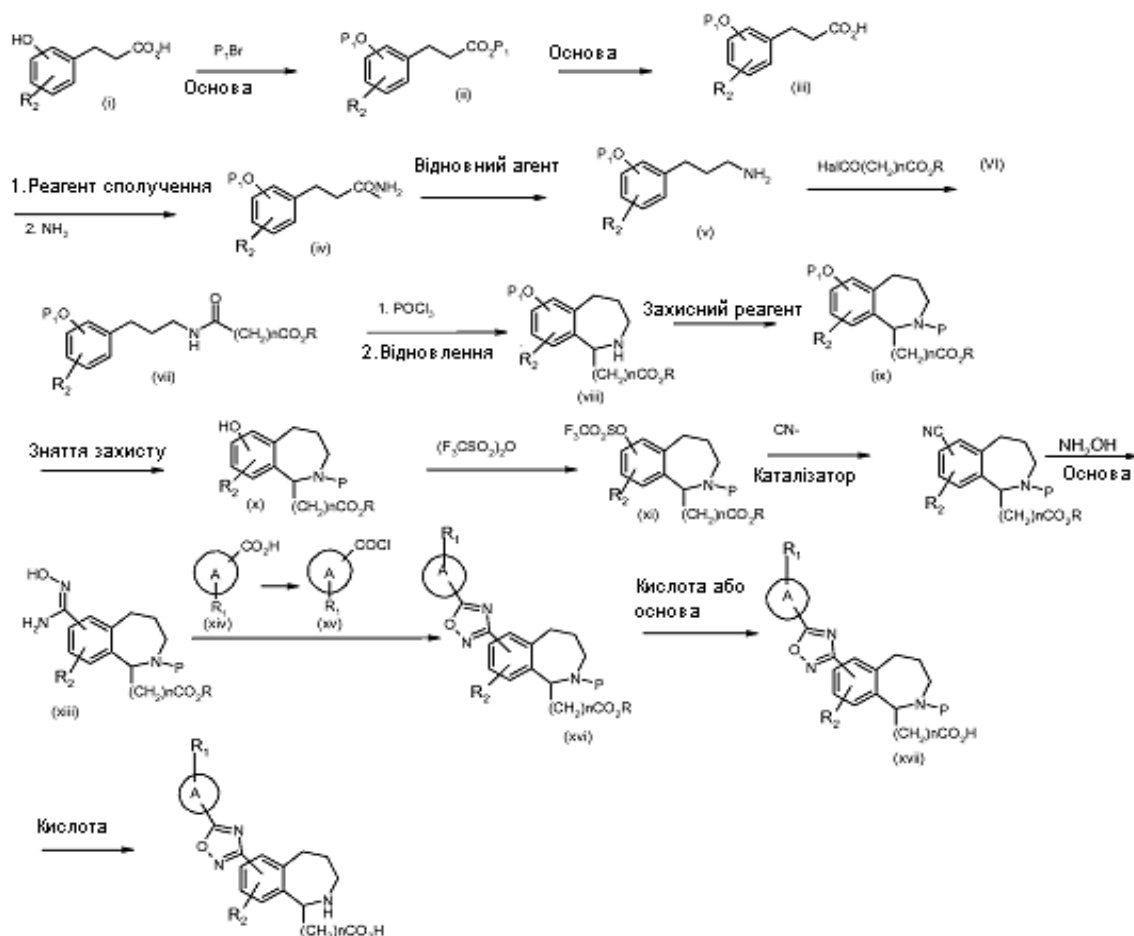
У додатковому аспекті даний винахід надає способи одержання сполуки формули (I).

Один спосіб, який може використовуватися для одержання сполук формули (I), коли В являє собою



ілюструється на схемі 1, де R_1 , R_2 і A мають значення, визначені для формули (1), наведені вище, і бічний ланцюг R_4 розташований в 1-положенні, коли n являє собою 1-3, R_2 являє собою водень або $C_{(1-4)}$ алкіл, R_3 являє собою водень, R являє собою алкіл (наприклад, етил), hal являє собою хлор, бром або йод, і P і P_1 є захисними групами.

Схема 1



Сполуки формули (i), які є комерційно доступними (наприклад, Fluorochem), можуть перетворюватися на сполуки формули (ii), де, наприклад, P_1 являє собою захисну групу, таку як бензил, за допомогою обробки алкілюючим агентом, таким як бензилбромід, у присутності основи, такої як карбонат калію, у відповідному розчиннику, такому як ДМФ. Сполуки формули (ii) можуть перетворюватися на сполуки формули (iii) за допомогою гідролізу з використанням відповідної основи, такої як водний розчин гідроксиду натрію, у відповідному розчиннику, такому як етанол, при підвищеній температурі, як-от $80^\circ C$. Сполуки формули (iii) можуть перетворюватися на сполуки формули (iv) за допомогою загальноприйнятих прийомів, таких як обробка відповідним амід-сполучним агентом, таким як етилхлорформіат, з подальшою реакцією з аміаком при зниженій температурі, як-от $-10^\circ C$, і у відповідному розчиннику, такому як ТГФ. Сполуки формули (iv) можуть перетворюватися на сполуки формули (v) шляхом обробки відповідним відновним агентом, таким як літійалюмінійгідрид, при низькій температурі, такий як нижче $15^\circ C$, у розчиннику, такому як ТГФ, потім підвищення температури, наприклад,

до 80°C. Сполуки формули (v) можуть перетворюватися на сполуки формули (vii) за допомогою обробки відповідним ацилгалогенідом (vi) у присутності основи, такої як триетиламін, в розчиннику, такому як дихлорметан. Ацилюючі агенти (vi) зазвичай комерційно доступні або можуть бути отримані з використанням стандартних способів. Сполуки формули (vii) можуть

5 перетворюватися на сполуки формули (viii), наприклад, за допомогою обробки оксихлоридом фосфору в розчиннику, такому як ацетонітрil, при підвищеній температурі, такій як температура дефлегмації, з подальшим відновленням з використанням відповідного відновного агента, такого як борогідрид натрію, у відповідному розчиннику, такому як метанол, що додається при низькій температурі, як-от 0°C, і підігрівання до кімнатної температури. Сполуки

10 формули (viii) можуть перетворюватися на захищену похідну (ix), в якій Р являє собою відповідну захисну групу, таку як трет-бутилоксикарбоніл (BOC), наприклад, за допомогою обробки біс(1,1-диметилетил) дикарбонатом у присутності основи, такої як триетиламін у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан (DCM). Сполуки формули (ix), в якій Р₁ являє собою захисну групу, таку як бензил, можуть піддаватися зняттю захисту, даючи сполуки

15 формули (x), наприклад, за допомогою гідролізу з використанням відповідного каталізатора, такого як паладій. Сполуки формули (x) можуть перетворюватися на сполуки формули (xi) за допомогою обробки відповідним реагентом, таким як трифторметансульфоновий ангідрид, з використанням відповідної основи, такої як піридин. Сполуки формули (xi) можуть перетворюватися на сполуки формули (xii) за допомогою обробки відповідним джерелом

20 ціаніду, таким як ціанід цинку, у присутності каталізатора, такого як тетракистрифенілфосфінпаладій(0), у відповідному розчиннику, такому як диметилформамід (DMF), при підвищеній температурі, як-от 80°C. Сполуки формули (xii) можуть перетворюватися на сполуки формули (xiii) за допомогою обробки гідрохлоридом гідроксиламіну й відповідною основою, такою як бікарбонат натрію, в розчиннику, такому як метанол або етанол, при

25 підвищеній температурі, як-от 60°C. Сполуки формули (xiii) можуть перетворюватися на сполуки формули (xvi) за допомогою обробки хлорангідридом карбонової кислоти формули (xv) у присутності основи, такої як триетиламін, у відповідному розчиннику, такому як DMF. Такі реакції в типовому випадку проводяться при перемішуванні протягом якогось періоду часу при кімнатній температурі, потім при підвищених температурах, як-от 120°C. Хлорангідриди кислоти

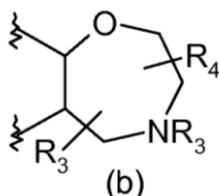
30 формули (xv) є або комерційно доступними, або можуть виходити з відповідної кислоти (xiv) за допомогою звичайних засобів. Альтернативно, сполуки формули (xiii) можуть перетворюватися на сполуки формули (xvi) за допомогою обробки карбоною кислотою формули (xiv) у присутності відповідного амідного агента сполучення, такого як гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду (EDAC), 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), у

35 відповідному розчиннику, такому як DMF. Такі реакції зазвичай здійснюються при підвищеній температурі, як-от 50-80°C. Зазвичай кислота (xiv), EDAC і HOBt перемішуються протягом якогось періоду часу при кімнатній температурі перед додаванням сполуки формули (xiii). Сполуки формули (xvi) можуть перетворюватися на сполуки формули (xvii) за допомогою обробки основою, такою як водний гідроксид натрію, в спиртовому розчиннику, такому як етанол або метанол. Сполуки формули (xvii), в якій Р являє собою відповідну захисну групу, таку як

40 трет-бутилоксикарбоніл (BOC), можуть перетворюватися на певні сполуки формули (I) за допомогою обробки відповідною кислотою, зазвичай трифтороцтовою кислотою або соляною кислотою.

Один із способів, який може використовуватися для одержання сполук формули (I), в якій В

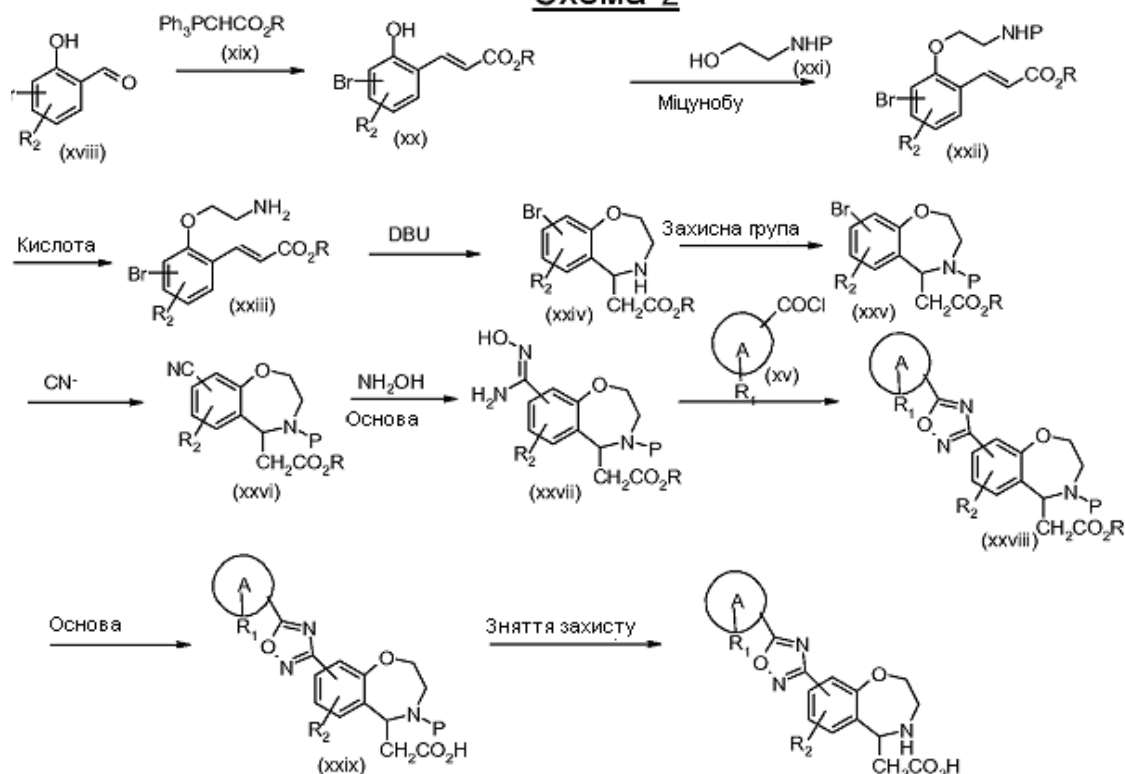
45 являє собою



ілюструється на схемі 2, на якій R₁, R₂ і А мають значення, визначені для формули (I), і бічний ланцюг R₄ розташований у 5-положенні бензоксазепінового кільця, R₃ являє собою водень, R₄ являє собою (CH₂)₂CO₂H, R являє собою алкіл (наприклад, метил) і Р є захисною

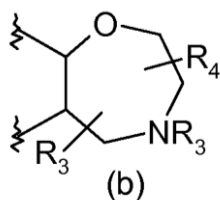
50 групою.

Схема 2



Сполуки формули (xviii), які є комерційно доступними (наприклад, Aldrich), можуть перетворюватися на сполуки формули (xx), наприклад, за допомогою обробки реагентом Віттіга (xix), таким як (карбетоксиметил) трифенілфосфоран, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан. Сполуки формули (xx) можуть перетворюватися на сполуки формули (xxii) за допомогою обробки відповідним N-захисним (таким як Boc) етаноламіном (xxi) в умовах Міцунобу з використанням, наприклад, діізопропілазодикарбоксилату (DIAD) і трифенілфосфіну у відповідному розчиннику, такому як ТГФ. Сполуки формули (xxii), в якій Р являє собою відповідну захисну групу, таку як трет-бутилоксикарбоніл (BOC), можуть перетворюватися на сполуки формули (xxiii) за допомогою обробки кислотою, зазвичай трифтороцтовою або соляною кислотою. Сполуки формули (xxiii) можуть перетворюватися на сполуки формули (xxiv) за допомогою обробки відповідним реагентом, таким як 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), у відповідному розчиннику, такому як ТГФ. Сполуки формули (xxiv) можуть перетворюватися на відповідну N-захиснену похідну (xxv), де Р являє собою відповідну захисну групу, таку як трет-бутилоксикарбоніл (BOC), наприклад, за допомогою обробки біс(1,1-диметилетил)дикарбонатом у присутності основи, такої як триетиламін, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан (DCM). Сполуки формули (xxv) можуть перетворюватися на сполуки формули (xxvi) за допомогою обробки відповідним джерелом ціаніду, таким як ціанід цинку, у присутності каталізатора, такого як тетракістрифенілфосфінпаладій(0), у відповідному розчиннику, такому як диметилформамід (DMF), при підвищеній температурі, як-от 80°C. Сполуки формули (xxvi) можуть перетворюватися на сполуки формули (xxvii) за допомогою обробки гідрохлоридом гідроксиламіну, як в разі перетворення (xii) в (xiii) на схемі 1. Сполуки формули (xxvii) можуть перетворюватися на сполуки формули (xxviii) за допомогою обробки хлорангідридом карбонової кислоти формули (xv), як описано для перетворення (xiii) в (xvi) на схемі 1. Сполуки формули (xxviii) можуть перетворюватися на сполуки формули (xxix) за допомогою обробки основою, такою як водний гідроксид натрію, в спиртовому розчиннику, такому як етанол або метанол. Сполуки формули (xxix), в яких Р являє собою (BOC), можуть перетворюватися на деякі сполуки формули (I) за допомогою обробки кислотою, зазвичай трифтороцтовою або соляною кислотою, як описано на схемі 1.

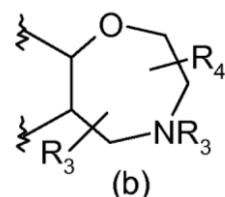
Один із способів, який може використовуватися для повчання сполук формули (I), в якій В являє собою



ілюструється на схемі 3, на якій R_1 , R_2 і A мають значення, визначені для формули (I), і бічний ланцюг R_4 розташований в 5-положенні бензоксазепінового кільця, R_3 являє собою водень і R_4 являє собою $(CH_2)_3CO_2H$, R являє собою алкіл (наприклад, метил) і P є захисною групою.

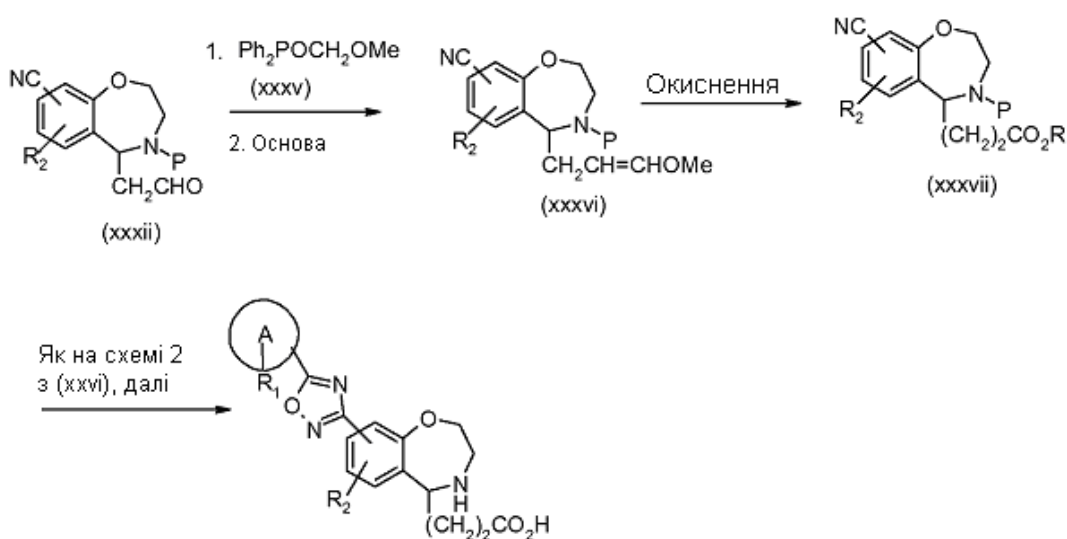
Сполуки формули (xxx), в якій R_2 являє собою водень, а R являє собою алкіл (наприклад, етил), і P являє собою захисну групу (наприклад, BOC), можуть перетворюватися на сполуки формули (xxxi) з використанням відповідного відновного агента, такого як борогідрид літію, у відповідному розчиннику, такому як метанол. Сполуки формули (xxxi) можуть перетворюватися на сполуки формули (xxxii) за допомогою окиснення з використанням відповідних методів, таких як окиснення Swern. Сполуки формули (xxxii) можуть перетворюватися на сполуки формули (xxxiii), наприклад, за допомогою обробки реагентом Віттіга (xix), таким як (карбетоксиметилен)трифенілфосфоран, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан. Сполуки формули (xxxiii) можуть перетворюватися на сполуки формули (xxxiv) за допомогою гідратування з використанням відповідного каталізатора, такого як паладій. Сполуки формули (xxxiv) можуть перетворюватися на сполуки формули (xxxv) з використанням методів, описаних для перетворення сполук формули (xxvi) на деякі сполуки формули (I) на схемі 2.

Один із способів, який може використовуватися для одержання сполук формули (I), в якій V являє собою



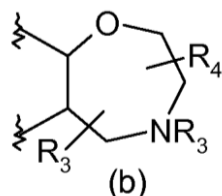
ілюструється на схемі 4, на якій R_1 , R_2 і A мають значення, визначені для формули (I), і бічний ланцюг R_4 розташований у 5-положенні бензоксазепінового кільця і являє собою $(CH_2)_2CO_2H$, R_3 являє собою водень, R являє собою алкіл (наприклад, метил) і P є захисною групою.

Схема 4



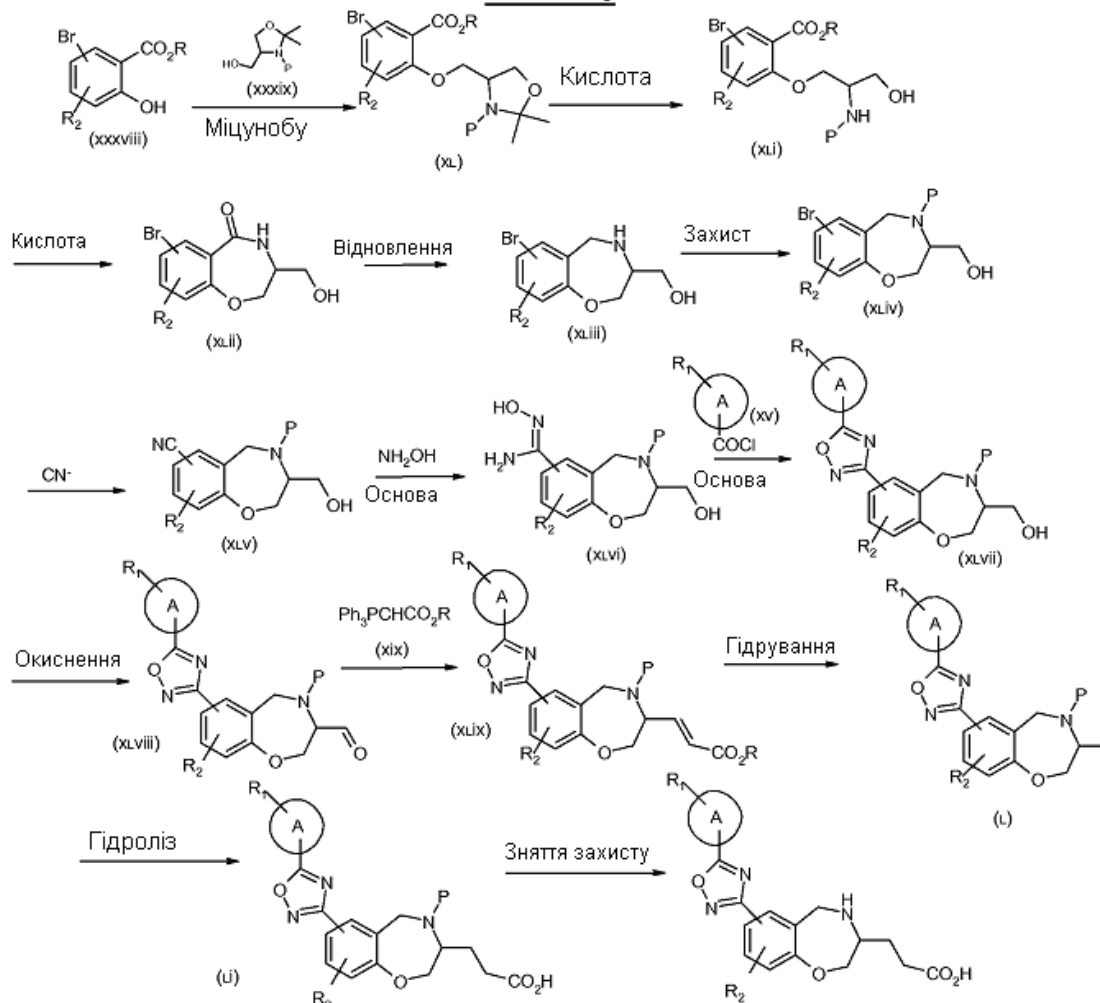
Сполуки формули (xxxii) можуть перетворюватися на сполуки формули (xxxvi), наприклад, за допомогою обробки відповідним реагентом, таким як оксид метоксиметилдифенілфосфіну (xxxv), у присутності відповідної основи, такої як діізопропіламід літію (LDA), у відповідному розчиннику, такому як ТГФ, з подальшим, необов'язково, додаванням основи, такої як гідрид натрію. Сполуки формули (xxxvi) можуть перетворюватися на сполуки формули (xxxvii) за допомогою окислення з використанням відповідних методів, таких як з використанням хлорформіату піридинію (PCC), у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан. Сполуки формули (xxxvii) можуть перетворюватися на сполуки формули (I) з використанням методів, описаних для перетворення сполук формули (xxvi) на деякі сполуки формули (I) на схемі 2.

Один із способів, який може використовуватися для одержання сполук формули (I), в якій В являє собою



ілюструється на схемі 5, на якій R_1 , R_2 і A мають значення, визначені для формули (I), і бічний ланцюг R_4 розташований у 3-положенні бензоксазепінового кільця і являє собою $(CH_2)_2CO_2H$, R_3 являє собою водень, R являє собою алкіл (наприклад, метил) і P є захисною групою.

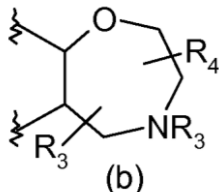
Схема 5



Комерційно доступні сполуки (наприклад, Aldrich, де $R=Me$) формули (xxxviii) можуть перетворюватися на сполуки формули (XL) за допомогою обробки сполуками формули (xxxix), в якій Р являє собою відповідну захисну групу, таку як трет-бутилоксикарбоніл (BOC) [які можуть бути одержані з використанням, наприклад, методу, описаного в Journal of Organic Chemistry (1987), 52(12), 2361-4], з використанням умов Міцунобу, наприклад, діізопропілазодикарбоксилату (DIAD) і трифенілфосфіну у відповідному розчиннику, такому як толуол. Сполуки формули (XL), в якій Р являє собою відповідну захисну групу, таку як трет-бутилоксикарбоніл (BOC), можуть перетворюватися на сполуки формули (xLi) за допомогою обробки кислотою, зазвичай 4-толуолсульфоною кислотою, у відповідному розчиннику, такому як метанол. Сполуки формули (xLi) можуть перетворюватися на сполуки формули (xLii), наприклад, за допомогою обробки відповідною кислотою, такою як трифтороцтова кислота, при кімнатній температурі, потім нагрівання при температурі дефлегмації у присутності відповідної основи, такої як триетиламін, і у відповідному розчиннику, такому як толуол. Сполуки формули (xLii) можуть перетворюватися на сполуки формули (xLiii) за допомогою обробки відповідним відновним агентом, таким як боран-ТГФ комплекс, у відповідному розчиннику, такому як ТГФ, при відповідній температурі, як-от температура дефлегмації. Сполуки формули (xLiii) можуть перетворюватися на захищену похідну (xLiv), де Р являє собою відповідну захисну групу, таку як трет-бутилоксикарбоніл (BOC), наприклад, за допомогою обробки біс(1,1-диметилетил)дикарбонатом у присутності основи, такої як триетиламін, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан (DCM). Сполуки формули (xLiv) можуть перетворюватися на сполуки формули (xLv) за допомогою обробки відповідним джерелом ціаніду, таким як ціанід цинку, у присутності каталізатора, такого як тетракістрифенілфосфінпаладій(0), у відповідному розчиннику, такому як диметилформамід (DMF), при підвищеній температурі, як-от 80°C. Сполуки формули (xLv) можуть перетворюватися на сполуки формули (xLvi) за допомогою обробки гідрохлоридом гідроксиламіну й відповідною основою, такою як бікарбонат натрію, в розчиннику, такому як метанол або етанол, при підвищеній температурі, як-от 60°C.

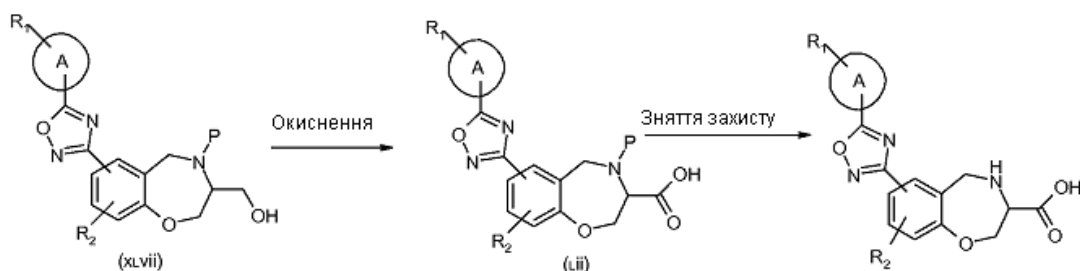
Сполуки формули (xLvi) можуть перетворюватися на сполуки формули (xLvii) за допомогою обробки хлорангідридом карбонової кислоти формули (xv), як описано на схемі 1 для перетворення сполук (xiii) на сполуки формули (xvi). Сполуки формули (xLvii) можуть перетворюватися на сполуки формули (xLviii) за допомогою окислення відповідним агентом окислення, таким як перйодинон Dess Martin, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан. Сполуки формули (xLviii) можуть перетворюватися на сполуки формули (xLix), наприклад, за допомогою обробки реагентом Віттіга (xix), таким як (карбетоксиметилен)трифенілфосфоран, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан. Сполуки формули (xLix) можуть перетворюватися на сполуки формули (L) за допомогою гідрування з використанням відповідного каталізатора, такого як паладій, у відповідному розчиннику, такому як етанол. Сполуки формули (L) можуть перетворюватися на сполуки формули (Li) за допомогою обробки основою, такою як водний гідроксид натрію, в спиртовому розчиннику, такому як етанол або метанол. Сполука формули (Li), в якій, наприклад, Р представляє BOC, можуть перетворюватися на деякі сполуки формули (I) за допомогою обробки кислотою, зазвичай трифторооцтовою кислотою або соляною кислотою, як описано на схемі 1.

Один із способів, який може використовуватися для одержання сполук формули (I), в якій В являє собою



ілюструється на схемі 6, на якій R_1 , R_2 і А мають значення, визначені для формули (I) вище, і бічний ланцюг R_4 розташований у 3-положенні бензоксазепінового кільця і представлений формулою CO_2H , R_3 являє собою водень, і Р є захисною групою.

Схема 6



Сполуки формули (xlvii) можуть перетворюватися на сполуки формули (Lii) за допомогою окиснення відповідним окисним агентом, таким як триоксид хрому, в сірчаній кислоті у відповідному розчиннику, такому як ацетон. Сполуки формули (Lii), в якій, наприклад, Р являє собою ВОС, можуть перетворюватися на деякі сполуки формули (I) за допомогою обробки кислотою, зазвичай трифтороцтовою кислотою або соляною кислотою.

Всі публікації, що включають, але не обмежені ними, патенти і патентні заявки, цитовані в даному описі, включені в опис шляхом посилання на них, неначе було вказано, що кожна окрема публікація була конкретно й окремо включена в опис повністю.

Наступне Одержання й Приклади ілюструють одержання сполук згідно з винаходом.

g – грами

міліграм – міліграми

мл – мілілітри

мкл - мікролітри

MeCN – ацетонітрил

MeOH – метанол

EtOH – етанол

Et₂O – діетиловий ефір

EtOAc – етилацетат

DCM – дихлорметан

DIAD – діізопропилазодикарбоксилат

DME – 1,2-біс(метилокси)етан

DMF – N, N-диметилформамід

DMSO – диметилсульфоксид

EDAC – гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду

EDC – гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду

EDCI – гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду

HOBT/HOBt – гідроксибензотриазол

IPA – ізопропіловий спирт

NCS – N-хлоросукцинімід

PyBOP – гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрипіролідинофосфонію

ТГФ – тетрагідрофуран

dba – дибензилиденацетон

КТ – кімнатна температура

°C – градуси Цельсія

M – молярний

H – протон

s – синглет

d – дублет

t – триплет

q – кuartет

МГц – мегагерц

MeOD – дейтерований метанол

LCMS – рідинна хроматографія мас спектрометрія

LC/MS – рідинна хроматографія/Мас Спектрометрія

MS – мас спектрометрія

ES – електророзпилення

MH⁺ – мас іон + H⁺

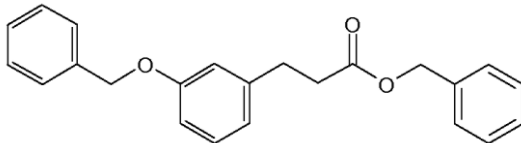
MDAP – мас направлена автоматизована препаративна рідинна хроматографія
насич. – насичений

Основний хімічний розділ

Способи, описані нижче, даються в цілях ілюстрації, проміжні сполуки в прикладах
5 одержання можуть необов'язково бути отримані з описаних конкретних комплексів.

Одержання 1

Фенілметил 3-{3-[(фенілметил)окси]феніл}пропаноату

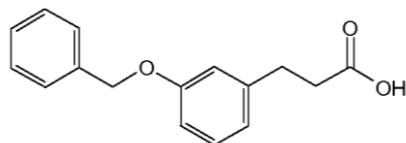


Суміш 3-(3-гідроксифеніл)пропанової кислоти (Flurochem, 12,46 г, 75 ммоль), карбонату
10 калію (31,1 г, 225 ммоль), і бензилброміду (18,7 мл, 158 ммоль) в DMF (120 мл) перемішували
при 65°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли
простим ефіром (200мл) і водою (400 мл) і водну фазу реекстрагували простим ефіром (100
мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3×100 мл), сушили (сульфатом магнію) й
15 випарювали, одержуючи майже безбарвне масло (26,5 г), яке використовували без подальшого
очищення.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,68 (2H, т), 2,94 (2H, т), 5,01 (2H, с), 5,11 (2H, с), 6,78-6,82 (3H, м), 7,17-
7,43 (11H, м).

Одержання 2

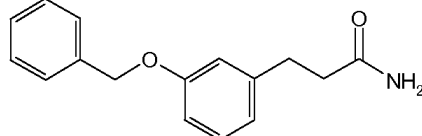
3-{3-[(Фенілметил)окси]феніл}пропанова кислота



Суміш фенілметилу 3-{3-[(фенілметил)окси]фенілу}пропаноату (26,5 г, 76 ммоль) і 2М
водного розчину гідроксиду натрію (115 мл, 229 ммоль) в етанолі (250 мл) перемішували при
60°C протягом 30 хвилин, потім етанол випарювали. Залишок розбавляли водою (200 мл) і
екстрагували простим ефіром (2×150 мл). Водну фазу підкисляли 2М водним розчином HCl і
25 екстрагували простим ефіром (250 мл і 100 мл), потім об'єднані ефірні екстракти сушили
(сульфатом магнію) і випарювали, одержуючи білу тверду речовину (19,6 г). m/z (ES-) 255[M-H]⁻.

Одержання 3

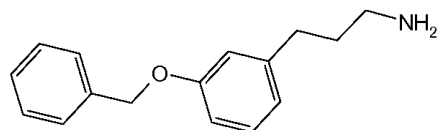
3-{3-[(Фенілметил)окси]феніл}пропанаміду



Етилхлорформіат (8,08 мл, 84 ммоль) по краплях додавали до розчину 3-{3-
30 [(фенілметил)окси]феніл}пропанової кислоти (19,6 г, 76 ммоль) і триетиламіну (11,7 мл, 84
ммоль) в THF (ТГФ) (250 мл) при -10°C, одержуючи білу суспензію. Суміш перемішували при -
10°C протягом 15 хвилин, потім однією порцією додавали аміак (120 мл, 1830 ммоль), даючи
можливість нагрітися до кімнатної температури протягом 2 годин. THF випарювали й водну
35 суспензію екстрагували DCM (200 мл і 2×50 мл). Об'єднані органічні речовини сушили
(сульфатом магнію), випарювали, суспендували в простому ефірі й фільтрували, одержуючи
білу тверду речовину (16,2 г). m/z (ES+) 256[M+H]⁺.

Одержання 4

3-{3-[(Фенілметил)окси]феніл}пропіламіну



40 Розчин 3-{3-[(фенілметил)окси]феніл}пропанаміду (16,13 г, 63,2 ммоль) в THF (350 мл)
протягом 15 хвилин додавали до перемішаного розчину LiAlH₄ (1М розчин в THF, 126 мл, 126
ммоль) в атмосфері аргону при охолодженні в крижаній бані. Суміш потім перемішували при
65°C протягом 2 годин, перш ніж її охолоджували до 0°C і гасили шляхом обережного

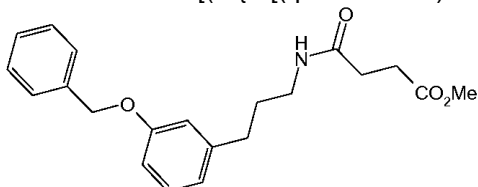
додавання води (4,8 мл), 15 % водного розчину гідроксиду натрію (4,8 мл) і води (14,4 мл) все при охолоджуванні льодом. Суміш фільтрували, випарювали, повторно розчиняли в DCM (200 мл), потім промивали водою (100 мл), сушили (сульфатом магнію) і випарювали, одержуючи воскоподібну тверду речовину. Її розподіляли між етилацетатом (200 мл) і 2М водним розчином

5

гідроксиду натрію (150 мл), потім фільтрували й відокремлювали. Органічну фазу сушили (сульфатом магнію) і випарювали, одержуючи безбарвне масло (14,1 г). m/z (ES⁺) 242[M+H]⁺.

Одержання 5

Метил 4-оксо-4-[(3-{3-[(фенілметил)окси]феніл}пропіл)аміно]бутаноату



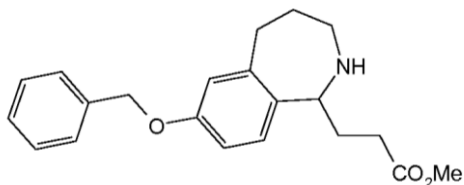
10

Метил 4-хлор-4-оксобутаноат (1,58 г, 10,5 ммоль) по краплях додавали до перемішаного розчину (3-{3-[(фенілметил)окси]феніл}пропіл)аміну (2,41 г, 9,99 ммоль) і триетиламіну (1,53 мл, 11,0 ммоль) у DCM (30 мл) при охолоджуванні крижаною банею. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім промивали 2М водним розчином соляної кислоти (30 мл), сушили (сульфатом магнію), випарювали й очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/ізогексан, 1:1), одержуючи смолу, яка кристалізувалася при пошкрібванні. (1,91 г). m/z (ES⁺) 356 [M+H]⁺.

15

Одержання 6

Метил 3-{7-[(фенілметил)окси]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-1-іл}пропаноату



20

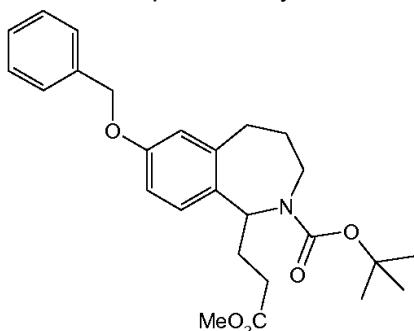
Розчин метил 4-оксо-4-[(3-{3-[(фенілметил)окси]феніл}пропіл)аміно]бутаноату (10,4г, 29,3 ммоль) і оксихлориду фосфору (8,95 мл, 96 ммоль) в MeCN (250 мл) перемішували при температурі кипіння із зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 2,5 годин, потім охолоджували й випарювали. Залишок розчиняли в метанолі (150 мл), охолоджували до 0°C, потім впродовж 25 хвилин, порціями додавали борогідрид натрію (7,65 г, 202 ммоль), і суміш залишали стояти протягом 16 годин. Додавали воду (600 мл), потім суміш екстрагували DCM (200 мл і 2×75 мл). Об'єднані органічні речовини сушили (сульфатом магнію), випарювали й очищали за допомогою флеш-хроматографії (3 % метанол у DCM, потім 10 % метанол у DCM), одержуючи в'язку світло-коричневу смолу (4,2 г, LCMS: 62 % чистоти). Її використовували в Одержанні 7 без подальшого очищення. m/z (ES⁺) 340[M+H]⁺.

25

Одержання 7

30

1,1-Диметилетил 1-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-7-[(фенілметил)окси]-1,3,4,5-тетрагідро-2H-2-бензазепін-2-карбоксилату

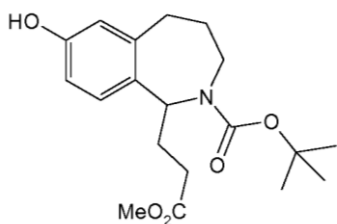


35

ВОС-ангідрид (3,16 мл, 13,6 ммоль) додавали до розчину метил 3-{7-[(фенілметил)окси]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-1-іл}пропаноату (4,2 г, 12,4 ммоль) і триетиламіну (2,07 мл, 14,9 ммоль) у DCM (50 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш промивали водою (50 мл), сушили (сульфатом магнію), випарювали й очищали за допомогою флеш-хроматографії двічі (етилацетат/ізогексан, 1:4), одержуючи безбарвну смолу (1,81 г). LCMS: 4 % домішок залишалось. Її використовували в Одержанні 8 без подальшого очищення. m/z (ES⁺) 440[M+H]⁺.

Одержання 8
1,1-Диметилетил
бензазепін-2-карбоксилату

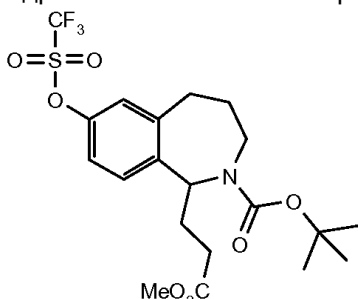
7-гідрокси-1-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-2-



5 Розчин 1,1-диметилетил 1-[3-метилокси)-3-оксопропіл]-7-[(фенілметил)окси]-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-2-бензазепін-2-карбоксилату (0,088 г, 0,200 ммоль) у метанолі (4 мл) гідрували при безперервному режимі потоку при 50°C. Випарювання давало безбарвну смолу (55 мг). m/z (ES+) 350[M+H]⁺.

Одержання 9

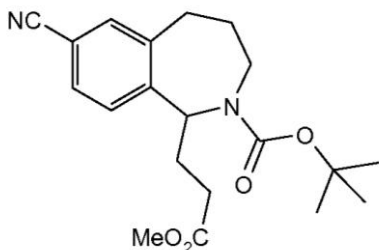
10 1,1-Диметилетил 1-[3-метилокси)-3-оксопропіл]-7-[(трифторметил)сульфоніл]окси)-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-2-бензазепін-2-карбоксилату



Трифторметансульфоновий ангідрид (0,041 мл, 0,240 ммоль) додавали до розчину 1,1-диметилетил 7-гідрокси-1-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-2-бензазепін-2-карбоксилату (0,070 г, 0,200 ммоль) у піридині (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали простий ефір (40 мл), потім суміш промивали 2М водним розчином HCl (20 мл), водою (20 мл), сушили (сульфатом магнію) й випарювали, одержуючи блідо-жовту смолу (95мг). m/z (ES+) 482[M+H]⁺.

Одержання 10

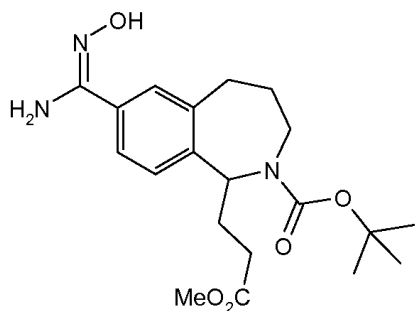
20 1,1-Диметилетил 7-ціано-1-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-2-бензазепін-2-карбоксилату



Суміш 1,1-диметилетил 1-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-7-[(трифторметил)сульфоніл]окси)-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-2-бензазепін-2-карбоксилату (1,8 г, 3,74 ммоль) ціаніду цинку (0,878 г, 7,48 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)паладію (0,864 г, 0,748 ммоль) у DMF (15 мл) перемішували при 90°C у атмосфері аргону протягом 18 годин, потім охолоджували до кімнатної температури й розбавляли водою/етилацетатом (по 60 мл кожного). Органічний шар промивали водою (3×20 мл), сушили (сульфатом магнію) й очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/ізогексан, 1:3), одержуючи безбарвну смолу (608 мг). m/z (ES+) 359[M+H]⁺.

Одержання 11

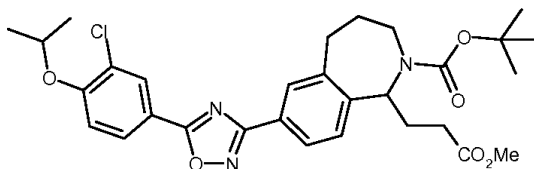
30 1,1-Диметилетил 7-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-1-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-2-бензазепін-2-карбоксилату



Суміш 1,1-диметилетил 7-ціано-1-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-1,3,4,5-тетрагідро-2H-2-бензазепін-2-карбоксилату (0,072 г, 0,201 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (0,028 г, 0,402 ммоль) і бікарбонату натрію (0,067 г, 0,804 ммоль) в етанолі (4 мл) перемішували при 60°C протягом 3 годин, потім залишали при кімнатній температурі протягом 64 годин. Додавали етилацетат (40 мл), і суміш промивали водою (50 мл), сушили (сульфатом магнію), і випарювали, одержуючи безбарвну смолу (80мг, LCMS: 81 % чистоти). m/z (ES+) 392[M+H]⁺.

Одержання 12

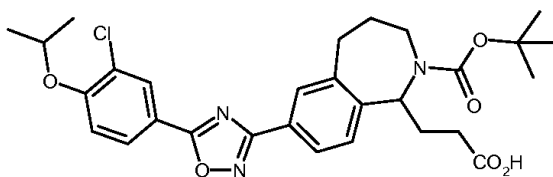
1,1-Диметилетил 7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-1-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-1,3,4,5-тетрагідро-2H-2-бензазепін-2-карбоксилату



Суміш 1,1-диметилетил 7-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-1-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-1,3,4,5-тетрагідро-2H-2-бензазепін-2-карбоксилату (0,57 г, 1,46 ммоль) 3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]бензойної кислоти (Paragos Product, 0,344 г, 1,60 ммоль), EDC (0,307 г, 1,60 ммоль) і HOBT (0,245 г, 1,60 ммоль) у DMF (8 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, потім нагрівали при 120°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й розбавляли етилацетатом/водою (по 80 мл кожного). Органічну фазу сушили насиченим водним розчином бікарбонату натрію й водою (3×20 мл), потім сушили (сульфатом магнію), випарювали й очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/ізогексан, 1:3), одержуючи білу піну (515 мг). m/z (ES+) 570[M+H]⁺.

Одержання 13

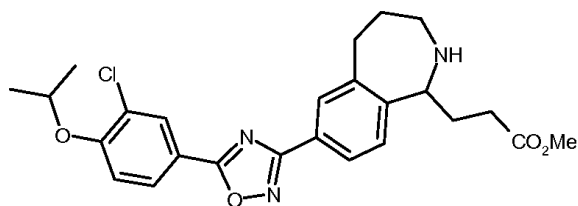
3-(7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2-[[1,1-диметилетил)окси]карбоніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-1-іл)пропанова кислота



2M Водний розчин гідроксиду натрію (0,5 мл, 1,0 ммоль) додавали до розчину 1,1-диметилетилу 7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-1-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-1,3,4,5-тетрагідро-2H-2-бензазепін-2-карбоксилату (0,090 г, 0,16 ммоль) у етанолі (4 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Суміш випарювали й залишок розподіляли між водою і простим ефіром, потім підкисляли 2M водним розчином HCl. Органічну фазу сушили (сульфатом магнію) й випарювали, одержуючи білу піну (86 мг). m/z (ES+) 556[M+H]⁺.

Одержання 14

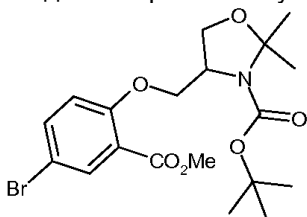
Метил-3-[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-1-іл)пропаноату



Трифтороцтову кислоту (1 мл, 12,98 ммоль) додавали до розчину 1,1-диметилетил 7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-1-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-2-бензазепін-2-карбоксилату (0,10 г, 0,175 ммоль) у DCM (1 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчин випарювали, знову розчиняли в простому ефірі (30 мл), промивали 1М водним розчином карбонату калію, сушили (сульфатом магнію) й випарювали, одержуючи безбарвну смолу (71 мг). m/z (ES+) 470[M+H]⁺.

Одержання 15

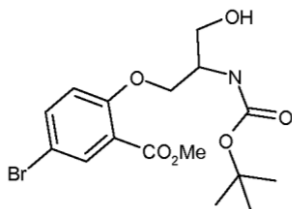
1,1-Диметилетил 4-[(4-бром-2-[(метилокси)карбоніл]феніл)окси]метил]-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату



DIAD (6,40 мл, 32,9 ммоль) додавали до розчину 1,1-диметилетил 4-(гідроксиметил)-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (6,92 г, 29,9 ммоль), метил 5-бром-2-гідроксибензоату (6,91 г, 29,9 ммоль) і трифенілфосфіну (8,63 г, 32,9 ммоль) у толуолі (70 мл), потім суміш перемішували при 80°C протягом 18 годин. Розчин охолоджували, випарювали й очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/ізогексан, 1:9), одержуючи безбарвне масло (7,56 г). m/z (ES+) 344 і 346 (1:1 [M+H-100]⁺).

Одержання 16

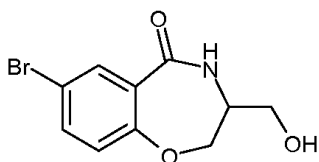
Метил 5-бром-2-{[2-((1,1-диметилетил)окси)карбоніл]аміно}-3-гідроксипропіл]окси}-бензоату



До розчину 1,1-диметилетил 4-[(4-бром-2-[(метилокси)карбоніл]феніл)окси]метил]-2,2-диметил-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (7,54 г, 17,0 ммоль) у метанолі (100 мл) додавали пара-толуолсульфонову кислоту (0,10 г, 0,53 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин випарювали насухо й очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/ізогексан, 2:3), одержуючи безбарвне в'язке масло (5,55 г). m/z (ES+) 404 і 406 (1:1 [M+H]⁺).

Одержання 17

7-Бром-3-(гідроксиметил)-3,4-дигідро-1,4-бензоксазепін-5(2H)-он

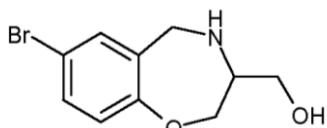


Метил 5-бром-2-{[2-((1,1-диметилетил)окси)карбоніл]аміно}-3-гідроксипропіл]окси}бензоат (5,52г, 13,7 ммоль) розчиняли в DCM (15 мл) і TFA (15 мл, 195 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин випарювали, потім залишок знову розчиняли в толуолі (60 мл) і триетиламіні (8 мл, 57,4 ммоль) перед тим, як його нагрівали в умовах дефлегмації протягом 2 годин. Суміш випарювали насухо, знову розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали водою (20 мл), сушили (сульфатом магнію) й випарювали. Залишок розчиняли в

2М аміаку в метанолі (50 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів. Випарювання й очищення за допомогою флеш-хроматографії (3,5 % метанол у DCM) давали білу тверду речовину (2,71г). m/z (ES+) 272 і 274 (1:1 $[M+H]^+$).

Одержання 18

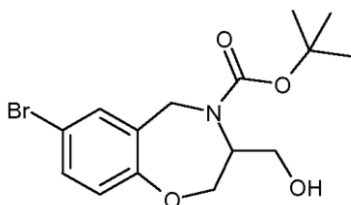
5 (7-Бром-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-іл)метанол



1М Борановий-THF комплекс у THF (26,0 мл, 26,0 ммоль) додавали до суспензії 7-бром-3-(гідроксиметил)-3,4-дигідро-1,4-бензоксазепін-5(2H)-ону (2,36 г, 8,67 ммоль) у THF (5 мл), і суміш нагрівали в умовах дефлегмації протягом 5 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали 5М водний розчин HCl (50 мл), і суміш нагрівали в умовах дефлегмації протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури. Випарювання й азеотропна дистиляція залишкового розчинника етанолом (100 мл) залишали залишок, який знову розчиняли в етанолі (100 мл) і триетиламіні (20 мл), потім знову концентрували. Очищення за допомогою флеш-хроматографії (5 % метанол у DCM) давало сирий продукт, який розподіляли між етилацетатом (300 мл) і водою (100 мл). Дану суміш перетворювали на основу 2М водним розчином гідроксиду натрію, потім органічні речовини сушили (сульфатом магнію) й випарювали, одержуючи білу тверду речовину (1,93 г). m/z (ES+) 258 і 260 (1:1 $[M+H]^+$).

Одержання 19

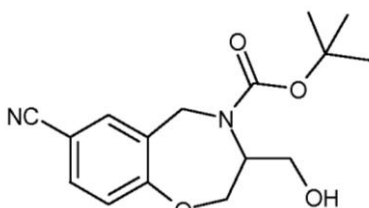
1,1-Диметилетил 7-бром-3-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



20 Суміш (7-бром-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-іл)метанолу (1,93 г, 7,48 ммоль) і ВОС-ангідриду (2,08 мл, 8,97 ммоль) у THF (30 мл) і насиченого водного розчину бікарбонату натрію (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали водою (50 мл), сушили (сульфатом магнію), випарювали й очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/ізогексан, 2:3), одержуючи білу тверду речовину (2,36 г). m/z (ES+) 258 і 260 (1:1 $[M+H-100]^+$).

Одержання 20

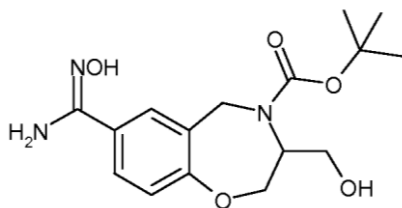
1,1-Диметилетил 7-ціано-3-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



30 Суміш 1,1-диметилетил 7-бром-3-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (2,05 г, 5,72 ммоль), ціаніду цинку (1,34 г, 11,5 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0,992 г, 0,858 ммоль) у DMF (20 мл) перемішували при 80°C у атмосфері аргону протягом 3 годин. Суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом/водою (по 150 мл кожного) й шари розділяли. Органічну фазу промивали водою (3×30 мл), сушили (сульфатом магнію), випарювали й очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/ізогексан, 1:1), одержуючи білу тверду речовину (1,43 г). m/z (ES+) 205 $[M+H-100]^+$.

Одержання 21

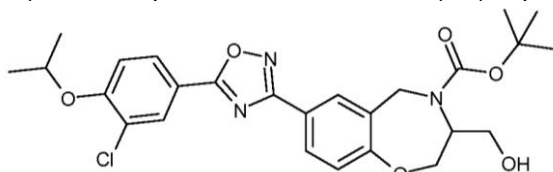
40 1,1-Диметилетил 7-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-3-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



Суміш 1,1-диметилетил 7-ціано-3-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (1,43 г, 4,70 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (0,653 г, 9,40 ммоль) і бікарбонату натрію (1,974 г, 23,5 ммоль) в етанолі (20 мл) перемішували при 50°C протягом 15 годин, потім охолоджували й розбавляли сумішшю етилацетат/вода (по 100 мл кожного). Водну фазу повторно екстрагували етилацетатом (50 мл), потім об'єднані органічні речовини сушили (сульфатом магнію) й випарювали, одержуючи білу піну (1,60 г). m/z (ES+) 338 [M+H]⁺.

Одержання 22

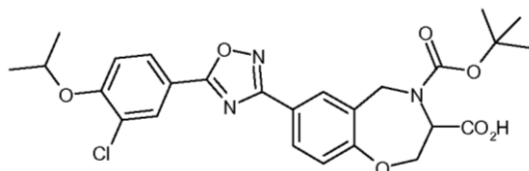
1,1-Диметилетил 7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-3-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



Суміш 1,1-диметилетил 7-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-3-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (1,59 г, 4,71 ммоль), 3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]бензойної кислоти (Paragos Product, 1,012 г, 4,71 ммоль), HOBt (0,794 г, 5,18 ммоль) і EDC (0,994 г, 5,18 ммоль) у ДМФ (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім нагрівали при 100°C протягом 5 годин. Суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом (150 мл), потім промивали водою (100 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію й водою (3×50 мл). Випарювання, а потім очищення за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/ізогексан, 45:55) давали білу тверду речовину (673 мг). m/z (ES+) 516 [M+H]⁺.

Одержання 23

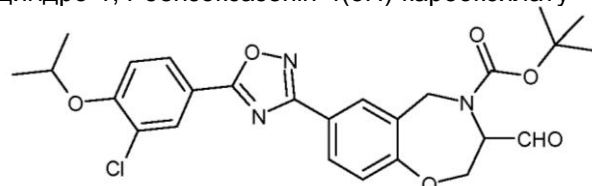
7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[[1,1-диметилетил)окси]карбоніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-карбонова кислота



Реагент Джонса [одержаний з триоксиду хрому (0,213 г, 2,13 ммоль) і сірчаної кислоти (184 мкл, 3,45 ммоль), доведений до 0,8 мл водою] додавали до охолодженого льодом розчину 1,1-диметилетил 7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-3-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (0,103 г, 0,2 ммоль) в ацетоні (4 мл), і одержану суміш перемішували на льоду протягом 2 годин. Додавали IPA (0,5 мл) з подальшим додаванням води (20 мл) і етилацетату (40 мл). Органічну фазу сушили (сульфатом магнію), випарювали й очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/ізогексан 1:1, потім 1 % оцтова кислота в суміші етилацетат/ізогексан, 1:1), одержуючи білу тверду речовину (72 мг). m/z (ES+) 530 [M+H]⁺.

Одержання 24

1,1-Диметилетил 7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-3-форміл-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату

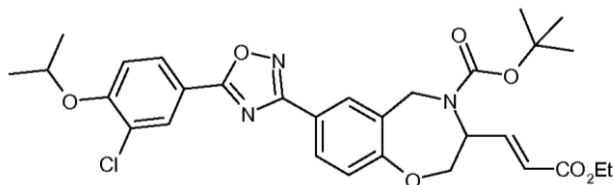


Перйодинан Десс-Мартина (0,127 г, 0,300 ммоль) додавали до розчину 1,1-диметилетил 7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-3-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1,4-

бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (0,155 г, 0,30 ммоль) у DCM (5 мл) в атмосфері аргону, і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали DCM (30 мл), потім суміш промивали розчином тіосульфату натрію (3 г) в насиченому водному бікарбонаті натрію (20 мл). Органічну фазу сушили (сульфатом магнію), випарювали й очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/ізогексан, 2:3), одержуючи камедь, яку розтирали з ефіром, одержуючи білу тверду речовину (136 мг). m/z (ES+) 513 $[M]^+$.

Одержання 25

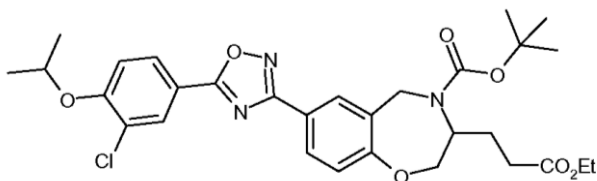
1,1-Диметилетил 7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-3-[(1E)-3-(етилокси)-3-оксо-1-пропен-1-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



Суміш 1,1-диметилетил 7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-3-форміл-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (0,136 г, 0,265 ммоль) і етил(трифеніл- λ^5 -фосфаніліден) ацетату (0,101 г, 0,291 ммоль) в ТГФ (4 мл) перемішували при 40°C у атмосфері аргону протягом 1 години. Випарювання й очищення за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/ізогексан, 1:4), давали безбарвну камедь (109 мг). m/z (ES+) 584 $[M+H]^+$.

Одержання 26

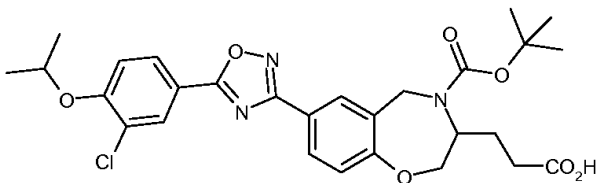
1,1-Диметилетил 7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-3-[3-(етилокси)-3-оксопропіл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



Розчин 1,1-диметилетил 7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-3-[(1E)-3-(етилокси)-3-оксо-1-пропен-1-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (0,109г, 0,187ммоль) в етанолі (20 мл) гідрували 10 % Pd/C (0,030 г, 0,282 ммоль, 50 % вода) протягом 45 хвилин, потім фільтрували, випарювали й очищали за допомогою флеш-хроматографії (етилацетат/ізогексан, 1:4), одержуючи безбарвну камедь (59 мг). m/z (ES+) 586 $[M+H]^+$.

Одержання 27

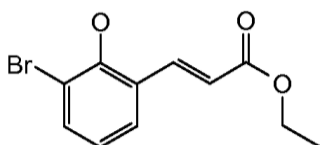
3-(7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-іл)пропанова кислота



2M Водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл, 2,0 ммоль) додавали до розчину 1,1-диметилетил 7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-3-[3-(етилокси)-3-оксопропіл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (0,059 г, 0,101 ммоль) в етанолі (4 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш випарювали, потім розподіляли між водою й етилацетатом (25 мл кожен) і підкисляли 2M водним HCl. Органічну фазу сушили (сульфатом магнію) і випарювали, одержуючи безбарвну камедь (55 мг). m/z (ES-) 556 $[M-H]^-$.

Одержання 28

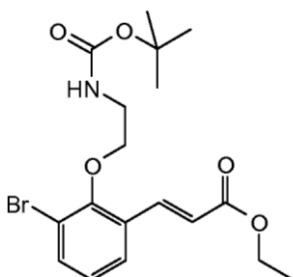
Етил (2E)-3-(3-бром-2-гідроксифеніл)-2-пропеноату



До розчину 3-бром-2-гідроксibenзальдегіду (WO/9606822; 1,005 г, 5,0 ммоль) у дихлорметані (20 мл) при кімнатній температурі додавали (карбоксиметил)ен)трифенілфосфоран (Aldrich; 2,09 г, 6,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім розчинник випарювали. Очищення залишку за допомогою хроматографії з елюванням 20 % етилацетатом у циклогексані давало вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,2 г). МС (ES) $C_{11}H_{11}BrO_3$ обчислено 270, 272; знайдено 271, 273 $[M+H]^+$.

Одержання 29

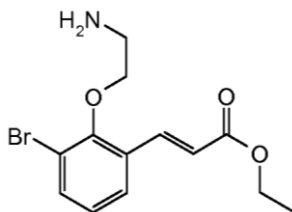
Етил (2E)-3-(3-бром-2-{2-([[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)аміно)етил}окси)феніл)-2-пропеноату



До розчину етил (2E)-3-(3-бром-2-гідроксифеніл)-2-пропеноату (Одержання 28) (870 мг, 3,21ммоль), 1,1-диметилетил (2-гідроксиетил) карбамату (Aldrich; 517 мг, 3,21 ммоль) і трифенілфосфіну (926 мг, 3,53 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) при 0°C додавали діізопропілазодикарбоксилат (714 мг, 3,53 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарювали, а залишок розчиняли в етилацетаті, потім промивали двічі сольовим розчином. Органічну фазу сушили й випарювали. Очищення за допомогою хроматографії з елюванням 20 % етилацетатом у циклогексані давало продукт у вигляді безбарвного масла (1,23 г). МС (ES) $C_{18}H_{24}BrNO_5$ обчислено 413, 415; знайдено 414, 416 $[M+H]^+$.

Одержання 30

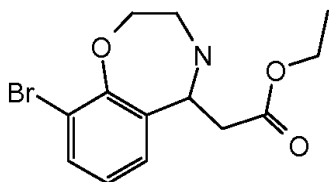
Етил (2E)-3-{2-[(2-аміноетил)окси]-3-бромфеніл}-2-пропеноату сіль трифторооцтової кислоти



До розчину етил (2E)-3-(3-бром-2-{2-([[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)аміно)етил}окси)феніл)-2-пропеноату (Одержання 29) (0,207 г, 0,5 ммоль) у дихлорметані (4 мл) на крижаній бані повільно додавали трифторооцтову кислоту (1 мл). Через 1 годину реакційну суміш концентрували насухо й залишок переганяли азеотропно з діетиловим ефіром. Залишок сушили у вакуумі, одержуючи сирий або неочищений продукт у вигляді масла (0,214 г). МС (ES) $C_{13}H_{16}BrNO_3$ обчислено 313, 315; знайдено 314, 316 $[M+H]^+$.

Одержання 31

Етил (9-бром-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)ацетату

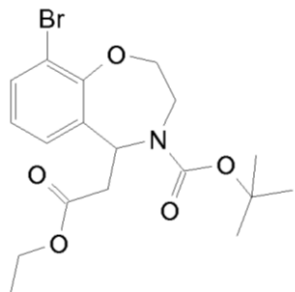


До розчину етил (2E)-3-{2-[(2-аміноетил)окси]-3-бромфеніл}-2-пропеноату (Одержання 30) (1,4 г, 4,46 ммоль) у тетрагідрофурані (40 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту

додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,678 г, 4,46 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали, а залишок очищали за допомогою хроматографії при елююванні 0-2 % метанолом у дихлорметані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (1,31 г). МС (ES) $C_{13}H_{16}BrNO_3$ обчислено 313, 315; знайдено 314, 316 $[M+H]^+$.

Одержання 32

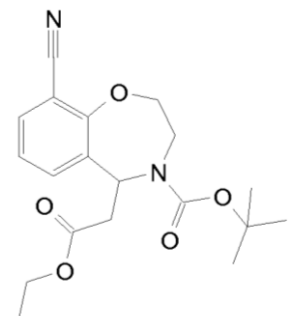
1,1-Диметилетил (9-бром-5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



- 10 До розчину етил (9-бром-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)ацетату (Одержання 31) (12,3г, 39,2 ммоль) у тетрагідрофурані (200 мл) при 0°C додавали триетиламін (4,77 г, 47,1 ммоль), потім ди-трет-бутилдикарбонат (9,42 г, 43,2 ммоль). Через 2 хвилини крижану баню видаляли й реакційну суміш залишали стояти при кімнатній температурі впродовж кінця тижня (вихідних). Розчинник випарювали й залишок очищали за допомогою хроматографії при елююванні 3-15 % етилацетатом у циклогексані, одержуючи продукт у вигляді безбарвного масла (15,7 г). МС (ES) $C_{18}H_{24}BrNO_5$ обчислено 413, 415; знайдено 414, 416 $[M+H]^+$.

Одержання 33

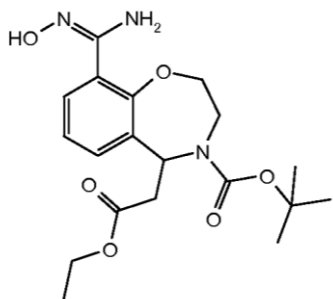
1,1-Диметилетил 9-ціано-5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



- 20 Розчин 1,1-диметилетил 9-бром-5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 32) (1,02 г, 2,47 ммоль) у N, N-диметилформаміді (ДМФ) (7 мл) дегазували у вакуумі протягом 15 хвилин, потім додавали ціанід цинку (348 мг, 2,98 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (285 мг, 0,247 ммоль), і одержану жовту суміш перемішували в атмосфері азоту при 100°C протягом 5 годин. Охолоджену суміш фільтрували і промивали ДМФ. Фільтрат випарювали й залишок розподіляли між етилацетатом і сольовим розчином. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, і органічну фазу сушили і випарювали. Очищення за допомогою флеш-хроматографії при елююванні 20 % етилацетатом в циклогексані давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (760 мг). МС (ES) $C_{19}H_{24}N_2O_5$ обчислено 360; знайдено 361 $[M+H]^+$.

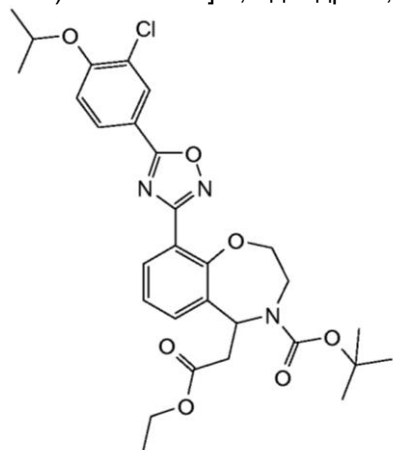
Одержання 34

1,1-Диметилетил 5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-9-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



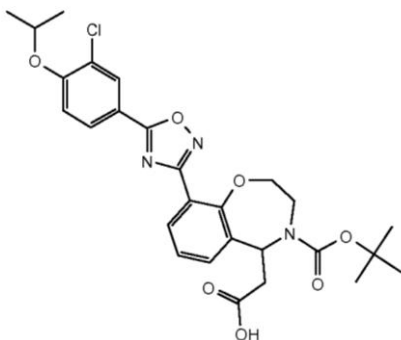
Суміш 1,1-диметилетил 9-ціано-5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 33) (1,08 г, 3,0 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (521 мг, 7,5 ммоль) і бікарбонату натрію (630 міліграм, 7,5 ммоль) в етанолі (15 мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії при елююванні 0-5 % метанолом в дихлорметані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни (0,968 г). МС (ES) $C_{19}H_{27}N_3O_6$ обчислено 393; знайдено 394 $[M+H]^+$.

Одержання 35
1,1-Диметилетил 9-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



До розчину 1,1-диметилетил 5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-9-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 34) (826 мг, 2,09 ммоль) і триетиламіну (255 мг, 2,52 ммоль) у N, N-диметилформаміді (21 мл) додавали 3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]бензоїлхлорид (Одержання 41) (401 мг, 2,09 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім при 120°C протягом 20 хвилин. Через 20 хвилин додавали ще триетиламін (51 мг, 0,504 ммоль) і 3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]бензоїлхлорид (80,2 мг, 0,418 ммоль), і суміш перемішували при 120°C протягом 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури й розчинник випарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті й розчин промивали 2 нормальним гідроксидом натрію, потім сольовим розчином, сушили (сульфатом натрію) й випарювали. Очищення залишку за допомогою хроматографії при елююванні 20 % етилацетатом у циклогексані давало вказану в заголовку сполуку у вигляді піни (740 мг). МС (ES) $C_{29}H_{34}^{35}ClN_3O_7$ обчислено 571; знайдено 572 $[M+H]^+$.

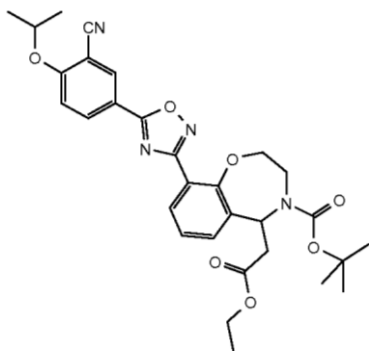
Одержання 36
Натрієва сіль (9-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл) оцтової кислоти



Суміш 1,1-диметилетил 9-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5Н)-карбоксилату (Одержання 35) (120 мг, 0,21ммоль), етанолу (1 мл) і 2М гідроксиду натрію (2 мл) перемішували при 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували й розчинник випарювали. Залишок суспендували у воді (2 мл) і екстрагували етилацетатом (2×2 мл). Об'єднані екстракти сушили (сульфатом натрію) і випарювали. Розтирання залишку з діетиловим ефіром давало вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (90 мг). МС (ES) $C_{27}H_{30}ClN_3O_7$ обчислено 543; знайдено 544 $[M+H]^+$.

Одержання 37

1,1-Диметилетил 9-(5-{3-ціано-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5Н)-карбоксилату

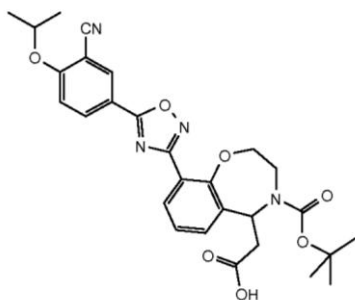


i) Оксалілхлорид (152 мг, 105 мкл, 1,2 ммоль) додавали до перемішаного розчину 3-ціано-4-[(1-метилетил)окси]бензойної кислоти (WO2001002355; 205 мг, 1 ммоль) в сухому дихлорметані (5 мл) з подальшим додаванням N, N-диметилформаміду (1 крапля, каталізатор) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник потім випарювали, а залишок сушили у вакуумі протягом 30 хвилин.

ii) Розчин неочищеного хлорангідриду кислоти (стадія i) (1 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) додавали по краплях до перемішаного розчину 1,1-диметилетил 5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-9-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5Н)-карбоксилату (Одержання 34) (393 мг, 1ммоль) і триетиламіну (121 мг, 167 мкл, 1,2 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 72 годин. Реакційну суміш охолоджували, й розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії при елююванні 15-25 % етилацетатом у циклогексані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (180 мг). МС (ES) $C_{30}H_{34}N_4O_7$ обчислено 562; знайдено 563 $[M+H]^+$.

Одержання 38

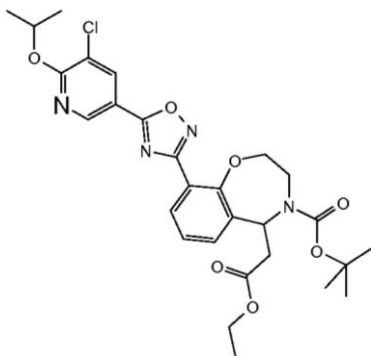
(9-(5-{3-Ціано-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[[{(1,1-диметилетил)окси]карбоніл}-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]оцтової кислоти



- 5 Суміш 1,1-диметилетил 9-(5-{3-ціано-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5Н)-карбоксилату (Одержання 37) (170 мг, 0,30ммоль), 2М гідроксиду натрію (2 мл) і етанолу (4 мл) перемішували при 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й етанол випарювали. Залишок розбавляли водою (5 мл) і підкисляли крижаною оцтовою кислотою. Суміш
- 10 екстрагували етилацетатом (3×5 мл). Об'єднані екстракти сушили (сульфатом натрію) й випарювали. Залишок сушили в умовах високого вакууму, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни (150 мг). МС (ES) $C_{28}H_{30}N_4O_7$ обчислено 534; знайдено 535 $[M+H]^+$.

Одержання 39

- 15 1,1-Диметилетил 9-(5-{5-хлор-6-[(1-метилетил)окси]-3-піридиніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5Н)-карбоксилату

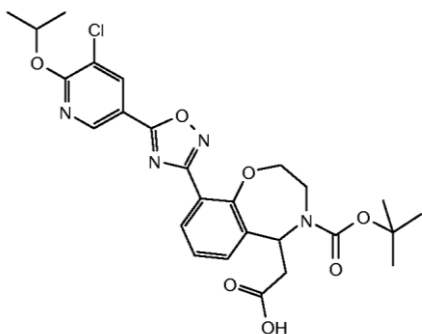


- і) Оксалілхлорид (152 мг, 105 мкл, 1,2 ммоль) додавали до перемішаного розчину 5-хлор-6-[(1-метилетил)окси]-3-піридинкарбонової кислоти (WO9702244; 215 мг, 1 ммоль) у сухому дихлорметані (5 мл) з подальшим додаванням ДМФ (1 крапля, каталізатор) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник потім випарювали, а залишок сушили у вакуумі протягом 30 хвилин.

- іі) Розчин неочищеного хлорангідриду кислоти (стадія і) (1 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) додавали по краплях до перемішаного розчину 1,1-диметилетил 5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-9-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5Н)-карбоксилату (Одержання 34) (393 мг, 1ммоль) і триетиламіну (121 мг, 167 мкл, 1,2 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 72 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник випарювали, а залишок очищали за допомогою хроматографії. Елювання 15-25 % етилацетатом в циклогексані давало вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла (180 мг). МС (ES) $C_{28}H_{33}^{35}ClN_4O_7$ обчислено 572; знайдено 573 $[M+H]^+$.

Одержання 40

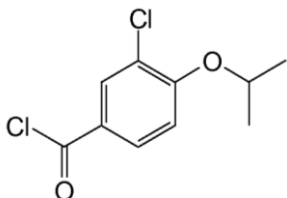
(9-(5-{5-хлор-6-[(1-метилетил)окси]-3-піридиніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[[{(1,1-диметилетил)окси]карбоніл}-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]оцтової кислоти



Суміш 1,1-диметилетил 9-(5-{5-хлор-6-[(1-метилетил)окси]-3-піридиніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5Н)-карбоксилату (Одержання 39) (170 мг, 0,30 ммоль), 2М гідроксиду натрію (5 мл) і етанолу (8 мл) перемішували при 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й етанол випарювали. Залишок розбавляли водою (10 мл) і підкисляли крижаною оцтовою кислотою. Суміш екстрагували етилацетатом (3×5 мл). Об'єднані екстракти сушили (сульфатом натрію) й випарювали. Залишок сушили в умовах високого вакууму, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни (150 мг). МС (ES) $C_{26}H_{29}^{35}ClN_4O_7$ обчислено 544; знайдено 545 $[M+H]^+$.

Одержання 41

3-Хлор-4-[(1-метилетил)окси]бензоїлхлориду

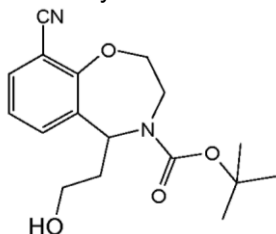


Круглодонну колбу завантажували 3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]бензойною кислотою (Paragos Product List, 10,2 г, 47,5 ммоль), дихлорметаном (158 мл) і оксалілхлоридом (8,29 мл, 95 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0°C на бані лід/вода перед додаванням N, N-диметилформаміду (0,158 мл). Розчину давали можливість підігрітися до температури доквілля протягом ночі. Розчинник випарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді кремової твердої речовини (11,4 г). δ H (CDCl₃, 400 МГц): 1,44 (6H, д), 4,73 (1H, септет), 6,98 (1H, д), 8,0 (1H, дд), 7,98 (1H, д).

Одержання 42

1,2-Диметилетил карбоксилату

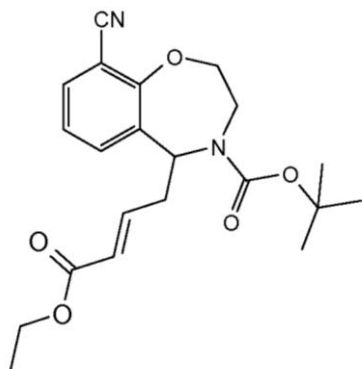
9-ціано-5-(2-гідроксиетил)-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5Н)-



До розчину 1,1-диметилетил 9-ціано-5-[2-(етилокси)-2-оксоетил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5Н)-карбоксилату (Одержання 33) (282 мг, 0,78 ммоль) в етанолі (5 мл) додавали борогідрид літію, 2,0М розчин у ТГФ (0,587 мл, 1,17 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години додавали діетиловий ефір (5 мл). Через 30 хвилин додавали борогідрид літію, 2,0М розчин у ТГФ (0,500 мл, 1,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Суспензію розчиняли в метанолі (40 мл) і гасили при 0°C 2М соляною кислотою. Більшість розчинника випарювали. Залишок розбавляли етилацетатом і промивали сольовим розчином. Органічну фазу сушили і випарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку (224 мг). МС (ES) $C_{17}H_{22}N_2O_4$ обчислено 318, знайдено 319 $[M+H]^+$.

Одержання 43

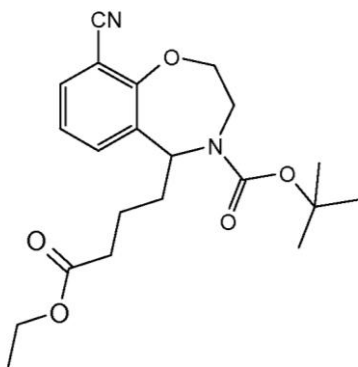
1,1-Диметилетил 9-ціано-5-[(2E)-4-(етилокси)-4-оксо-2-бутен-1-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5Н)-карбоксилату



До розчину оксалілхлориду (777 мг, 0,54 мл, 6,12 ммоль) в дихлорметані (25 мл) при -78°C у атмосфері азоту додавали розчин диметилсульфоксиду (552 мг, 0,50 мл, 7,07 ммоль) у дихлорметані (5мл) упродовж 5 хвилин. Через 10 хвилин додавали розчин 1,1-диметилетил 9-ціано-5-(2-гідроксиетил)-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 42) (1,50 г, 4,71 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 70 хвилин, потім по краплях впродовж 2 хвилин додавали триетиламін (1,43 г, 1,97 мл, 14,1 ммоль). Суміші давали можливість підігрітися до кімнатної температури. Через 40 хвилин додавали розчин етилтрифенілфосфориліденацетату (1,97 г, 5,65 ммоль) у дихлорметані (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарювали й залишок розподіляли між етилацетатом і сольовим розчином. Органічну фазу відокремлювали, сушили й випарювали. Очищення за допомогою хроматографії, елюювання 0-50 % етилацетатом у циклогексані давали вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (1,76 г). МС (ES) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ обчислено 386, знайдено $387[\text{M}+\text{H}]^+$.

Одержання 44

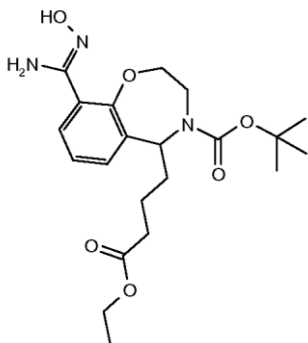
1,1-Диметилетил 9-ціано-5-[4—(етилокси)-4-оксобутил]-2,3—дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



Суміш 1,1-диметилетил 9-ціано-5-[(2E)-4-(етилокси)-4-оксо-2-бутен-1-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 43) (780 мг, 2,02 ммоль), і 10 % паладію-на-вугіллі, 50 % водної пасти (430 мг) в етанолі (30 мл) перемішували в атмосфері водню протягом 90 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, і фільтрат випарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку (680мг). МС (ES) $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ обчислено 388, знайдено $389[\text{M}+\text{H}]^+$.

Одержання 45

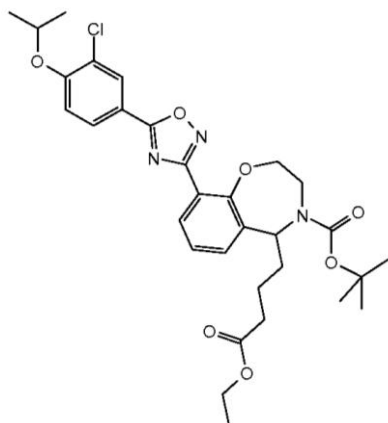
1,1-Диметилетил 5-[4-(етилокси)-4-оксобутил]-9-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-2,3—дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



Суміш 1,1-диметилетил 9-ціано-5-[4-(етилокси)-4-оксобутил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 44) (750 мг, 1,93 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (335 мг, 4,83 ммоль) і бікарбонату натрію (405 мг, 4,83 ммоль) в етанолі (10 мл) перемішували при 70°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували й фільтрували через целіт. Фільтрат випарювали, одержуючи безбарвну камедь (смола) (814 мг), яку використовували в Одержанні 46 без додаткового очищення. МС (ES) $C_{21}H_{31}N_3O_6$ обчислено 421, знайдено 422 $[M+H]^+$.

Одержання 46

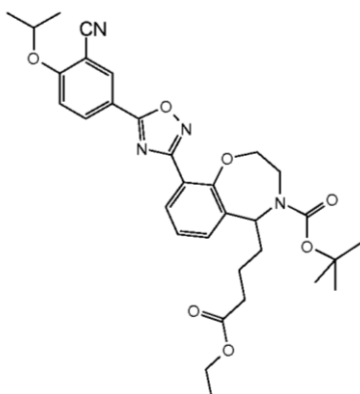
1,1-Диметилетил 9-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[4-(етилокси)-4-оксобутил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



Оксалілхлорид (152 мг, 105 мкл, 1,20 ммоль) додавали до перемішаного розчину 3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]бензойної кислоти (Paragos Product List, 215 мг, 1,00 ммоль) в сухому дихлорметані (10мл) з подальшим додаванням ДМФ (1 крапля). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім розчинник випарювали, а залишок сушили у вакуумі протягом 30 хвилин. Розчин неочищеного хлорангідриду кислоти (1,00 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) додавали по краплях до перемішаного розчину 1,1-диметилетил 5-[4-(етилокси)-4-оксобутил]-9-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 45) (270 мг, 0,64 ммоль) і триетиламіну (121 мг, 167 мкл, 1,2 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш нагрівали в умовах дефлегмації протягом 72 годин, потім охолоджували до кімнатної температури й розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії при елюванні з 15-25 % етилацетатом у циклогексані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (70 мг). МС (ES) $C_{31}H_{38}^{35}ClN_3O_7$ обчислено 599, знайдено 600 $[M+H]^+$.

Одержання 47

1,1-Диметилетил 9-(5-{3-ціано-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[4-(етилокси)-4-оксобутил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату

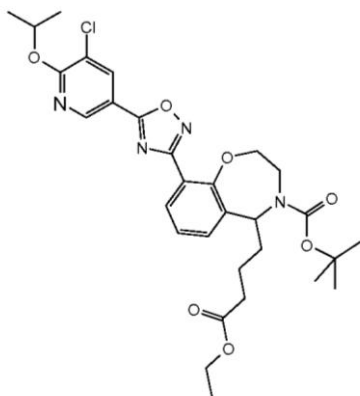


Оксалілхлорид (152 мг, 105 мкл, 1,20 ммоль) додавали до перемішаного розчину 3-ціано-4-[(метилетил)окси]бензойної кислоти (WO2001002355; 205 мг, 1,00 ммоль) у сухому дихлорметані (10мл) з подальшим додаванням ДМФ (1 крапля). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарювали, а залишок сушили у вакуумі протягом 30 хвилин. До перемішаного розчину 1,1-диметилетил 5-[4-(етилокси)-4-оксобутил]-9-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 45) (270 мг, 0,64 ммоль) і триетиламіну (121 мг, 167 мкл, 1,20 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) додавали по краплях розчин неочищеного хлорангідриду кислоти (1,00 ммоль) в

ацетонітрилі (5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім реакційну суміш нагрівали в умовах дефлегмації протягом 72 годин, потім охолоджували до кімнатної температури й розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії, елюючи 15-25 % етилацетатом у циклогексані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (120 мг) MS (ES) $C_{32}H_{38}N_4O_7$, обчислено 590, знайдено 591 $[M+H]^+$.

Одержання 48

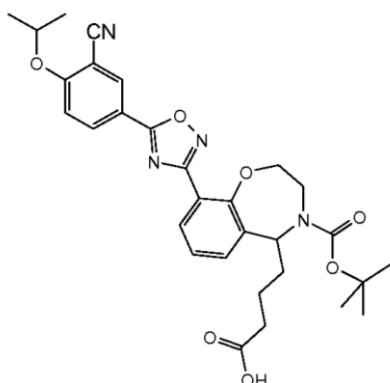
1,1-Диметилетил 9-(5-{5-хлор-6-[(1-метилетил)окси]-3-піридиніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[4-(етилокси)-4-оксобутил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



Оксалілхлорид (152 мг, 105 мкл, 1,20 ммоль) додавали до перемішаного розчину 5-хлор-6-[(1-метилетил)окси]-3-піридинкарбонової кислоти (WO97/02244; 215 мг, 1,00 ммоль) в сухому дихлорметані (10 мл) з подальшим додаванням ДМФ (1 крапля). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарювали, а залишок сушили у вакуумі протягом 30 хвилин. До перемішаного розчину 1,1-диметилетил 5-[4-(етилокси)-4-оксобутил]-9-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 45) (270 мг, 0,64 ммоль) і триетиламіну (121 мг, 167 мкл, 1,20 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) додавали по краплях розчин неочищеного хлорангідриду кислоти (1,00 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш нагрівали в умовах дефлегмації протягом 72 годин, потім охолоджували до кімнатної температури й розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії, елюючи 15-25 % етилацетатом у циклогексані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла, яка тверднула при стоянні (147 мг). MS (ES) $C_{30}H_{37}^{35}ClN_4O_7$, обчислено 600, знайдено 601 $[M+H]^+$.

Одержання 49

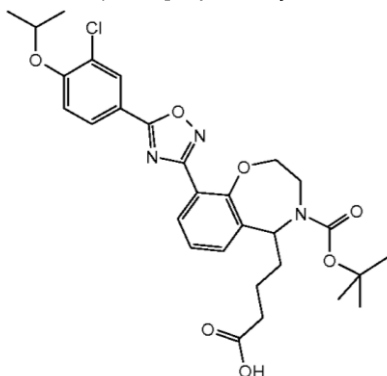
4-(9-(5-{3-ціано-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)бутанової кислоти



Суміш 1,1-диметилетил 9-(5-{3-ціано-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[4-(етилокси)-4-оксобутил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 47) (120 мг, 0,20 ммоль), 2M гідроксиду натрію (2 мл) і етанолу (2 мл) перемішували при 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник випарювали. Залишок розбавляли водою (10 мл) і підкисляли крижаною оцтовою кислотою. Суміш екстрагували етилацетатом (3×5 мл) і об'єднані органічні речовини сушили й випарювали. Розтирання залишку з сумішшю ізогексан/діетиловий ефір давало вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (80 мг). MS (ES) $C_{30}H_{34}N_4O_7$, обчислено 562, знайдено 563 $[M+H]^+$.

Одержання 50

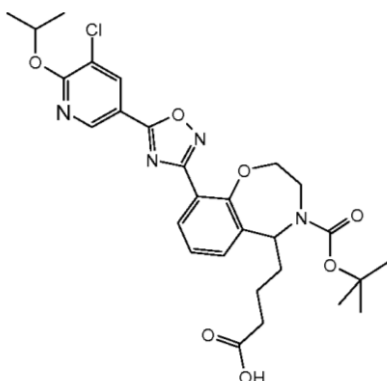
4-(9-(5-(3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)бутанової кислоти



- 5 Суміш 1,1-диметилетил 9-(5-(3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[4-(етилокси)-4-оксобутил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 46) (70 мг, 0,12ммоль), 2М гідроксиду натрію (2 мл) і етанолу (2 мл) перемішували при 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й розчинник випарювали. Залишок розбавляли водою (10 мл) і підкисляли крижаною оцтовою кислотою. Суміш екстрагували етилацетатом (3×5 мл) і об'єднані органічні речовини сушили й випарювали. Розтирання залишку з сумішшю ізогексан/діетиловий ефір давало вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (63 мг). МС (ES) $C_{29}H_{34}^{35}ClN_3O_7$, обчислено 571, знайдено 572 $[M+H]^+$.

Одержання 51

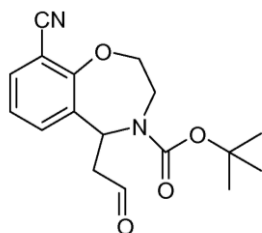
- 15 4-(9-(5-(5-хлор-6-[(1-метилетил)окси]-3-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)бутанової кислоти



- 20 Суміш 1,1-диметилетил 9-(5-(5-хлор-6-[(1-метилетил)окси]-3-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[4-(етилокси)-4-оксобутил]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 48) (145 мг, 0,24 ммоль), 2М гідроксиду натрію (2 мл) і етанолу (2 мл) перемішували при 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й розчинник випарювали. Залишок розбавляли водою (10 мл) і підкисляли крижаною оцтовою кислотою. Суміш екстрагували етилацетатом (3×5 мл), і об'єднані органічні речовини сушили і випарювали. Розтирання залишку з ізогексаном давало вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (147 мг). МС (ES) $C_{28}H_{33}^{35}ClN_4O_7$, обчислено 572, знайдено 573 $[M+H]^+$.

Одержання 52

1,1-Диметилетил 9-ціано-5-(2-оксоетил)-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату

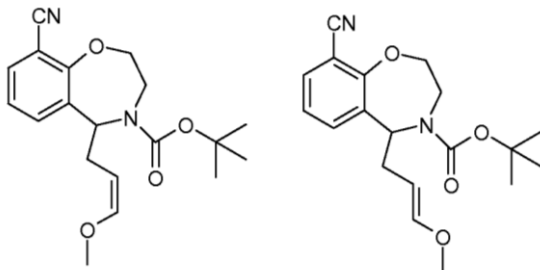


Диметилсульфоксид (0,504 г, 6,45 ммоль) у дихлорметані (3 мл) додавали по краплях до розчину оксалілхлориду (710 мг, 5,59 ммоль) у дихлорметані (40 мл) при -78°C. Через 15 хвилин

впродовж 5 хвилин додавали розчин 1,1-диметилетил 9-ціано-5-(2-гідроксиетил)-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 42) (1,37 г, 4,30 ммоль) в дихлорметані (20 мл), і суміш перемішували впродовж 1 години при -78°C , потім додавали триетиламін (1,31 г, 12,91 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 5 хвилин. Суміші давали можливість підігрітися до кімнатної температури впродовж 45 хвилин. Розчинник випарювали, а залишок розподіляли між водою й етилацетатом. Органічні екстракти промивали сольовим розчином і сушили (MgSO_4). Розчинник випарювали, одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла, яку використовували неочищеною на подальшій стадії $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$, обчислено 316, знайдено 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Одержання 53

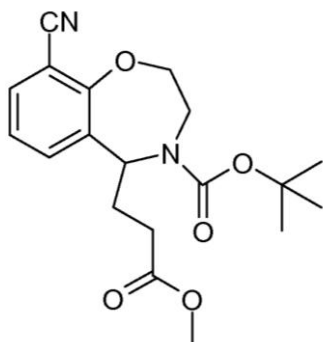
1,1-Диметилетил 9-ціано-5-[(2Z)-3-(метилокси)-2-пропен-1-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилат і 1,1-диметилетил 9-ціано-5-[(2E)-3-(метилокси)-2-пропен-1-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату 1:1



Діізопропіламід літію (LDA) (0,5M в ТГФ; 5,16 ммоль) додавали по краплях до розчину метоксиметилдифенілфосфіноксиду (1,376 г, 5,59 ммоль) в сухому ТГФ (20 мл) при 0°C у атмосфері азоту. Суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин перед охолодженням до -78°C . Потім по краплях додавали розчин 1,1-диметилетил 9-ціано-5-(2-оксоетил)-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 52) (1,36 г, 4,30 ммоль) в ТГФ (10 мл). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, крижану баню видаляли й суміші давали можливість підігрітися до кімнатної температури впродовж 40 хвилин. Додавали насичений хлорид амонію й реакційну суміш екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і випарювали, одержуючи блідо-жовту піну. Даний матеріал розчиняли в ТГФ (30 мл), потім порціями додавали гідрід натрію (60 %; 430 мг, 4,30 ммоль) і суміш перемішували протягом ночі. Додавали метанол (3 мл) при 0°C , і суміш розподіляли між хлоридом амонію й діетиловим ефіром. Органічний екстракт промивали сольовим розчином і сушили (MgSO_4). Розчинник випарювали, і залишок очищали за допомогою хроматографії з елюванням 5-25 % етилацетатом в циклогексані, одержуючи 1:1 суміш вказаних у заголовку сполук у вигляді безбарвного масла (624 мг). МС (ES) $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$, обчислено 344, знайдено 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Одержання 54

1,1-Диметилетил 9-ціано-5-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату

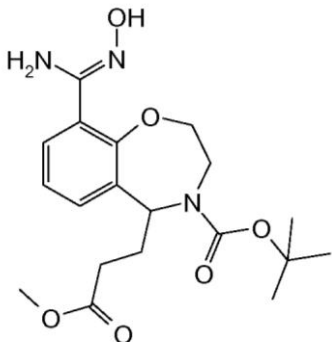


Суміш 1,1-диметилетил 9-ціано-5-[(2Z)-3-(метилокси)-2-пропен-1-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату і 1,1-диметилетил 9-ціано-5-[(2E)-3-(метилокси)-2-пропен-1-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату 1:1 (Одержання 53) (625 мг, 1,81 ммоль) у дихлорметані (10 мл) швидко додавали до суспензії хлорхромату піридинію (РСС; 782 мг, 3,63 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при кімнатній температурі. Суміш залишали перемішуватися протягом ночі, потім додавали додатково РСС (782 мг, 3,63 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 24 годин, потім додавали ще РСС (782 мг, 3,63 ммоль) і

суміш перемішували протягом додаткових 24 годин. Суміш фільтрували через Celite®, промиваючи дихлорметаном. Розчинник випарювали, а залишок очищали за допомогою хроматографії з елюванням 5-25 % етилацетатом у циклогексані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (364 мг). МС (ES) $C_{19}H_{24}N_2O_5$, обчислено 360, знайдено 361 $[M+H]^+$.

Одержання 55

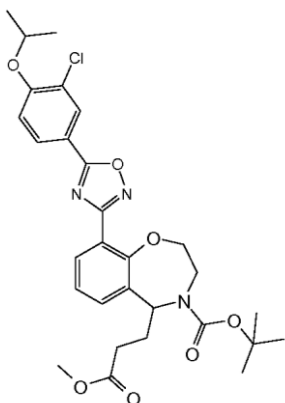
1,1-Диметилетил 9-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-5-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



Суміш 1,1-диметилетил 9-ціано-5-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 54) (360 мг, 1,00 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (174 мг, 2,50 ммоль) і бікарбонату натрію (210 мг, 2,50 ммоль) у метанолі (10 мл) нагрівали в умовах дефлегмації протягом 24 годин. Додавали додаткову порцію гідрохлориду гідроксиламіну (70 мг, 1,00 ммоль) і бікарбонату натрію (84 мг, 1,00 ммоль) і нагрівання із зворотним холодильником продовжували протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували й фільтрували через Celite®. Розчинник випарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (393 мг), яку використовували без додаткового очищення. МС (ES) $C_{19}H_{27}N_3O_6$, обчислено 393, знайдено 394 $[M+H]^+$.

Одержання 56

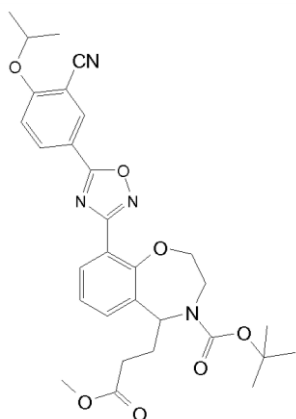
1,1-Диметилетил 9-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



Розчин 1,1-диметилетил 9-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-5-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 55) (197 мг, 0,50 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) повільно додавали до перемішаного розчину 3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]бензоїлхлориду (Одержання 41) (117 мг, 0,50 ммоль) і триетиламіну (61 мг, 84 мкл, 0,60 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії з елюванням 20 % етилацетатом в ізогексані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (29 мг). МС (ES) $C_{29}H_{34}^{35}ClN_3O_7$, обчислено 571, знайдено 572 $[M+H]^+$.

Одержання 57

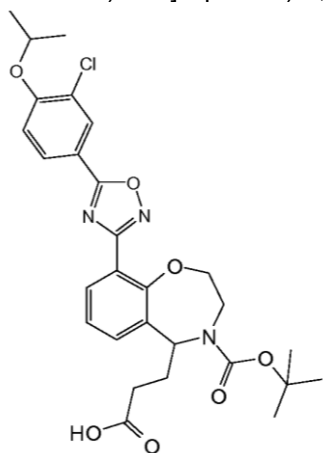
1,1-Диметилетил 9-(5-{3-ціано-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату



Розчин 1,1-диметилетил 9-[(гідроксіаміно)(іміно)метил]-5-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 55) (197 мг, 0,50 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) повільно додавали до перемішаного розчину 3-ціано-4-[(1-метилетил)окси]бензоїлхлориду (одержаного з використанням методу, описаного для одержання 37) (112 мг, 0,5 ммоль) і триетиламіну (61 мг, 84 мкл, 0,6 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії з елюванням 20 % етилацетатом в ізогексані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (41 мг). МС (ЕС) $C_{30}H_{34}N_4O_7$, обчислено 562, знайдено 563 $[M+H]^+$.

Одержання 58

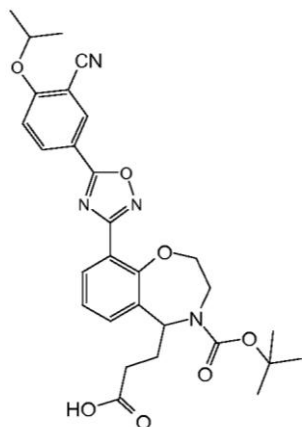
3-(9-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[[1,1-диметилетил)окси]карбоніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)пропанової кислоти



Суміш 1,1-диметилетил 9-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 56) (29 мг, 0,05 ммоль), 2M гідроксиду натрію (2 мл) і етанолу (2 мл) перемішували при 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, а етанол випарювали. Залишок розбавляли водою (5 мл) і підкисляли крижаною оцтовою кислотою. Розчин екстрагували етилацетатом (2×5 мл). Об'єднані органічні речовини сушили й випарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої камеді (24 мг), яку використовували без додаткового очищення. МС (ЕС) $C_{28}H_{32}^{35}ClN_3O_7$, обчислено 557, знайдено 558 $[M+H]^+$.

Одержання 59

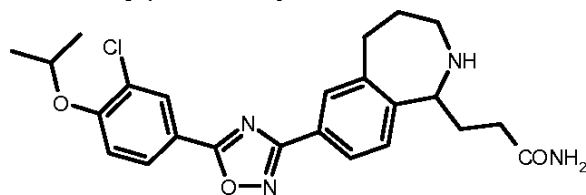
3-(9-(5-{3-Ціано-4-[(1-(метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[[1,1-диметилетил)окси]карбоніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)пропанової кислоти



Суміш 1,1-диметилетил 9-(5-{3-ціано-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-5-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (Одержання 57) (41 мг, 0,07 ммоль), 2М гідроксиду натрію (2 мл) і етанолу (2 мл) перемішували при 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, а етанол випарювали. Залишок розбавляли водою (5 мл) і підкисляли крижаною оцтовою кислотою. Розчин екстрагували етилацетатом (2×5 мл). Об'єднані органічні речовини сушили й випарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої камеї (36 мг), яку використовували без додаткового очищення. МС (ES) $C_{29}H_{32}N_4O_7$, обчислено 548, знайдено 549 $[M+H]^+$.

Приклад 1

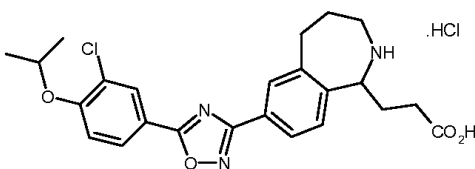
3-[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-1-іл]пропанамід



Розчин 1,1-диметилетил 7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-1-[3-(метилокси)-3-оксопропіл]-1,3,4,5-тетрагідро-2H-2-бензазепін-2-карбоксилату (0,050 г, 0,088 ммоль) у 7М аміаку в метанолі (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 7 днів. Суміш випарювали, повторно розчиняли в DCM (1 мл) і трифторооцтової кислоті (1,000 мл, 13 ммоль), потім перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш випарювали, а потім очищали за допомогою MDAF. Фракцію, що містить продукт, випарювали до ~10 мл, підлужували 2М водним розчином гідроксиду натрію й екстрагували етилацетатом (30 мл). Органічні речовини сушили (сульфатом магнію), випарювали, і залишок розтирали з ефіром, одержуючи білу тверду речовину (18мг). m/z (ES+) 455 $[M+H]^+$, 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,45 (6H, д), 1,65 (1H, м), 1,82 (1H, м), 2,17 (1H, м), 2,28 (1H, м), 2,47-2,55 (2H, м), 3,07-3,13 (3H, м), 3,36 (1H, м), 3,95 (1H, м), 4,72 (1H, м), 5,3 (1H, ушир.с), 6,1 (1H, ушир.с), 7,06 (1H, д), 7,32 (1H, д), 7,92-7,94 (2H, м), 8,06 (1H, дд), 8,24 (1H, д).

Приклад 2

Гідрохлорид 3-[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-1-іл]пропанової кислоти

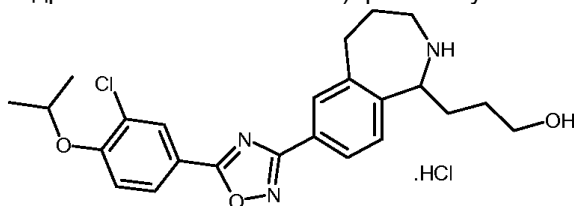


3-(7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2-[[1,1-диметилетил)окси]карбоніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-1-іл)пропанову кислоту (0,086 г, 0,155 ммоль) розчиняли в розчині трифторооцтової кислоти (1,0 мл, 13,0 ммоль) і DCM (1 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім випарювали насухо. Очищення за допомогою MDAF давало залишок, який повторно розчиняли в DCM (5 мл) перед тим, як додавали 1М HCl в ефірі (1 мл). Суміш випарювали, потім суспендували в ефірі й фільтрували, одержуючи білу тверду речовину (21 мг). m/z (ES+) 456 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (d_4 -MeOD)

δ 1,42 (6H, д), 2,06 (2H, м), 2,39 (1H, м), 2,48 (2H, м), 2,55 (1H, м), 3,24 (2H, м), 3,46 (1H, м), 3,49 (1H, м), 4,74 (1H, м), 4,84 (1H, м), 7,32 (1H, д), 7,56 (1H, д), 8,07-8,13 (3H, м), 8,21 (1H, д).

Приклад 3

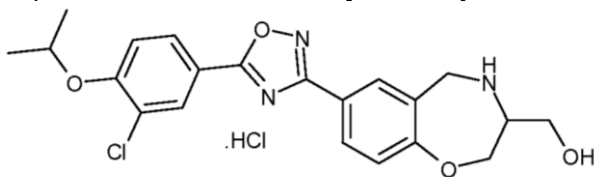
Гідрохлорид 3-[7-(5-{3-хлор-4-[(1-(метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-1-іл]пропанолу



1M Літіялюмінійгідрид у ТГФ (0,149 мл, 0,149 ммоль) додавали до розчину метил 3-[7-(5-{3-хлор-4-[(1-(метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензазепін-1-іл]пропаноату (0,07 г, 0,149 ммоль) в ТГФ (3 мл), і суміш, що виходить, перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали 2M водний розчин гідроксиду натрію (10 мл), потім суміш екстрагували в етилацетат (20 мл) і органічну фазу сушили (сульфатом магнію), випарювали і очищали за допомогою MDAP. Бажані фракції об'єднували, випарювали, азеотропно переганяли з етанолом (20мл) і залишок повторно розчиняли в DCM (4 мл). Додавали розчин 1M HCl в ефірі (1 мл), потім суміш випарювали й розтирали з ефіром, одержуючи білу тверду речовину (31 мг). m/z (ES+) 442 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (d₄-MeOD) δ 1,42 (6H, д), 1,55-1,75 (2H, м), 2,06 (2H, м), 2,19 (1H, м), 2,39 (1H, м), 3,24 (2H, м), 3,45-3,55 (2H, м), 3,57 (2H, м), 4,68 (1H, м), 4,85 (1H, м), 7,32 (1H, д), 7,59 (1H, д), 8,07-8,13 (3H, м), 8,21 (1H, д).

Приклад 4

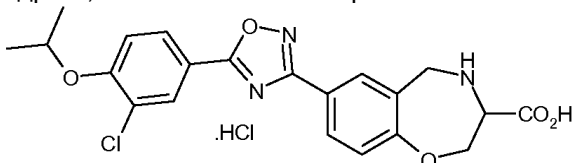
Гідрохлорид [7-(5-{3-хлор-4-[(1-(метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-іл]метанолу



1,1-Диметилетил 7-(5-{3-хлор-4-[(1-(метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-3-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1,4-бензоксазепін-4(5H)-карбоксилату (0,024 г, 0,047 ммоль) розчиняли в 4M HCl у діоксані (1,0 мл, 4,0 ммоль), і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш потім випарювали, а залишок розтирали з ефіром, одержуючи білу тверду речовину (20 мг). m/z (ES+) 416 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ 1,36 (6H, д), 3,70-3,75 (3H, м), 4,07 (1H, м), 4,46-4,57 (3H, м), 4,89 (1H, м), 5,52 (1H, м), 7,28 (1H, д), 7,46 (1H, д), 8,05 (1H, дд), 8,11 (1H, дд), 8,19 (2H, м), 9,66 (2H, ушир.с).

Приклад 5

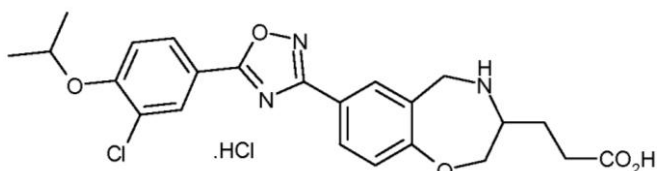
Гідрохлорид 7-(5-{3-хлор-4-[(1-(метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-карбонової кислоти



До розчину 7-(5-{3-хлор-4-[(1-(метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-карбонової кислоти (0,069г, 0,13ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) додавали 4M HCl в діоксані (4,0 мл, 16,0 ммоль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Суміш випарювали насухо й розтирали з ефіром, одержуючи білу тверду речовину (39 мг). m/z (ES+) 430 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ 1,37 (6H, д), 4,39-4,56 (4H, м), 4,65 (1H, м), 4,89 (1H, м), 7,24 (1H, д), 7,45 (1H, д), 8,02 (1H, дд), 8,11 (1H, дд), 8,14 (1H, д), 8,18 (1H, д).

Приклад 6

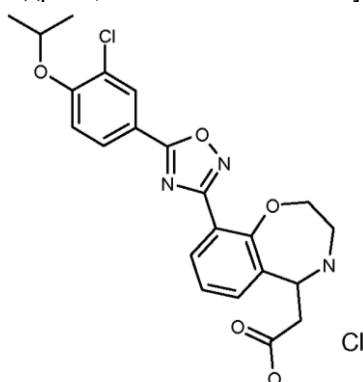
Гідрохлорид 3-[7-(5-{3-хлор-4-[(1-(метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-іл]пропанової кислоти



3-(7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[[1,1-
диметилетил)окси]карбоніл}-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-іл)пропанову кислоту (0,101
г, 0,181ммоль) розчиняли в 4М НСl у діоксані (3,0 мл, 12,0 ммоль) і перемішували при кімнатній
5 температурі протягом 1 години, під час якої утворювалася тверда речовина. Дану речовину
фільтрували, потім промивали діоксаном і ефіром, одержуючи білу тверду речовину (55 мг). m/z
(ES⁺) 458 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (d₄-MeOD) δ 1,42 (6H, д), 2,00 (2H, м), 2,61 (2H, м), 3,86 (1H, м), 4,02
(1H, м), 4,55 (2H, с), 4,59 (1H, м), 4,84 (1H, м), 7,30 (2H, м), 8,11 (1H, дд), 8,15 (1H, дд), 8,20 (2H,
м).

Приклад 7

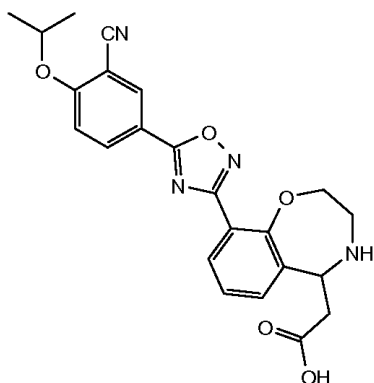
Гідрохлорид [9-(5-{3-хлор-4-[(1-(метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-
тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]оцтової кислоти



4,0М хлорид водню в діоксані (2 мл) додавали до розчину натрієвої солі (9-(5-{3-хлор-4-[(1-
метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[[1,1-диметилетил)окси]карбоніл}-2,3,4,5-
15 тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]оцтової кислоти (Одержання 36) (90 мг, 0,17 ммоль) у діоксані
(1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали
діетиловий ефір (10 мл), і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Осад відфільтровували,
промивали діетиловим ефіром і сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді
20 безбарвної твердої речовини (70 мг). δН (400МГц, d₆-DMCO) 1,37 (6H, д), 3,1-3,7 (4H, м)
(включає пік води), 4,16-4,27 (1H, м), 4,34-4,45 (1H, м), 4,89 (1H, м), 4,97-5,03 (1H, м), 7,35-7,41
(1H, дд), 7,46 (1H, д), 7,61 (1H, д), 7,96 (1H, д), 8,11 (1H, д), 8,18 (1H, с), 10,00 (2H, ушир.с), 12,80
(1H, ушир.с). МС (ES) C₂₂H₂₂³⁵ClN₃O₅ обчислено 443; знайдено 444 [M+H]⁺.

Приклад 8

[9-(5-{3-Ціано-4-[(1-(метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-
бензоксазепін-5-іл]оцтова кислота

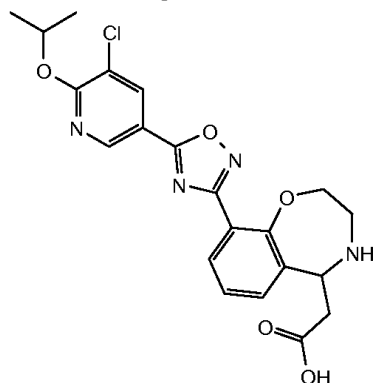


4,0М хлорид водню в діоксані (2 мл, 8 ммоль) додавали до перемішаного розчину (9-(5-{3-
ціано-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[[1,1-диметилетил)окси]карбоніл]-
2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]оцтової кислоти (Одержання 38) (150 мг, 0,28 ммоль) у
30 сухому діоксані (2 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин.

Додавали діетиловий ефір (10мл), одержуючи безбарвну тверду речовину. Тверду речовину відфільтровували й промивали діетиловим ефіром, потім очищали за допомогою MDAP, одержуючи продукт у вигляді безбарвної твердої речовини (78 мг). δ H (400 МГц, d_6 -ДМСО) 1,39 (6H, д), 2,66-2,74 (1H, м), 2,77-2,86 (1H, м), 2,98-3,04 (1H, м), 3,94 (1H, м), 4,09-4,15 (1H, м), 4,40-4,47 (1H, м), 4,98 (1H, м), 7,26 (1H, дд), 7,44 (1H, д), 7,56 (1H, д), 7,80 (1H, д), 8,40 (1H, м), 8,51 (1H, м). МС (ES) $C_{23}H_{22}N_4O_5$ обчислено 434; знайдено 435 $[M+H]^+$.

Приклад 9

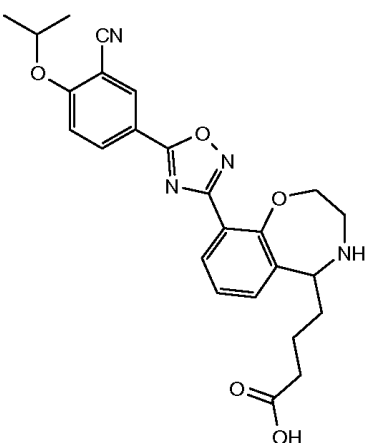
[9-(5-{5-хлор-6-[(1-(метилетил)окси]-3-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)оцтова кислота



4,0М хлорид водню в діоксані (2 мл, 8 ммоль) додавали до перемішаного розчину 9-(5-{5-хлор-6-[(1-(метилетил)окси]-3-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-4-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)оцтової кислоти (Одержання 40) (250 мг, 0,46 ммоль) в сухому діоксані (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додавали діетиловий ефір (10 мл), одержуючи безбарвну тверду речовину, яку відфільтровували й промивали діетиловим ефіром. Тверду речовину очищали за допомогою MDAP, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (169 мг). δ H (400 МГц, d_6 -ДМСО) 1,39 (6H, д), 2,66-2,73 (1H, м), 2,77-2,85 (1H, м), 3,07-3,14 (1H, м), 3,93-4,00 (1H, м), 4,08-4,16 (1H, м), 4,40-4,06 (1H, м), 5,45 (1H, м), 7,26 (1H, дд), 7,44 (1H, м), 7,80 (1H, м), 8,54 (1H, д), 8,93 (1H, д). МС (ES) $C_{21}H_{21}^{35}ClN_4O_5$ обчислено 444; знайдено 445 $[M+H]^+$.

Приклад 10

Гідрохлоридна сіль 4-[9-(5-{3-ціано-4-[(1-(метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)бутанової кислоти

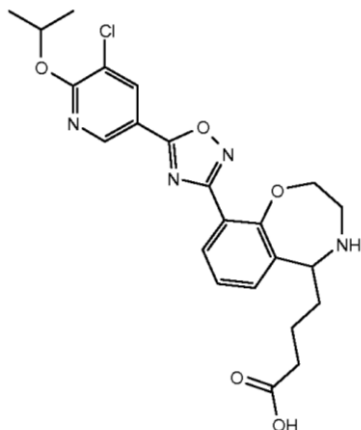


4,0М HCl у діоксані (1 мл) додавали до перемішаного розчину 4-(9-(5-{3-ціано-4-[(1-(метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-4-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)бутанової кислоти (Одержання 49) (80 мг, 0,14 ммоль) у діоксані (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали додатково 4М HCl у діоксані (1 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарювали, і до залишку додавали сухий діетиловий ефір (2 мл), і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Плаваючий зверху шар рідини декантували, й до залишку додавали сухий діетиловий ефір (2 мл). Після перемішування протягом 30 хвилин тверду речовину відфільтровували, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (37 мг). δ H (400 МГц, d_6 -ДМСО) 1,20-1,30 (1H, м), 1,39 (6H, д), 1,50-

1,60 (1H, м), 2,00-2,15 (2H, м), 2,30 (2H, т), 3,35-3,45 (1H, м) 3,60-3,75 (1H, м), 4,00-4,10 (1H, м), 4,45-4,55 (1H, м), 4,65-4,70 (1H, м), 4,95-5,05 (1H, м), 7,35 (1H, дд), 7,55 (1H, д), 7,70 (1H, д), 7,95 (1H, д), 8,45 (1H, м), 8,50 (1H, м), 9,50-9,80 (2H, ушир.м), 12,1 (1H, ушир.с). МС (ES) $C_{25}H_{26}N_4O_5$ обчислено 462, знайдено 463 $[M+H]^+$.

5 Приклад 11

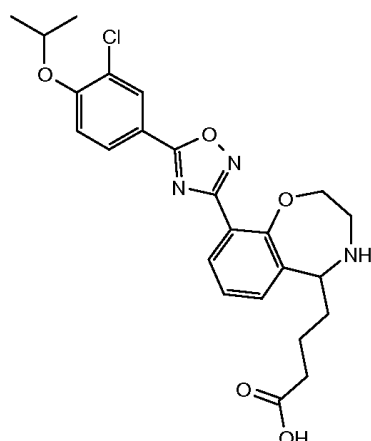
Гідрохлорид 4-[9-(5-{5-хлор-6-[(1-(метилетил)окси]-3-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]бутанової кислоти



4,0М НСІ в діоксані (1 мл) додавали до перемішаного розчину 4-(9-(5-{5-хлор-6-[(1-метилетил)окси]-3-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[[1,1-диметилетил)окси]карбоніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)бутанової кислоти (Одержання 51) (100 мг, 0,17 ммоль) у діоксані (2мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали додатково 4М НСІ у діоксані (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарювали, й до залишку додавали сухий діетиловий ефір (2 мл), і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Плаваючий зверху шар рідини декантували, й до залишку додавали сухий діетиловий ефір (2мл). Після перемішування протягом 30 хвилин тверду речовину відфільтровували, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (21 мг). δ Н (400 МГц, d_6 -ДМСО) 1,20-1,30 (1H, м), 1,40 (6H, д), 1,50-1,60 (1H, м), 1,95-2,05 (2H, м), 2,30 (2H, т), 3,35-3,45 (1H, м) 3,60-3,72 (1H, м), 4,00-4,10 (1H, м), 4,48-4,56 (1H, м), 4,65-4,70 (1H, м), 5,40-5,50 (1H, м), 7,40 (1H, дд), 7,68-7,72 (1H, м), 7,94-7,99 (1H, м), 8,55 (1H, д), 8,94 (1H, д), 9,40-9,80 (2H, ушир.м), 12,1 (1H, ушир.с). МС (ES) $C_{23}H_{25}^{35}ClN_4O_5$ обчислено 472, знайдено 473 $[M+H]^+$.

Приклад 12

Гідрохлорид 4-[9-(5-{3-хлор-4-[(1-(метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]бутанової кислоти

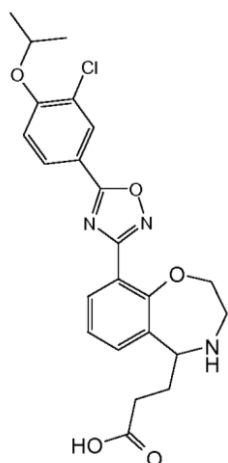


4М НСІ в діоксані (1 мл) додавали до перемішаного розчину 4-(9-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[[1,1-диметилетил)окси]карбоніл]-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)бутанової кислоти (Одержання 50) (60 мг, 0,10 ммоль) у діоксані (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали додатково 4М НСІ у діоксані (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарювали, і до залишку додавали сухий діетиловий ефір (2

мл), і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Плаваючий зверху шар рідини декантували й до залишку додавали сухий діетиловий ефір (2 мл). Після перемішування протягом 30 хвилин тверду речовину відфільтровували, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (9 мг). δ H (400 МГц, d_4 -MeOH) 1,42 (6H, д), 1,43-1,55 (1H, м), 1,65-1,75 (1H, м), 2,10-2,20 (1H, м), 2,25-2,35 (1H, м), 2,40 (2H, т), 3,50-3,60 (1H, м) 3,80-3,92 (1H, м), 4,10-4,20 (1H, м), 4,55-4,64 (1H, м), 4,68-4,77 (1H, м), 4,80-4,90 (1H, м) (частково перекривається H_2O), 7,32 (1H, д), 7,38-7,44 (1H, дд), 7,62-7,68 (1H, м), 8,07-8,14 (2H, м), 8,20 (1H, с). МС (ES) $C_{24}H_{26}^{35}ClN_4O_5$ обчислено 471, знайдено 472 $[M+H]^+$.

Приклад 13

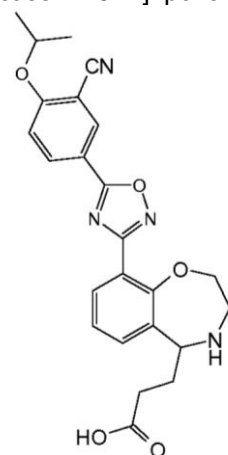
3-[9-(5-{3-хлор-4-[(1-(метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]пропанова кислота, сіль мурашиної кислоти



4M HCl у діоксані (1 мл) додавали до розчину 3-(9-(5-{3-хлор-4-[(1-(метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл}-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл) пропанової кислоти (Одержання 58) (25 мг, 0,04 ммоль) в сухому діоксані (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарювали й залишок розтирали з діетиловим ефіром, одержуючи камедь, яку очищали за допомогою MDAР, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного скла (8 мг). δ H (400 МГц, d_4 -MeOH) 1,42 (6H, д), 2,30-2,52 (4H, м), 3,52-3,59 (1H, м), 3,76-3,84 (1H, м), 4,18-4,27 (1H, м), 4,42-4,50 (1H, м), 4,69-4,75 (1H, м), 4,80-4,87 (1H, м), 7,31 (1H, д), 7,38-7,43 (1H, дд), 7,58 (1H, д), 8,05-8,13 (2H, м), 8,19-8,21 (2H, м). МС (ES) $C_{23}H_{24}^{35}ClN_3O_7$ обчислено 457, знайдено 458 $[M+H]^+$.

Приклад 14

3-[9-(5-{3-ціано-4-[(1-(метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]пропанова кислота, сіль мурашиної кислоти

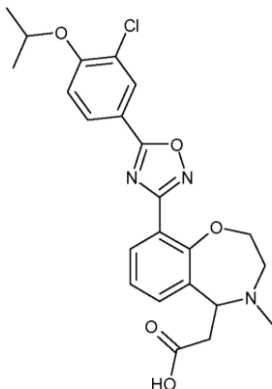


4M HCl у діоксані (1 мл) додавали до розчину 3-(9-(5-{3-ціано-4-[(1-(метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл}-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл) пропанової кислоти (Одержання 59) (40 мг, 0,07 ммоль) в сухому діоксані (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарювали й залишок розтирали з діетиловим ефіром з подальшим очищенням за допомогою MDAР, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного скла (13 мг). δ H (400 МГц, d_4 -

MeOH) 1,45 (6H, д), 2,30-2,42 (3H, м), 2,47-2,55 (1H, м), 3,52-3,58 (1H, м), 3,80-3,88 (1H, м), 4,16-4,25 (1H, м), 4,47-4,55 (1H, м), 4,71-4,78 (1H, м), 4,92-5,00 (1H, м (частина перекривається розчинником)), 7,38-7,46 (2H, м), 7,57-7,61 (1H, м), 8,07-8,11 (1H, м), 8,15-8,20 (1H, ушир.с), 8,39-8,44 (1H, м), 8,46 (1H, с). МС (ES) $C_{24}H_{24}N_4O_5$ обчислено 448, знайдено 449 $[M+H]^+$.

5 Приклад 15

[9-(5-{3-хлор-4-[(1-(метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)оцтова кислота



Суміш етил [9-(5-{3-хлор-4-[(1-(метилетил)окси]феніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-4-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл)ацетату (Одержання 61) (75 мг, 0,15 ммоль), етанолу (0,5 мл) і 2М гідроксиду натрію (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарювали, й залишок розбавляли водою (5 мл) і промивали діетиловим ефіром (2 мл). Водну фазу нейтралізували крижаною оцтовою кислотою й екстрагували етилацетатом (2×3 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили й випарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті (1 мл) і обробляли 1М хлоридом водню в діетиловому ефірі (1 мл). Розчинник випарювали, а залишок розтирали з діетиловим ефіром, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (40 мг) δ_H (400 МГц, d_6 -DMCO) 1,37 (6H, д), 2,78 (3H, ушир.с), 2,91-4,09 (4H, м) (включає пік води), 4,29 (1H, т), 4,49 (1H, д), 4,89 (1H, спт), 4,98 (1H, ушир.с), 7,39 (1H, т), 7,45 (1H, д), 7,66 (1H, д), 8,00 (1H, д), 8,11 (1H, д), 8,18 (1H, с), 11,94 (1H, ушир.с), 12,38 (1H, ушир.с), МС (ES) $C_{23}H_{24}^{35}ClN_3O_5$ обчислено 457; знайдено 458 $[M+H]^+$.

Одержання мембрани для S1P1 GTPγS аналізу

Для одержання мембран всі стадії проводилися при 4°C. Клітини гепатоми щурів, стабільно експресуючі S1P1 рецептор людини, або клітини базофільної лейкемії щурів (RBL), стабільно експресуючі S1P3 рецептор людини, вирощували до 80 % злиття перед збором в 10 мл фосфо-забуференого сольового розчину (PBS) і центрифугували при 1200 обертах на хвилину протягом 5 хвилин. Після видалення супернатанту осад повторно суспендували й клітини гомогенізували в скляному блендері Waring з 2 розривами в 15 секунд у 200 мл буфера (50 мМ HEPES, 1 мМ леупептин, 25 мкг/мл бацитрацину, 1 мМ EDTA, 1 мМ PMSF, 2 мкМ пепстатину А). Блендер занурювали в лід на 5 хвилин після першого розриву і 10-40 хвилин після остаточного розриву, щоб дати можливість піні розсіятися. Матеріал потім обертати при 500g протягом 20 хвилин і супернатант обертати протягом 36 хвилин при 48000g. Осад повторно суспендували в тому самому буфері, як вказаний вище, але без PMSF і пепстатину А. Матеріал потім пропускали через 0,6 мм голку, доводили до необхідного об'єму, (зазвичай ×4 об'єму первинного осаду клітин), аліквотували й зберігали замороженим при -80°C.

35 Альтернативне одержання мембрани для S1P1 GTPγS аналізу

Всі стадії проводили при 4°C. Клітини гомогенізували в скляному блендері Waring з 2 розривами в 15 секунд у 200 мл буфера (50 мМ HEPES, 1 мМ леупептин, 25 мкг/мл бацитрацину, 1 мМ EDTA, 1 мМ PMSF, 2 мкМ пепстатину А). Блендер занурювали в лід на 5 хвилин після першого розриву і 10-40 хвилин після кінцевого розриву, щоб дати можливість піні розсіятися. Матеріал потім обертати при 500g протягом 20 хвилин, і супернатант обертати протягом 36 хвилин при 48000g. Осад повторно суспендували в тому самому буфері, як вказаний вище, але без PMSF і пепстатину А. Матеріал потім пропускали через 0,6 мм голку, доводили до необхідного об'єму, (зазвичай ×4 об'єму первинного осаду клітин), аліквотували й зберігали замороженим при -80°C.

45 S1P1 GTPγS аналіз

Мембрани S1P1 щурячої гепатоми людини (1,5 мкг/лунка) приклеювали до кульок (0,125мг/лунка), покритих аглютиніном насіння пшениці (WGA) для аналізу на сцинтиляційну близьку спорідненість (SPA), в аналітичному буфері (HEPES 20 мМ, $MgCl_2$ 10 мМ, NaCl 100 мМ і

pH доводили до 7,4 з використанням КОН 5М, GDP 10 мкМ FAC (кінцева концентрація в аналізі) і додавали також сапонін 90 мкг/мл FAC).

Після 30 хвилин попереднього сполучення на льоду суспензію кульок і мембрани розподіляли на білому Greiner поліпропіленовому LV384-луночному планшеті (5 мкл/лунка), з
5 умістом 0,1 мкл сполуки. Потім на планшети з агоністом додавали 5 мкл/лунка [³⁵S]-GTPγS (0,5 нМ кінцева концентрація радіоліганду), поповненого в аналітичному буфері. Остаточний аналітичний коктейль (10,1 мкл) потім центрифугували при 1000 об./хв. протягом 5 хвилин, потім відразу ж вчиняли зчитування на Viewlux зчитувальному пристрої.

Всі випробовувані сполуки розчиняли в ДМСО в концентрації 10 мМ і одержували в 100 %
10 ДМСО з використанням 1 на 4 стадії розведення для забезпечення 11 точкових кривих відповіді на дозу. Розведення переносили на аналітичні планшети, гарантуючи, щоб ДМСО концентрація була постійною по планшеті для всіх аналізів.

Всі дані стандартизували до середнього числа 16 високих і 16 нижніх контрольних лунок на кожній планшеті. Потім застосовували підгонку кривої по чотирьох параметрах.

15 Альтернативний спосіб S1P1 GTPγS аналізу

S₁P₁ експресуючі RH7777 мембрани (1,5 мкг/лунка) гомогенізували пропусканням через 23G голки. Потім їх приклеювали до WGA-покритим SPA кулькам (0,125 мкг/лунка) в аналітичному буфері (HEPES 20 мМ, MgCl₂ 10 мМ, NaCl 100 мМ і pH доводили до 7,4 з використанням КОН 5М). Додавали також GDP 10 мкМ FAC і сапонін 90 мкг/мл FAC.

20 Після 30 хвилин попереднього сполучення на льоду суспензію кульок і мембрани розподіляли на білих Greiner поліпропіленових LV 384-лункових планшетах (5 мкл/лунка), що містять 0,1 мкл сполуки. Потім на планшети додавали 5 мкл/лунка [³⁵S]-GTPγS (0,5 нМ для S₁P₁ або 0,3 нМ для S₁P₃ кінцевої концентрації радіоліганду), приготованого в аналітичному буфері. Остаточний аналітичний коктейль (10,1 мкл) потім герметизували, обертали в центрифугу, потім
25 відразу ж вчиняли зчитування на Viewlux пристрої.

Проілюстровані прикладами сполуки, згідно з винаходом, мали показник рEC50>5. Сполуки прикладів 4-7 і 9-14 мали рEC50>7. Сполуки прикладів 6 і 12-14 мали рEC50>8.

S1P3

30 S1P3 мембрани від клітин базофільної лейкемії щурів (RBL-2H3) (1,5 мкг/лунка) приклеювали до WGA-покритих SPA кульок (0,125 мкг/лунка) в аналітичному буфері (HEPES 20 мМ, MgCl₂ 3 мМ, NaCl 100 мМ і pH доводили до 7,4 з використанням КОН 5М) додавали також GDP 10 мкМ FAC і сапонін 90мкг/мл FAC).

Після 30 хвилин попереднього сполучення на льоду суспензію кульок і мембрани розподіляли на білій Greiner поліпропіленовому LV384-лунковому планшеті (5 мкл/лунка), що
35 містить 0,1 мкл сполуки. Потім на планшети з агоністом додавали 5 мкл/лунку [³⁵S]-GTPγS (0,5 нМ кінцева концентрація радіоліганду), приготованого в аналітичному буфері. Остаточний аналітичний коктейль (10,1 мкл) центрифугували при 1000 об./хв. протягом 5 хвилин, потім відразу ж вчиняли зчитування на Viewlux зчитувальному пристрої.

Всі випробовувані сполуки розчиняли в ДМСО в концентрації 10 мМ і одержували в 100 %
40 ДМСО з використанням 1 на 4 стадії розведення для забезпечення 11 точкових кривих відповіді на дозу. Розведення переносили на аналітичні планшети, гарантуючи, щоб ДМСО концентрація була постійною по планшеті для всіх аналізів.

Всі дані стандартизували до середнього числа 16 високих і 16 нижніх контрольних лунок на кожній планшеті. Потім застосовували підгонку кривої по чотирьох параметрах.

45 Альтернативний спосіб S1P3 GTPγS аналізу

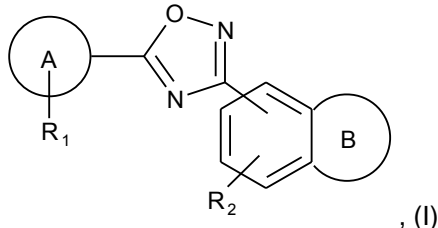
S₁P₃ експресуючі RBL мембрани (1,5 мкг/лунка) гомогенізували пропусканням через 23G голки. Потім їх приклеювали до WGA-покритих SPA кульок (0,125 мкг/лунка) в аналітичному буфері (HEPES 20мМ, MgCl₂ 10 мМ, NaCl 100 мМ і pH доводили до 7,4 з використанням КОН 5М). Додавали також GDP 10 мкМ FAC і сапонін 90 мкг/мл FAC.

50 Після 30 хвилин попереднього сполучення на льоду суспензію кульок і мембрани розподіляли на білих Greiner поліпропіленових LV384-лункових планшетах (5 мкл/лунка), що містять 0,1 мкл сполуки. Потім на планшети додавали 5 мкл/лунка [³⁵S]-GTPγS (0,5 нМ для S₁P₁ або 0,3 нМ для S₁P₃ кінцевої концентрації радіоліганду), приготованого в аналітичному буфері. Остаточний аналітичний коктейль (10,1 мкл) потім герметизували, обертали в центрифугу, потім
55 відразу ж вчиняли зчитування на Viewlux пристрої.

Проілюстровані прикладами сполуки мали показник рEC50<7, багато які мали рEC50<6. Сполуки прикладів 1-3, 7-10 і 12-13 мали рEC50<5.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



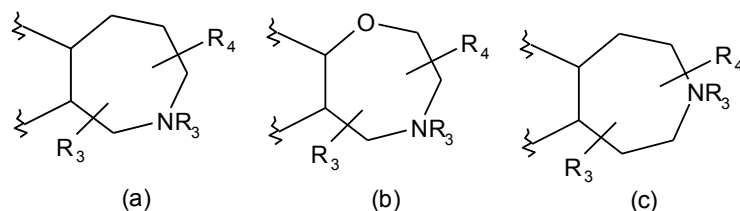
де:

A являє собою фенільне або 5- або 6-членне гетероарильне кільце;

R₁ являє собою до двох замісників, незалежно вибраних з галогену, C₍₁₋₃₎алкокси, C₍₁₋₃₎фторалкілу, ціано, необов'язково заміщеного фенілу, C₍₁₋₃₎фторалкокси, C₍₁₋₆₎алкілу і C₍₃₋₆₎циклоалкілу;

R₂ являє собою водень, галоген або C₍₁₋₄₎алкіл;

B являє собою 7-членне насичене кільце, вибране з наступних:



R₃ являє собою водень або C₍₁₋₃₎алкіл, необов'язково заміщений киснем;

R₄ являє собою (CH₂)₁₋₃CONH₂, (CH₂)₁₋₃OH, CO₂H або (CH₂)₁₋₃CO₂H.

2. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

A являє собою феніл або піридил;

R₁ являє собою до двох замісників, незалежно вибраних з хлору, ціано й ізопропокси;

R₂ являє собою водень;

B являє собою (a) або (b);

R₃ являє собою водень;

R₄ являє собою (CH₂)₂CONH₂, (CH₂)₁₋₃OH, CO₂H або (CH₂)₁₋₃CO₂H.

3. Сполука, вибрана з групи:

3-[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензасепін-1-іл]пропанаміду,

3-[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензасепін-1-іл]пропанової кислоти,

3-[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-2-бензасепін-1-іл]-1-пропанолу,

[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-іл]метанолу,

[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-іл]карбонової кислоти,

3-[7-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-3-іл]пропанової кислоти,

[9-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]оцтової кислоти,

[9-(5-{3-ціано-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]оцтової кислоти,

[9-(5-{5-хлор-6-[(1-метилетил)окси]3-піридиніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]оцтової кислоти,

4-[9-(5-{3-ціано-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]бутанової кислоти,

4-[9-(5-{5-хлор-6-[(1-метилетил)окси]3-піридиніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]бутанової кислоти,

4-[9-(5-{3-хлор-4-[(1-метилетил)окси]феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензоксазепін-5-іл]бутанової кислоти

та їх фармацевтично прийнятних солей.

4. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-3 для лікування станів або розладів, опосередкованих S1P1-рецепторами.

5. Застосування за п. 4, при якому станом або розладом є розсіяний склероз, аутоімунні захворювання, хронічні запальні розлади, астма, запальні нейропатії, артрит, трансплантація, хвороба Крона, виразковий коліт, червоний вовчак, псоріаз, ішемія-реперфузійне пошкодження, тверді пухлини й метастази пухлини, хвороби, пов'язані з ангіогенезом, судинні захворювання, больові стани, гострі вірусні хвороби, запальні стани кишечника, інсулінозалежні і інсулінонезалежні діабети.

10. 6. Застосування за п. 4, при якому станом є червоний вовчак.

7. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-3 для одержання лікарського засобу для лікування станів або розладів, опосередкованих S1P1-рецепторами.

15. 8. Застосування за п. 7, при якому станом або розладом є розсіяний склероз, аутоімунні захворювання, хронічні запальні розлади, астма, запальні нейропатії, артрит, трансплантація, хвороба Крона, виразковий коліт, червоний вовчак, псоріаз, ішемія-реперфузійне пошкодження, тверді пухлини й метастази пухлини, хвороби, пов'язані з ангіогенезом, судинні захворювання, больові стани, гострі вірусні хвороби, запальні стани кишечника, інсулінозалежні і інсулінонезалежні діабети.

9. Застосування за п. 7, при якому станом є червоний вовчак.

20. 10. Фармацевтична композиція, що містить сполуку згідно з будь-яким з пп. 1-3 як активне начало.

11. Спосіб лікування станів або розладів у ссавців, включаючи людей, які можуть опосередкуватися через S1P1-рецептори, який включає введення пацієнтові терапевтично безпечної і ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

25. 12. Спосіб лікування за п. 11, в якому станом є червоний вовчак.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601