



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2483278 B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.04.07
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.12.25
(86)	Europeisk søknadsnr	10757213.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.09.27
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.08.08
(30)	Prioritet	2009.09.28, US, 246381 P 2010.05.03, US, 330685 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	RS
(73)	Innehaver	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH-Sveits
(72)	Oppfinner	BLAQUIERE, Nicole, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, US-USA DO, Steven, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, US-USA DUDLEY, Danette, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, US-USA FOLKES, Adrian J., 957 Buckingham Avenue, SloughBerkshire SL1 4NL, GB-Storbritannia HEALD, Robert, c/o Argenta Discovery Ltd.8/9 Spire Green CentreFlex Meadow, HarlowEssex CM19 5TR, GB-Storbritannia HEFFRON, Timothy, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, US-USA JONES, Mark, c/o Argenta Discovery Ltd.8/9 Spire Green CentreFlex Meadow, HarlowEssex CM19 5TR, GB-Storbritannia KOLESNIKOV, Aleksandr, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, US-USA NDUBAKU, Chudi, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, US-USA OLIVERO, Alan G., c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, US-USA PRICE, Stephen, c/o Argenta Discovery Ltd.8/9 Spire Green CentreFlex Meadow, HarlowEssex CM19 5TR, GB-Storbritannia STABEN, Steven, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, US-USA WANG, Lan, c/o Genentech Inc.1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, US-USA
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(56) Anførte
 publikasjoner

WO-A1-2007/141491

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
23 October 2002 (2002-10-23), XP002609647, Database accession no. 464201-67-0

MEIER ET AL.: "141. Intramolekulare 1,3-dipolare Cycloadditionen von Diarylnitrilimininen aus 2,5-Diaryltetrazolen", HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 68, no. 5, 1985, pages 1283-1300, XP002609649,

MEIER ET AL.: "99. Intramolekulare 1,3-dipolare Cycloadditionen mit alkenyl-substituierten 3,4-Diarylsydnonen", HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 69, no. 4, 1986, pages 927-940, XP002609648,

MENG ET AL.: "A facile approach to 4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[3,2-d][1,5]benz oxazepines", SYNTHESIS, vol. 11, 2007, pages 1629-1634, XP002609646,

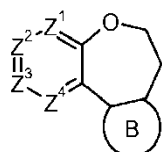
WANG ET AL.: "A facial synthesis of the neutral [1,2,4]triazolo-[3,2-d][1,5]benzoxazepines and their chalcogen-analogues", SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 32, no. 9, 2002, pages 1327-1335, XP009141161,

Beskrivelse

[0001] Oppfinnelsen angår generelt forbindelser med anti-kreft aktivitet og mer spesifikt til forbindelser som hemmer PI3 kinaseaktivitet. Oppfinnelsen angår også metoder for anvendelse av forbindelsene for *in vitro*, *in situ* diagnose eller behandling av pattedyrceller eller assosierte patologiske tilstander.

[0002] Referanse gjøres til følgende dokumenter: Meng et al., " Synthesis ", vol. 11, 2007, sider 1629-1634; Wang et al., " Synthetic communications ", 32(9), 2002, sidene 1327-1335; Database Registry, accession n° 464201-67-0; Meier et al., "Helvetica Chimica Acta", 69(4), 1986, sidene 927-940; Meier et al., "Helvetica Chimica Acta", 68(5), 1985, 1283-1300. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer benzoksazepinforbindelser og farmasøytiske formuleringer derav, som er potensielt anvendelige ved behandling av sykdommer, tilstander og/eller lidelser modulert av PI3 kinaser.

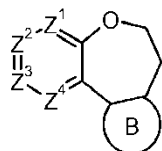
[0003] I ett aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I



I

omfattende stereoisomerer, geometriske isomerer, tautomerer eller farmasøytisk akseptable salter derav, hvor: Z^1 er CR^1 eller N; Z^2 er CR^2 eller N; Z^3 er CR^3 eller N; Z^4 er CR^4 eller N; og B er en pyrazolyl-, imidazolylring kondensert til benzoksazepinringen. De forskjellige substituenten er som definert her.

[0004] Mer spesifikt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I:



I

stereoisomerer, geometriske isomerer, tautomerer og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:

Z^1

er CR^1 eller N;

Z^2

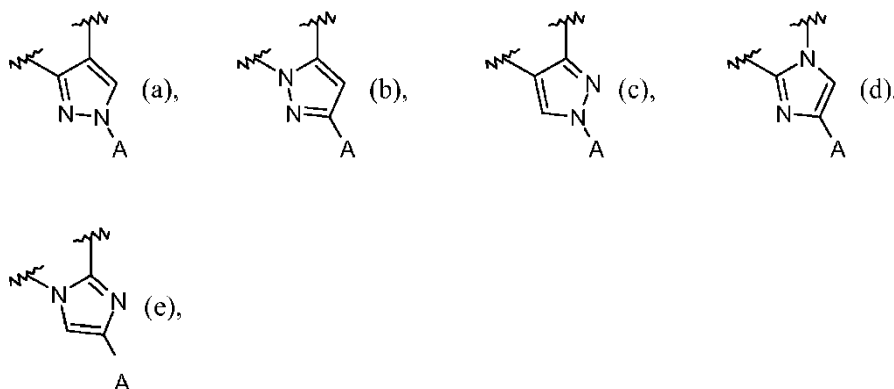
er CR^2 eller N;

Z^3

er CR^3 eller N;

Z⁴

er CR⁴ eller N; B er en pyrazolyl-, imidazolylring kondensert til benzoxepinringen og valgt fra strukturene:



R¹, R², R³ og R⁴

er uavhengig valgt fra H, F, Cl, Br, I, -CN, -COR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹, -C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)(C₁-C₁₂alkyl-en)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(C₁-C₁₂alkylen)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(C₁-C₁₂alkylen)OR¹⁰, -NR¹²(C₁-C₁₂alkylen)C(=O)NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂alkyl-en)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂alkylen)NR¹⁰C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂alkylen)NR¹⁰C(=O)R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂alkylen)R¹⁰, C₁-C₁₂alkyl, C₂-C₈alkenyl, C₂-C₈alkynyl, C₃-C₁₂karbocyklyl, C₂-C₂₀heterocyklyl, C₆-C₂₀aryl, C₁-C₂₀heteroaryl, -(C₃-C₁₂karbocyklyl)-(C₁-C₁₂alkyl), -(C₂-C₂₀heterocyklyl)-(C₁-C₁₂alkyl), -(C₆-C₂₀aryl)-(C₁-C₁₂alkyl), -(C₁-C₂₀heteroaryl)-(C₁-C₁₂alkyl), -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₃-C₁₂karbocyklyl), -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₂-C₂₀heterocyklyl), -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₂-C₂₀heterocyklyl), -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₂-C₂₀heterocyklyl), -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₂-C₂₀heterocyklyl)-C(=O)-(C₂-C₂₀heterocyklyl), -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₁-C₂₀heteroaryl), -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₂-C₂₀heterocyklyl)-(C₁-C₁₂alkyl), -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₆-C₂₀aryl)-(C₁-C₁₂alkyl), -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₁-C₂₀heteroaryl)-(C₁-C₁₂alkyl), -(C₁-C₁₂alkylen)-C(=O)-(C₂-C₂₀heterocyklyl), -(C₁-C₁₂alkylen)C(=O)OR¹⁰, -(C₁-C₁₂alkylen)-NR¹⁰R¹¹, -(C₁-C₁₂alkylen)NR¹²C(=O)R¹⁰, -(C₁-C₁₂alkylen)OR¹⁰, -(C₁-C₁₂alkylen)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂alkylen)-(C₁-C₂₀heteroaryl), -(C₁-C₁₂alkylen)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂alkylen)-(C₁-C₂₀heterocyklyl), -(C₁-C₁₂alkylen)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂alkylen)-NHC(=O)-(C₁-C₂₀heteroaryl), -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₂-C₂₀heterocyklyl)-NR¹⁰R¹¹ og -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₂-C₂₀heterocyklyl)-(C₁-C₁₂alkyl)-NR¹⁰R¹¹, hvor alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, karbocyklyl, heterocyklyl, aryl og heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, R¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰ -CONR¹⁰R¹¹ okso og -OR¹⁰;

A

er valgt fra $-C(=O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, C_2 - C_{20} heterocyklyl og C_1 - C_{20} heteroaryl hvor aryl, heterocyklyl og heteroaryl eventuelt er substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, $-CN$, $-COR^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $-C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)R^{10}$, $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)(C_1-C_{12}alkyl-en)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}(C_1-C_{12}alkylen)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}(C_1-C_{12}alkylen)OR^{10}$, $-NR^{12}(C_1-C_{12}alkylen)C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-OR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}alkyl-en)NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}alkylen)NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}alkylen)NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}alkylen)R^{10}$, C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, C_3 - C_{12} karbocyklyl, C_2 - C_{20} heterocyklyl, C_6 - C_{20} aryl, C_1 - C_{20} heteroaryl, $-(C_3-C_{12}karbocyklyl)-(C_1-C_{12}alkyl)$, $-(C_2-C_{20}heterocyklyl)-(C_1-C_{12}alkyl)$, $-(C_6-C_{20}aryl)-(C_1-C_{12}alkyl)$, $-(C_1-C_{20}heteroaryl)-(C_1-C_{12}alkyl)$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-(C_3-C_{12}karbocyklyl)$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-(C_2-C_{20}heterocyklyl)$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-(C_2-C_{20}heterocyklyl)-(C_2-C_{20}heterocyklyl)$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-(C_2-C_{20}heterocyklyl)-(C_3-C_{12}karbocyklyl)$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-(C_2-C_{20}heterocyklyl)-C(=O)-(C_2-C_{20}heterocyklyl)$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-(C_1-C_{20}heteroaryl)$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-(C_2-C_{20}heterocyklyl)-(C_1-C_{12}alkyl)$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-(C_6-C_{20}aryl)-(C_1-C_{12}alkyl)$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-(C_1-C_{20}heteroaryl)-(C_1-C_{12}alkyl)$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-C(=O)-(C_2-C_{20}heterocyklyl)$, $-(C_1-C_{12}alkylen)C(=O)OR^{10}$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-NR^{10}R^{11}$, $-(C_1-C_{12}alkylen)NR^{12}C(=O)R^{10}$, $-(C_1-C_{12}alkylen)OR^{10}$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-NR^{10}-(C_1-C_{12}alkylen)-(C_1-C_{20}heteroaryl)$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-NR^{10}-(C_1-C_{12}alkylen)-(C_1-C_{20}heterocyklyl)$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-NR^{10}-(C_1-C_{12}alkylen)-NHC(=O)-(C_1-C_{20}heteroaryl)$, $-(C_1-C_{12}alkylen)-(C_2-C_{20}heterocyklyl)-NR^{10}R^{11}$ og $-(C_1-C_{12}alkylen)-(C_2-C_{20}heterocyklyl)-(C_1-C_{12}alkyl)-NR^{10}R^{11}$, hvor alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, karbocyklyl, heterocyklyl, aryl og heteroaryl eventuelt substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, R^{10} , $-SR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$ og $-OR^{10}$;

R⁵

er valgt fra H og C_1 - C_{12} alkyl, eventuelt substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$ og $-S(O)_2CH_3$;

R⁶

er valgt fra C_1 - C_{12} alkyl, C_3 - C_{12} karbocyklyl, C_2 - C_{20} heterocyklyl, C_1 - C_{20} heteroaryl og C_6 - C_{20} aryl, hver eventuelt substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-NH_2$, $-$

NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, okso, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ alkylen)NR¹⁰R¹¹, fenyl, pyridinyl, tetrahydro-furan-2-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-2-yl, 1-isopropyl-pyrrolidin-3-ylmetyl, morfolin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazinyl, piperazin-4-yl-2-on, piperazin-4-yl-3-on, pyrrolidin-1-yl, tiomorfolin-4-yl, S-dioksotiomorfolin-4-yl, -C=CR¹³, -CH=CHR¹³ og -C(=O)NR¹⁰R¹¹; eller

R⁵ og R⁶

sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner C₂-C₂₀ heterocyklyl eller C₁-C₂₀ heteroaryl, eventuelt substituert med én eller flere grupper valgt fra F, Cl, Br, I, CH₃, C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂C₆H₅, pyridin-2-yl, 6-metyl-pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyrimidin-2-yl, pyrazin-2-yl, tetrahydrofuran-karbonyl, 2-metoksy-fenyl, benzoyl, cyklopropylmetyl, (tetrahydrofuran-2-yl)metyl, 2,6-dimetyl-morfolin-4-yl, 4-metyl-piperazin-karbonyl, pyrrolidin-1-karbonyl, cyklopropylkarbonyl, 2,4-difluor-fenyl, pyridin-2-ylmetyl, morfolin-4-yl, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -COCF₃, -COCH₃, -COCH(CH₃)₂, -NO₂, NHCH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NCH₃COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂S(O)₂NHCH₃, -CH₂S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂N(CH₃)₂ og -S(O)₂CH₃;

R¹⁰, R¹¹ og R¹²

er uavhengig valgt fra H, C₁-C₁₂ alkyl, -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₆-C₂₀ aryl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₃-C₁₂ karbocyklyl), C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₁₂ karbocyklyl, C₂-C₂₀ heterocyklyl, C₆-C₂₀ aryl og C₁-C₂₀ heteroaryl som hver eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)CH(OH)CH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, =O (okso), -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OP(O)(OH)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -CH₂S(O)₂NHCH₃, -CH₂S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, pyrrolidin-1-yl, 2-oksopyrrolidin-1-yl, cyklopropyl, cyklopentyl, oxetanyl, 4-metylpiperazin-1-yl og 4-morfolinyl; eller

R¹⁰ og R¹¹

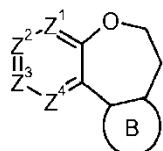
når bundet til et nitrogenatom danner sammen med nitrogenatomene som de er bundet til en C₂-C₂₀ heterocyklylring eller C₁-C₂₀ heteroaryl hver av hvilken eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -

NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, okso, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH og -C(CH₃)₂OH; og

R¹³

er valgt fra H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -CF₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NO₂ og -S(O)₂CH₃.

[0005] Mer spesifikt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I:



I

stereoisomerer, geometriske isomerer, tautomerer og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor:

Z¹

er CR¹ eller N;

Z²

er CR² eller N;

Z³

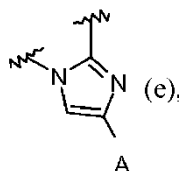
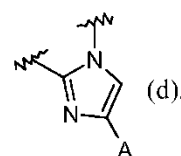
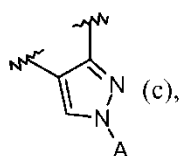
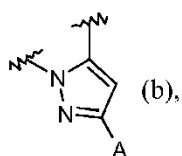
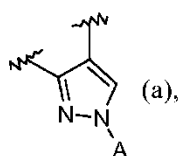
er CR³ eller N;

Z⁴

er CR⁴ eller N;

B

er en pyrazolyl-, imidazolyllring kondensert til benzoxepinringen og valgt fra strukturene:



R¹, R², R³ og R⁴

er uavhengig valgt fra H, F, Cl, Br, I, -CN, -COR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹, -C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)(C₁-C₁₂alkylen)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(C₁-C₁₂alkylen)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(C₁-C₁₂alkylen)OR¹⁰, -NR¹²(C₁-C₁₂alkylen)C(=O)NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂alkylen)NR¹⁰R¹¹, -

$C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12} \text{ alkylen})NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12} \text{ alkylen})NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12} \text{ alkylen})R^{10}$, $C_1-C_{12} \text{ alkyl}$, $C_2-C_8 \text{ alkenyl}$, $C_2-C_8 \text{ alkynyl}$, $C_3-C_{12} \text{ karbocyklyl}$, $C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl}$, $C_6-C_{20} \text{ aryl}$, $C_1-C_{20} \text{ heteroaryl}$, $-(C_3-C_{12} \text{ karbocyklyl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(C_6-C_{20} \text{ aryl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_{20} \text{ heteroaryl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_3-C_{12} \text{ karbocyklyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-(C_3-C_{12} \text{ karbocyklyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-C(=O)-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_1-C_{20} \text{ heteroaryl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_6-C_{20} \text{ aryl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_1-C_{20} \text{ heteroaryl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-C(=O)-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})C(=O)OR^{10}$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-NR^{10}R^{11}$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})NR^{12}C(=O)R^{10}$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})OR^{10}$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-NR^{10}-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_1-C_{20} \text{ heteroaryl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-NR^{10}-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_1-C_{20} \text{ heterocyklyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-NR^{10}-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-NHC(=O)-(C_1-C_{20} \text{ heteroaryl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-NR^{10}R^{11}$ og $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})-NR^{10}R^{11}$,
 hvor alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, karbocyklyl, heterocyklyl, aryl og heteroaryl eventuelt substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, R^{10} , $-SR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$, okso og $-OR^{10}$;

A

er valgt fra $-C(=O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl}$ og $C_1-C_{20} \text{ heteroaryl}$ hvor aryl, heterocyklyl og heteroaryl eventuelt er substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, $-CN$, $-COR^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $-C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)R^{10}$, $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)(C_1-C_{12} \text{ alkylen})NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}(C_1-C_{12} \text{ alkylen})NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}(C_1-C_{12} \text{ alkylen})OR^{10}$, $-NR^{12}(C_1-C_{12} \text{ alkylen})C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-OR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12} \text{ alkylen})NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12} \text{ alkylen})NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12} \text{ alkylen})NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12} \text{ alkylen})R^{10}$, $C_1-C_{12} \text{ alkyl}$, $C_2-C_8 \text{ alkenyl}$, $C_2-C_8 \text{ alkynyl}$, $C_3-C_{12} \text{ karbocyklyl}$, $C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl}$, $C_6-C_{20} \text{ aryl}$, $C_1-C_{20} \text{ heteroaryl}$, $-(C_3-C_{12} \text{ karbocyklyl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(C_6-C_{20} \text{ aryl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_{20} \text{ heteroaryl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_3-C_{12} \text{ karbocyklyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-(C_3-C_{12} \text{ karbocyklyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-C(=O)-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_1-C_{20} \text{ heteroaryl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-$

C₂₀ heterocyklyl)-(C₁-C₁₂ alkyl), -(C₁-C₁₂ alkyl)-(C₆-C₂₀ aryl)-(C₁-C₁₂ alkyl), -(C₁-C₁₂ alkyl)-(C₁-C₂₀ heteroaryl)-(C₁-C₁₂ alkyl), -(C₁-C₁₂ alkyl)-C(=O)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkyl)C(=O)OR¹⁰, -(C₁-C₁₂ alkyl)-NR¹⁰R¹¹, -(C₁-C₁₂ alkyl)NR¹²C(=O)R¹⁰, -(C₁-C₁₂ alkyl)OR¹⁰, -(C₁-C₁₂ alkyl)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂ alkyl)-(C₁-C₂₀ heteroaryl), -(C₁-C₁₂ alkyl)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂ alkyl)-(C₁-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkyl)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂ alkyl)-NHC(=O)-(C₁-C₂₀ heteroaryl), -(C₁-C₁₂ alkyl)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl)-NR¹⁰R¹¹ og -(C₁-C₁₂ alkyl)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl)-(C₁-C₁₂ alkyl)-NR¹⁰R¹¹,
 hvor alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, karbocyklyl, heterocyklyl, aryl og heteroaryl eventuelt er substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, R¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹ og -OR¹⁰;

R⁵

er valgt fra H og C₁-C₁₂ alkyl, eventuelt substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, -CN, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂ og -S(O)₂CH₃;

R⁶

er valgt fra C₁-C₁₂ alkyl, C₃-C₁₂ karbocyklyl, C₂-C₂₀ heterocyklyl, C₁-C₂₀ heteroaryl og C₆-C₂₀ aryl, hver eventuelt substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(O)CH₃, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, okso, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ alkyl)NR¹⁰R¹¹, fenyl, pyridinyl, tetrahydro-furan-2-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-2-yl, 1-isopropyl-pyrrolidin-3-ylmetyl, morfolin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazinyl, piperazin-4-yl-2-on, piperazin-4-yl-3-on, pyrrolidin-1-yl, tiomorfolin-4-yl, S-dioksotiomorfolin-4-yl, -C=CR¹³, -CH=CHR¹³ og -C(=O)NR¹⁰R¹¹; eller

R⁵ og R⁶

sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner C₂-C₂₀ heterocyklyl eller C₁-C₂₀ heteroaryl, eventuelt substitueret med én eller flere grupper valgt fra F, Cl, Br, I, CH₃, C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂C₆H₅, pyridin-2-yl, 6-metyl-pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyrimidin-2-yl, pyrazin-2-yl, tetrahydrofuran-karbonyl, 2-metoksy-fenyl, benzoyl, cyklopropylmetyl, (tetrahydrofuran-2-yl)metyl, 2,6-dimetylmorfolin-4-yl, 4-metyl-piperazin-karbonyl, pyrrolidin-1-karbonyl, cyklopropylkarbonyl, 2,4-difluor-fenyl, pyridin-2-ylmetyl, morfolin-4-yl, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -COCF₃, -COCH₃, -COCH(CH₃)₂, -NO₂, NHCH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NCH₃COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂S(O)₂NHCH₃,

$-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ og $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

R^{10} , R^{11} og R^{12}

er uavhengig valgt fra H, C_1 - C_{12} alkyl, $-(\text{C}_1$ - C_{12} alkylen)-(C_2 - C_{20} heterocyklyl), $-(\text{C}_1$ - C_{12} alkylen)-(C_6 - C_{20} aryl), $-(\text{C}_1$ - C_{12} alkylen)-(C_3 - C_{12} karbocyklyl), C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, C_3 - C_{12} karbocyklyl, C_2 - C_{20} heterocyklyl, C_6 - C_{20} aryl og C_1 - C_{20} heteroaryl som hver eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$ (okso), $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, pyrrolidin-1-yl, 2-oksopyrrolidin-1-yl, cyklopropyl, cyklopentyl, oxetanyl, 4-metyl-piperazin-1-yl og 4-morfolinyl; eller

R^{10} og R^{11}

sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner en C_2 - C_{20} heterocyklylring eller C_1 - C_{20} heteroaryl hver av hvilken eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, okso, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ og $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$; og

R^{13}

er valgt fra H, F, Cl, Br, I, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NO}_2$ og $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

[0006] Referanse gis nå i detalj til visse utførelsesformer ifølge oppfinnelsen, eksempler på hvilke er illustrert i ledsagende strukturer og formler. Mens oppfinnelsen vil være beskrevet sammen med de spesifiserte utførelsesformer skal det forstås at disse ikke er ment som begrensende for oppfinnelsen til disse utførelsesformer. Motsatt dekker oppfinnelsen alle alternativer, modifikasjoner og ekvivalenter som kan omfattes innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse som definert gjennom kravene. Fagfolk på området vil forstå at mange metoder og materialer lignende eller ekvivalent til de beskrevne kan anvendes i utførelsen ifølge foreliggende oppfinnelse. Foreliggende oppfinnelse er på ingen måte begrenset til metodene og materialer beskrevet her. I tilfellet av at én eller

flere av den refererte litteratur, patenter og lignende materialer skiller seg fra eller er i strid med denne søknaden, omfattende men ikke begrenset til definerte betegnelser, anvendelse av termer, beskrevne teknikker eller lignende, gjelder beskrivelsen i denne søknaden.

[0007] Betegnelsen "alkyl" som anvendt her angir en mettet lineær eller forgrenet monovalent hydrokarbonrest med én til tolv karbonatomer (C_1 - C_{12}), hvor alkylresten eventuelt kan være substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet nedenfor. I en annen utførelsesform, har en alkylrest én til åtte karbonatomer (C_1 - C_8) eller en til seks karbonatomer (C_1 - C_6). Eksempler på alkylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, metyl (Me, $-CH_3$), etyl (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propyl (n-Pr, n-propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (i-Pr, i-propyl, $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl (n-Bu, n-butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (i-Bu, i-butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl (n-pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-1-butyl ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-heksyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-heksyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-heksyl ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metyl-2-pentyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1-heptyl, 1-oktyl og lignende.

[0008] Betegnelsen "alkylen" som anvendt her angir en mettet lineær eller forgrenet divalent hydrokarbonrest med én til tolv karbonatomer (C_1 - C_{12}), hvor alkylenresten eventuelt kan være substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet nedenfor. I en annen utførelsesform har en alkylenrest én til åtte karbonatomer (C_1 - C_8) eller en til seks karbonatomer (C_1 - C_6). Eksempler på alkylengrupper omfatter, men er ikke begrenset til, metylen ($-CH_2-$), etylen ($-CH_2CH_2-$), propylen ($-CH_2CH_2CH_2-$) og lignende.

[0009] Betegnelsen "alkenyl" angir en lineær eller forgrenet monovalent hydrokarbonrest med to til åtte karbonatomer (C_2 - C_8) med minst én binding med umetning, dvs. en karbon-karbon, sp^2 dobbeltbinding, hvor alkenylresten eventuelt kan være substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her og omfatter rester som har "cis" og "trans" orientering eller alternativt, "E" og "Z" orientering. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, etylenyl eller vinyl ($-CH=CH_2$), allyl ($-CH_2CH=CH_2$) og lignende.

[0010] Betegnelsen "alkenylen" angir en lineær eller forgrenet divalent hydrokarbonrest med to til åtte karbonatomer (C_2-C_8) med minst én binding med umetning, dvs. en karbon-karbon, sp^2 dobbeltbinding, hvor alkenylresten eventuelt kan være substituert og omfatter rester som har "cis" og "trans" orientering eller alternativt, "E" og "Z" orientering. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, etylenylen eller vinylen ($-CH=CH-$), allyl ($-CH_2CH=CH-$) og lignende.

[0011] Betegnelsen "alkynyl" angir en lineær eller forgrenet monovalent hydrokarbonrest med to til åtte karbonatomer (C_2-C_8) med minst én binding med umetning, dvs. en karbon-karbon, sp trippelbinding, hvor alkynylresten eventuelt kan være substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, etynyl ($-C\equiv CH$), propynyl (propargyl, $-CH_2C\equiv CH$) og lignende.

[0012] Betegnelsen "alkynylen" angir en lineær eller forgrenet divalent hydrokarbonrest med to til åtte karbonatomer (C_2-C_8) med minst én binding med umetning, dvs. en karbon-karbon, sp trippelbinding, hvor alkynylresten kan være valgfri. Eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, etynylen ($-C\equiv C-$), propynylen (propargylen, $-CH_2C\equiv C-$) og lignende.

[0013] Betegnelsene "karbocyklyl", "karbocyklisk ring" og "cykloalkyl" refererer til en monovalent ikke-aromatisk, mettet eller delvis umettet ring som har 3 til 12 karbonatomer (C_3-C_{12}) som en monocyklisk ring eller 7 til 12 karbonatomer som en bicyklisk ring. Bicykliske karbocykliske grupper som har 7 til 12 atomer kan være arrangert, f.eks. som et bicyklo [4.5], [5.5], [5,6] eller [6.6] system og bicykliske karbocykliske grupper som har 9 eller 10 ringatomer kan være arrangert som et bicyklo [5.6] eller [6.6] system eller som brodannede systemer så som bicyklo[2.2.1]heptan, bicyklo[2.2.2]oktan og bicyklo[3.2.2]nonan. Eksempler på monocykliske karbocykliske grupper omfatter, men er ikke begrenset til, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, 1-cyklopent-1-enyl, 1-cyklopent-2-enyl, 1-cyklopent-3-enyl, cykloheksyl, 1-cykloheks-1-enyl, 1-cykloheks-2-enyl, 1-cykloheks-3-enyl, cykloheksadienyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklononyl, cyklodecyl, cycloundecyl, cyclododecyl og lignende.

[0014] "Aryl" betyr en monovalent aromatisk hydrokarbonrest med 6-20 karbonatomer (C_6-C_{20}) avledet ved fjerning av ett hydrogenatom fra et enkel karbonatom i et aromatisk ringsystem. Noen arylgrupper er representert i eksempler på strukturer som "Ar". Aryl omfatter bicykliske rester omfattende en aromatisk ring kondensert til en mettet, delvis

umettet ring eller aromatisk karbocyklisk ring. Typiske arylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, rester avledet fra benzen (fenyl), substituerte benzener, naftalen, antracen, bifenyl, indenyl, indanyl, 1,2-dihydronaftalen, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl og lignende. Arylgrupper er eventuelt substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her.

[0015] "Arylen" betyr en divalent aromatisk hydrokarbonrest med 6-20 karbonatomer (C_6-C_{20}) avledet ved fjerning av to hydrogenatom fra to karbonatomer i et aromatisk ringsystem. Noen arylengrupper er representert i eksempler på strukturer som "Ar". Arylen omfatter bicykliske rester omfattende en aromatisk ring kondensert til en mettet, delvis umettet ring eller aromatisk karbocyklisk ring. Typiske arylengrupper omfatter, men er ikke begrenset til, rester avledet fra benzen (fenylen), substituerte benzener, naftalen, antracen, bifenylen, indenylen, indanylen, 1,2-dihydronaftalen, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl og lignende. Arylengrupper er eventuelt substituert

[0016] Betegnelsene "heterocyklisk gruppe", "heterocyklisk" og "heterocyklisk ring" blir her anvendt om hverandre og refererer til en mettet eller en delvis umettet (dvs. som har én eller flere dobbelt- og/eller trippelbindinger i ringen) karbocyklisk rest med 3 til ca. 20 ringatomer hvor minst ett ringatom er et heteroatom valgt fra nitrogen, oksygen, fosfor og svovel, de gjenværende ringatomer er C, hvor én eller flere ringatomer eventuelt er substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet nedenfor. En heterocyklisk gruppe kan være en monocyklisk gruppe som har 3 til 7 ringelementer (2 til 6 karbonatomer og 1 til 4 heteroatomer valgt fra N, O, P og S) eller en bicyklisk gruppe som har 7 til 10 ringelementer (4 til 9 karbonatomer og 1 til 6 heteroatomer valgt fra N, O, P og S), f.eks.: et bicyklo [4.5], [5.5], [5.6] eller [6.6] system. Heterocykliske grupper er beskrevet i Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), spesielt kapitlene 1, 3, 4, 6, 7 og 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 fram til i dag), spesielt Volumene 13, 14, 16, 19 og 28; og J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterocyklisk" omfatter også rester hvor de heterocykliske grupperer er kondensert med en mettet, delvis umettet ring eller aromatisk karbocyklisk eller heterocyklisk ring. Eksempler på heterocykliske ringer omfatter, men er ikke begrenset til, morfolin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazinyl, piperazin-4-yl-2-on, piperazin-4-yl-3-on, pyrrolidin-1-yl, tiomorfolin-4-yl, S-dioksotiomorfolin-4-yl, azocan-1-yl, azetidin-1-yl, oktahydro-pyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl, [1,4]diazepan-1-yl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranlyl, dihydrofuranlyl, tetrahydrotienyl, tetrahydropyranlyl, dihydropyranlyl, tetrahydrotiopyranlyl, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioksanyl, piperazinyl, homopiperazinyl, azetidinyll, oxetanyll, thietanyll, homopiperidinyll, oxepanyll, thiepanyll,

oksazepinyl, diazepinyl, tiazepinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioksanyl, 1,3-dioksolanyl, pyrazolinyl, ditianyl, ditiolanyl, dihydropyranyl, dihydrotienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinylimidazolinyl, imidazo-lidinyl, 3-azabicyco[3.1.0]heksanyl, 3-azabicyklo[4.1.0]heptanyl, azabicyklo[2.2.2]heksanyl, 3H-indolyl kinolizinyl og N-pyridyl urinstoffer. Spirogrupper er også omfattet innenfor omfanget av denne definisjonen. Eksempler på en heterocyklisk gruppe hvor 2 ringatomer er substituert med okso (=O) grupper er pyrimidinonyl og 1,1-diokso-tiomorfolinyl. De heterocykliske grupper her er eventuelt substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her.

[0017] Betegnelsen "heteroaryl" angir en monovalent aromatisk rest av 5-, 6- eller 7-leddede ringer og omfatter kondenserte ringsystemer (minst én av hvilken er aromatisk) med 5-20 atomer, inneholdende ett eller flere heteroatomer uavhengig valgt fra nitrogen, oksygen og svovel. Eksempler på heteroarylgrupper er pyridinyl (omfattende, f.eks. 2-hydroksypyridinyl), imidazolyl, imidazo-pyridinyl, pyrimidinyl (omfattende, f.eks. 4-hydroksypyrimidinyl), pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, tienyl, isoksazolyl, tiazolyl, oksadiazolyl, oksazolyl, isotiazolyl, pyrrolyl, kinolinyl, isokinolinyl, tetrahydroisokinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl, ftalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oksadiazolyl, triazolyl, tiadiazolyl, tiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzotio-fenyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, kinazolinyl, kinoksalinyl, naftyridinyl og furo-pyridinyl. Heteroarylgrupper eventuelt er substituert uavhengig med én eller flere substituenten beskrevet her.

[0018] Den heterocykliske gruppen eller heteroarylgrupper kan være karbon- (karbon-bundet) eller nitrogen- (nitrogen-bundet) bundet hvor dette er mulig. Eksempelvis og ikke begrensende er karbon bundne heterocykliske grupper eller heteroaryler bundet i stilling 2, 3, 4, 5 eller 6 på en pyridin, stilling 3, 4, 5 eller 6 på en pyridazin, stilling 2, 4, 5 eller 6 på en pyrimidin, stilling 2, 3, 5 eller 6 på en pyrazin, stilling 2, 3, 4 eller 5 på en furan, tetrahydrofuran, tiofuran, tiofen, pyrrol eller tetrahydropyrrole, stilling 2, 4 eller 5 på en oksazol, imidazol eller tiazol, stilling 3, 4 eller 5 på en isoksazol, pyrazol eller isotiazol, stilling 2 eller 3 på en aziridin, stilling 2, 3 eller 4 på en azetidin, stilling 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 på et kinolin eller stilling 1, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 på en isokinolin.

[0019] Eksempelvis og ikke begrensende er nitrogen bundne heterocykliske grupper eller heteroaryler bundet i stilling 1 på en aziridin, azetidin, pyrrol, pyrrolidin, 2-pyrrolin, 3-pyrrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, stilling 2 på en

isoindol eller isoindolin, stilling 4 på en morfolin og stilling 9 på en karbazol eller β -karbolin.

[0020] Betegnelsene "behandle" og "behandling" refererer både til terapeutisk behandling og profylaktisk eller preventative metoder, hvor målet er å forhindre eller forsinke (nedsette) en uønsket fysiologisk forandring eller lidelse, så som utvikling eller spredning av kreft. For formål ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter fordelaktige eller ønskede kliniske resultater, men er ikke begrenset til, lindring av symptomer, reduksjon i omfanget av sykdom, stabilisering (dvs. ikke forverring) av sykdomstilstanden, forsinke eller bremse sykdomsprogresjonen, forbedring eller lindring av sykdomstilstanden og remisjon (partiell eller total), detekterbar eller udetekterbar. "Behandling" kan også bety forlenget overlevelse sammenlignet med forventet overlevelse uten behandling. De med behov for behandling omfatter de allerede som har tilstanden eller lidelsen så vel som de som tenderer til tilstanden eller lidelsen eller de hvor tilstanden eller lidelsen skal forhindres.

[0021] Uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" betyr en mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse som (i) behandler eller forhindrer den spesielle sykdommen, tilstanden eller lidelsen, (ii) svekker, forbedrer eller eliminerer én eller flere symptomer på den spesielle sykdommen, tilstanden eller lidelsen eller (iii) forhindrer eller forsinke begynnelsen av én eller flere symptomer på den spesielle sykdommen, tilstanden eller lidelsen beskrevet her. I tilfellet av kreft kan den terapeutisk effektive mengden av medikamentet redusere antallet kreftceller; redusere tumorstørrelsen; hemme (dvs. forsinke i noen grad og fortrinnsvis stoppe) kreftcelleinfiltrering til perifere organer; hemme (dvs. forsinke i noen grad og fortrinnsvis stoppe) tumormetastase; hemme, i noen grad, tumorvekst; og/eller lindre i noen grad én eller flere av symptomene forbundet med kreften. I den grad medikamentet kan forhindre vekst og/eller drepe eksisterende kreftceller, kan dette være cytostatisk og/eller cytotoxisk. For kreftterapi kan effektivitet måles, f.eks. ved vurdering av tidsforløpet sykdomsprogresjon (TTP) og/eller bestemmelse av responshastigheten (RR).

[0022] Betegnelsen "kreft" angir eller beskriver de fysiologiske tilstander hos pattedyr som typisk er karakterisert ved uregulert cellevekst. En "tumor" omfatter én eller flere cancerøse celler. Eksempler på kreft omfatter, men er ikke begrenset til, karsinom, lymfom, blastoma, sarkom og leukemi eller lymfoide ondartede sykdommer. Mer spesielle eksempler på slik kreft omfatter platecelle kreft (f.eks. epitelial platecellekreft), lungekreft omfattende små- celle lungekreft, ikke-småcellet lungekreft ("NSCLC"), adenokarsinom i lungene og plate-karsinom i lungene, bukhinnekreft, hepatocellulær kreft,

gastrisk eller magekreft omfattende gastrointestinal kreft, pankreatisk kreft, glioblastoma, cervical kreft, eggstokk- kreft, leverkreft, blærekreft, hepatom, brystkreft, kolonkreft, rektal kreft, kolorektal kreft, endometrial eller uterin karsinom, spyttkjertel karsinom, nyre eller nyrerelatert kreft, prostatakreft, vulval kreft, thyroid kreft, hepatisk karsinom, analt karsinom, penilt karsinom, så vel som hode- og hals-kreft.

[0023] Et "kjemoterapeutisk middel" er en kjemisk forbindelse anvendelige ved behandling av kreft, uansett virkningsmekanisme. Klasser av kjemoterapeutiske midler omfatter, men er ikke begrenset til: alkyerende midler, antimetabolitter, spindelgift plantealkaloider, cytoksiske/antitumor-antibiotika, topoisomerase-inhibitorer, antistoffer, fotosensitiserende midler og kinaseinhibitorer. Kjemoterapeutiske midler omfatter forbindelser anvendt i "målrettet terapi" og konvensjonell kjemoterapi. Eksempler på kjemoterapeutiske midler omfatter: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluoruracil, 5-fluoruracil, CAS nr. 51-21-8), gemcitabin (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS nr. 391210-10-9, Pfizer), cisplatin (cis-diamin, diklorplatina(II), CAS nr. 15663-27-1), karboplatin (CAS nr. 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomid (4-metyl-5-okso-2,3,4,6,8-pentazabicyklo [4.3.0] nona-2,7,9-trien- 9-karboksamid, CAS nr. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifen ((Z)-2-[4-(1,2-difenylbut-1-enyl)fenoksy]-N,N-dimetyletanamin, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) og doxorubicin (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD og rapamycin.

[0024] Flere eksempler på kjemoterapeutiske midler omfatter: oksaliplatin (ELOKSATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sutent (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), imatinib mesylat (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (Mek inhibitor, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (Mek inhibitor, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (PI3K inhibitor, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (PI3K inhibitor, Novartis), XL-147 (PI3K inhibitor, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorin (folinic syre), rapamycin (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, GlaxoSmithKline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (Cremophor-free), albumin-konstruerte nanopartikkelformuleringer av paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), chloranmbucil, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib

(GlaxoSmithKlin), canfosfamid (TELCYTA®, Telik), tiotepa og cyklofosfamid (CYTOKSAN®, NEOSAR®); alkylsulfonater så som busulfan, improsulfan og piposulfan; aziridines så som benzodopa, karboquon, meturedopa og uredopa; etyleniminer og metylamelaminer omfattende altretamin, trietylenmelamin, trietylenfosforamid, trietylentiofosforamid og trimetylomelamin; acetogener (spesielt bullatacin og bullatacinon); et camptothecin (omfattende den syntetiske analogen topotecan); bryostatins; callistatin; CC-1065 (omfattende dens adozelesin, carzelesin og bizelesin syntetiske analoger); cryptophyciner (spesielt cryptophycin 1 og cryptophycin 8); dolastatin; duocarmycin (omfattende de syntetiske analoger, KW-2189 og CB1-TM1); eleutherobin; pancratistatin; et sarcodictyin; spongistatin; nitrogensenneper så som chlorambucil, chlornaphazin, klorfosfamid, estramustin, ifosfamid, mechlorethamin, mechlorethaminoksidhydroklorid, melphalan, novembichin, fenesterin, prednimustin, trofosfamid, uracil sennep; nitrosourinstoffer så som carmustin, klorzotocin, fotemustin, lomustin, nimustin og ranimnustin; antibiotika så som enediyne antibiotikaene (f.eks. calicheamicin, calicheamicin gammaI, calicheamicin omegaI1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dynemicin, dynemicin A; bisfosfonater, så som clodronat; en esperamicin; så vel som neocarzinostatin kromofor og relaterte chromoprotein enediyne antibiotiske midler chromoforer), aclacinomysiner, actinomycin, authramycin, azaserin, bleomyciner, cactinomycin, carabycin, carminomycin, carzinophilin, chromomycinier, dactinomycin, daunorubicin, detorubicin, 6-diazo-5-okso-L-norleucin, morfolino-doxorubicin, cyanomorfo-lino-doxorubicin, 2-pyrrolino-doxorubicin og deoksydoksorubicin), epirubicin, esorubicin, idarubicin, nemorubicin, marcellomycin, mitomyciner så som mitomycin C, mykofenolsyre, nogalamycin, olivomyciner, peplomycin, porfiromycin, puromycin, quelamycin, rodorubicin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubicin; anti-metabolitter så som metotrexat og 5-fluoruracil (5-FU); folinsyreanaloger så som denopterin, metotrexat, pteropterin, trimetrexat; purinanaloger så som fludarabin, 6-merkaptopurin, tiamiprin, tioguanin; pyrimidinanaloger så som ancitabin, azacitidin, 6-azauridin, carmofur, cytarabin, dideoksyuridin, doxifluridin, enocitabin, floxuridin; androgener så som calusteron, dromostanolonpropionat, epitiostanol, mepitiostan, testolakton; anti-adrenaler så som aminoglutethimid, mitotan, trilostan; folinsyresupplerere så som frolinsyre; aceglaton; aldofosfamidglykosid; aminolevulinsyre; eniluracil; amsacrin; bestrabucil; bisantren; edatraxat; defofamin; demecolcin; diaziquon; elfornithin; elliptiniumacetat; en epothilon; etoglucid; galliumnitrat; hydroksyurea; lentinan; lonidainin; maytansinoider så som maytansin og ansamitociner; mitoguazon; mitoksantron; mopidanmol; nitraerin; pentostatin; fenamet; pirarubicin; losoksantron; podophyllinsyre; 2-etylhydrazid; prokarbazin; PSK® polysakkaridkompleks (JHS Natural Products, Eugen, OR); razoksan; rhizoxin; sizofiran; spirogermanium; tenuazonisyre;

triaziquon; 2,2',2"-triklortrietylamin; trichothecener (spesielt T-2 toksin, verracurin A, roridin A og anguidin); uretan; vindesin; dakarbazin; mannomustin; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacytosin; arabinosid ("Ara-C"); cyklofosfamid; tiotepa; 6-tioguanin; merkaptopurin; metotrexat; platinaanaloger så som cisplatin og karboplatin; vinblastin; etoposid (VP-16); ifosfamid; mitoksantron; vincristin; vinorelbin (NAVELBINE®); novantron; teniposid; edatrexat; daunomycin; aminopterin; capecitabin (XELODA®, Roche); ibandronat; CPT-11; topoisomerase-inhibitor RFS 2000; difluormetylnithin (DMFO); retinoider så som retinsyre; og farmasøytisk akseptable salter, syrer og derivater av hvilken som helst av de ovenfor nevnte.

[0025] Også omfattet i definisjonen av "kjemoterapeutisk middel" er: (i) anti-hormonelle midler som virker ved å regulere eller hemme hormonvirkning på tumorer så som anti-østrogener og selektive østrogenreseptor-modulatorer (SERMer), omfattende, f.eks. tamoxifen (omfattende NOLVADEX®; tamoxifencitrat), raloxifen, droloxifen, 4-hydroksytamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY117018, onapriston og FARESTON® (toremifincitrat); (ii) aromataseinhibitorer som hemmer enzymet aromatase, som regulerer østrogenproduksjon i binyrekjertlene, så som, f.eks. 4(5)-imidazoler, aminoglutethimid, MEGASE® (megestrolacetat), AROMASIN® (exemestan; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) og ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-androgener så som flutamid, nilutamid, bicalutamid, leuprolid og goserelin; så vel som troksacitabin (en 1,3-dioksolan nukleosid cytosinanalogue); (iv) proteinkinaseinhibitorer så som MEK inhibitorer (WO 2007/044515); (v) lipidkinaseinhibitorer; (vi) antisens oligonukleotider, spesielt de som hemmer ekspresjon av gener i signaleringsbaner implisert i avvikende celleproliferasjon, f.eks. PKC-alfa, Raf og H-Ras, så som oblimersen (GENA SENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozymmer så som VEGF ekspresjonsinhibitorer (f.eks. ANGIOZYME®) og HER2 ekspresjonsinhibitorer; (viii) vaksiner så som genterapivaksiner, f.eks. ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® og VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; topoisomerase 1 inhibitorer så som LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) anti-angiogenemidler så som bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); og farmasøytisk akseptable salter, syrer og derivater av hvilken som helst av de ovenfor nevnte.

[0026] Også omfattet i definisjonen av "kjemoterapeutiske middel" er terapeutiske antistoffer så som alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclon); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa) og antistoffet medikament konjugatet, gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG®, Wyeth).

[0027] Humaniserte monoklonale antistoffer med terapeutisk potensiale som kjemoterapeutiske midler i kombinasjon med PI3K inhibitorer ifølge oppfinnelsen omfatter: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansin, cantuzumab mertansin, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucusituzumab, umavizumab, urtoksazumab og visilizumab.

[0028] En "metabolitt" er et produkt produsert gjennom metabolisme i kroppen til en spesifisert forbindelse eller salt derav. Metabolitter av en forbindelse kan identifiseres ved anvendelse av rutinemessige teknikker kjent på området og deres aktiviteter bestemmes ved anvendelse av tester så som de beskrevet her. Slike produkter kan oppstå f.eks. ved oksidasjonen, reduksjon, hydrolyse, amidering, deamidering, forestring, deesterifisering, enzymatisk spaltning og lignende, av den administrerte forbindelsen. Følgelig omfatter oppfinnelsen metabolitter av forbindelser ifølge oppfinnelsen, omfattende forbindelser produsert gjennom en fremgangsmåte omfattende å kontakte en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse med et pattedyr over et tilstrekkelig tidsrom, hvilket gir et metabolsk produkt derav.

[0029] Betegnelsen "pakningsvedlegg" blir anvendt for å referere til instruksjoner rutinemessig omfattet i kommersiell pakninger av terapeutiske produkter som inneholder informasjon om indikasjoner, anvendelse, dose, administrering, kontradiksjoner og/eller advarsler angående anvendelse av slike terapeutisk produkter.

[0030] Betegnelsen "chiral" angir molekyler som har egenskapen ikke å være superimposable på sin speilbildepartner, mens betegnelsen "achiral" angir molekyler som er superimposable på sin speilbildepartner.

[0031] Betegnelsen "stereoisomerer" angir forbindelser som har identisk kjemisk

sammensetning, men avviker med hensyn til arrangementet av atomene eller grupper i rommet.

[0032] "Diastereomer" angir en stereoisomer med to eller flere sentere med chiralitet og hvis molekylerne ikke er speilbilder av hverandre. Diastereomerene har forskjellige fysiske egenskaper, f.eks. smeltepunkt, kokepunkt, spektral egenskaper og reaktivitet. Blandinger av diastereomerer kan separeres under høy oppløsende analytiske prosedyrer så som elektroforese og kromatografi. "Enantiomerer" refererer til to stereoisomerer av en forbindelse som er ikke-superimposable speilbilder av hverandre.

[0033] Stereokjemiske definisjoner og konvensjoner anvendt her følger generelt S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; og Eliel, E. og Wilen, S., " Stereochemistry of Organic Compounds ", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan inneholde asymmetriske eller chirale sentere og derfor eksistere i forskjellig stereoisomere former. Det er ment at alle stereoisomere former av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, omfattende men ikke begrenset til diastereomerene, enantiomerer og atropisomerer, så vel som blandinger derav så som racemiske blandinger, utgjør deler av foreliggende oppfinnelse. Mange organiske forbindelser eksisterer i optisk aktive former, dvs. de har evnen til å rotere planet av plan-polarisert lys. For å beskrive en optisk aktiv forbindelse anvendt prefiksene D og L eller *R* og *S*, og betyr den absolutte konfigurasjon av molekylet om deres chirale senter(e). Prefiksene d og l eller (+) og (-) anvendes for å definere fortegnet til rotasjonen av plan-polarisert lys av forbindelsen med (-) eller l som betyr at forbindelsen er venstredreie. En forbindelse med prefiks (+) eller d er høyredreie. For en gitt kjemisk struktur er disse stereoisomerer identiske bortsett fra at de er speilbilder av hverandre. En spesifikk stereoisomer kan også refereres til som en enantiomer og en blanding av slike isomerer er ofte betegnet en enantiomer blanding. En 50:50 blanding av enantiomerer er referert til som en racemisk blanding eller et racemat, som kan forekomme hvor det ikke er noen stereoseleksjon eller stereospesifisitet i en kjemisk reaksjon eller prosess. Betegnelsene "racemisk blanding" og "racemat" refererer til en ekvimolar blanding av to enantiomere specier uten optisk aktivitet.

[0034] Betegnelsen "tautomer" eller "tautomer form" angir strukturelle isomerer med ulike energier som er inter-konverterbare via en lavenergibarriere. For eksempel omfatter protontautomere (også kjent som prototropiske tautomerer) interomdannelse via migrering av et proton, så som keto-enol og imin-enamin isomerisering. Valenstautomerer omfatter interomdannelse ved reorganisering av noen av de bundne elektronene.

[0035] Uttrykket "farmasøytisk akseptabelt salt" som anvendt her, angir farmasøytisk akseptable organisk eller uorganiske salter av en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Eksempler på salter omfatter, men er ikke begrenset, til sulfat, citrat, acetat, oksalat, klorid, bromid, jodid, nitrat, bisulfat, fosfat, syre fosfat, isonikotinat, laktat, salicylat, syrecitrat, tartrat, oleat, tannat, pantotenat, bitartrat, askorbat, succinat, maleat, gentisinat, fumarat, glukonat, glucuronat, saccharat, formiat, benzoat, glutamat, metansulfonat "mesylat", etansulfonat, benzensulfonat, *p*-toluensulfonat og pamoat (dvs. 1,1'-metylen-bis(2-hydroksy-3-naftoat)) salter. Et farmasøytisk akseptabelt salt kan involvere inklusjonen av et annet molekyl så som et acetation, et succination eller andre motioner. Motionet kan være hvilken som helst organisk eller uorganisk gruppe som stabiliserer ladningen på stamforbindelsen. Videre kan et farmasøytisk akseptabelt salt ha mer enn ett ladet atom i sin struktur. Tilfeller hvor multiple ladede atomer er del av de farmasøytisk akseptable salter kan ha multiple motioner. Således kan et farmasøytisk akseptabelt salt ha én eller flere ladede atomer og/eller én eller flere motioner.

[0036] Hvis forbindelsen ifølge oppfinnelsen er en base kan de ønskede farmasøytisk akseptable salt fremstilles ved hvilken som helst egnet metode tilgjengelig på området, f.eks. behandling av den frie basen med en uorganisk syre, så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, salpetersyre, metansulfonsyre, fosforsyre og lignende eller med en organisk syre, så som eddiksyre, trifluoreddiksyre, maleinsyre, ravsyre, mandelsyre, fumarsyre, malonsyre, pyrodruesyre, oksalsyre, glykolsyre, salicylsyre, en pyranosidylsyre, så som glucuronsyre eller galakturonsyre syre, en alfa hydroksysyre, så som sitronsyre eller vinsyre, en aminosyre, så som asparaginsyre eller glutaminsyre, en aromatisk syre, så som benzosyre eller kanelsyre, en sulfonsyre, så som *p*-toluensulfonsyre eller etansulfonsyre eller lignende.

[0037] Hvis forbindelsen ifølge oppfinnelsen er en syre kan de ønskede farmasøytisk akseptable salt fremstilles ved hvilken som helst egnet metode, f.eks. behandling av den frie syren med en uorganisk eller organisk base, så som et amin (primær, sekundær eller tertiær), et alkalimetallhydroksid eller jordalkalimetallhydroksid eller lignende. Illustrative eksempler på egnede salter omfatter, men er ikke begrenset til, organiske salter avledet fra aminosyrer, så som glycin og arginin, ammoniakk, primære, sekundære og tertiære aminer og cykliske aminer, så som piperidin, morfolin og piperazin og uorganiske salter avledet fra natrium, kalsium, kalium, magnesium, mangan, jern, kobber, sink, aluminium og litium.

[0038] Uttrykket "farmasøytisk akseptable" indikerer at substansen eller preparat må

være kompatibel kjemisk og/eller toksikologisk, med de øvrige bestanddeler omfattende en formulering og/eller pattedyret som behandles med dette.

[0039] Et "solvat" angir en assosiering eller kompleks med én eller flere løsningsmiddel molekyler og en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Eksempler på løsningsmidler som danner solvater omfatter, men er ikke begrenset til vann, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etylacetat, eddiksyre og etanolamin.

[0040] Betegnelsene "forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse" og "forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse" og "forbindelser med formel I" omfatter forbindelser med formel I og stereoisomerer, geometriske isomerer, tautomerer, solvater, metabolitter og farmasøytisk akseptable salter og prodroger derav.

[0041] Hvilken som helst formel eller struktur gitt her, omfattende Forbindelser med formel I, er også ment å representere hydrater, solvater og polymorfer av slike forbindelser og blandinger derav.

[0042] Hvilken som helst formel eller struktur gitt her, omfattende Forbindelser med formel I, er også ment å representere umerkede former så vel som isotopisk merkede former av forbindelsene. Isotopisk merkede forbindelser har strukturer vist ved formlene gitt her bortsett fra at én eller flere atomer er erstattet med et atom som har en valgt atommasse eller massetall. Eksempler på isotoper som kan innføres i forbindelser ifølge oppfinnelsen omfatter isotoper av hydrogen, karbon, nitrogen, oksygen, fosfor fluor og klor, så som, men ikke begrenset til 2H (deuterium, D), 3H (tritium), 11C , 13C , 14C , 15N , 18F , 31P , 32P , 35S , 36Cl og 125I . Forskjellige isotopisk merkede forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er f.eks. de som inneholder radioaktive isotoper så som 3H , 13C og 14C . Slike isotopisk merkede forbindelser kan være anvendelige i metabolske undersøkelser, reaksjonskinetiske undersøkelser, deteksjons- eller avbildningsteknikker, så som positron emisjonstomografi (PET) eller enkel-foton emisjonsberegningstomografi (SPECT) omfattende medikament eller substratvev distribusjonsforsøk eller ved radioaktiv behandling av pasienter. Deuteriummerkede eller substituerte terapeutiske forbindelser ifølge oppfinnelsen kan ha forbedret DMPK (medikamentmetabolisme og farmakokinetikk) egenskaper, relatert til fordeling, metabolisme og utskilling (ADME). Substitusjon med tyngre isotoper så som deuterium kan gi visse terapeutiske fordeler som er et resultat av bedre metabolsk stabilitet, f.eks. øket in vivo halveringstid eller reduserte dosekrav. En 18F merket forbindelse kan være anvendelige for PET eller SPECT undersøkelser. Isotopisk merkede forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse og prodroger derav kan generelt fremstilles ved å utøve metodene beskrevet i skjemaene

eller i eksemplene og preparater beskrevet nedenfor ved å erstattet med en lett tilgjengelig isotopisk merket reagent. Videre kan erstatning med tyngre isotoper, spesielt deuterium (dvs. $2H$ eller D) gi visse terapeutiske fordeler som er et resultat av større metabolsk stabilitet, f.eks. øket in vivo halveringstid eller reduserte dosekrav eller en forbedring i terapeutisk indeks. Det vil forstås at deuterium i denne sammenheng er betraktet som en substituent i forbindelsen med formel (I). Konsentrasjonen av en slik tyngre isotop, spesifikt deuterium, kan defineres ved en isotopisk anrikning faktor. I forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse representerer hvilket som helst atom ikke spesifikt betegnet som en spesiell isotop hvilken som helst stabil isotop av dette atomet. Hvis ikke annet er angitt er det ment at når en stilling er betegnet spesifikt som "H" eller "hydrogen", forstått å ha hydrogen i dens naturlig forekommende isotopiske preparat. Følgelig, i forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse betyr det at hvilket som helst atom spesifikt betegnet som et deuterium (D) representerer deuterium.

BENZOKSAZEPINFORBINDELSER

[0043] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor Z^1 er CR^1 ; Z^2 er CR^2 ; Z^3 er CR^3 ; og Z^4 er CR^4 .

[0044] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor Z^1 er N; Z^2 er CR^2 ; Z^3 er CR^3 ; og Z^4 er CR^4 .

[0045] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor Z^1 er CR^1 ; Z^2 er N; Z^3 er CR^3 ; og Z^4 er CR^4 .

[0046] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor Z^1 er CR^1 ; Z^2 er CR^2 ; Z^3 er N; og Z^4 er CR^4 .

[0047] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor Z^1 er CR^1 ; Z^2 er CR^2 ; Z^3 er CR^3 ; og Z^4 er N.

[0048] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I er de hvor B er en struktur med formel (a).

[0049] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I er de hvor B er en struktur med formel (b).

[0050] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I er de hvor B er en struktur med formel (c).

[0051] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I er de hvor B er en struktur med formel (d).

[0052] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I er de hvor B er en struktur med formel (e).

[0053] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor Z^1 er CR^1 ; Z^2 er CR^2 ; Z^3 er CR^3 ; og Z^4 er CR^4 og B er en struktur med formel (a), (b), (d), (e), (f) eller (g).

[0054] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor Z^1 er CR^1 ; Z^2 er CR^2 ; Z^3 er CR^3 ; og Z^4 er CR^4 og B er en struktur med formel (a), (b), (d) eller (g).

[0055] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor Z^1 er CR^1 ; Z^2 er CR^2 ; Z^3 er CR^3 ; og Z^4 er CR^4 og B er en struktur med formel (a) eller (d).

[0056] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor A er $-C(=O)NR^5R^6$.

[0057] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor R^5 er CH_3 .

[0058] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor R^6 er fenyl substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, morfolin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazinyl, piperazin-4-yl-2-on, piperazin-4-yl-3-on, pyrrolidin-1-yl, tiomorfolin-4-yl, S-di-oksotiomorfolin-4-yl, $-C\equiv CR^{13}$ og $-CH=CHR^{13}$.

[0059] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor R^5 og R^6 sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner morfolin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazinyl, piperazin-4-yl-2-on, piperazin-4-yl-3-on, pyrrolidin-1-yl,

tiomorfolin-4-yl, S-dioksotio-morfolin-4-yl, azocan-1-yl, azetidin-1-yl, oktahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl, [1,4]diazepan-1-yl eller indoliny.

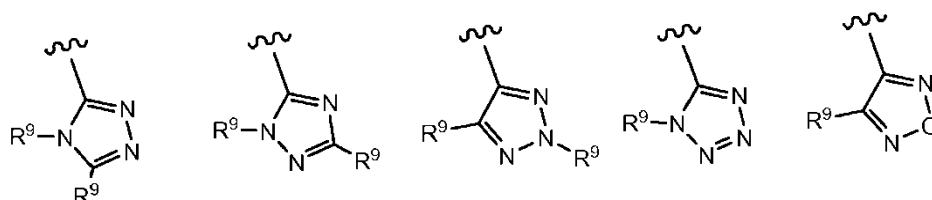
[0060] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor A er $-C(=O)NR^5R^6$ hvor R^5 er CH_3 og R^6 er fenyl substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, morfolin-4-yl, piperidin-1-yl, piperaziny, piperazin-4-yl-2-on, piperazin-4-yl-3-on, pyrrolidin-1-yl, tiomorfolin-4-yl, S-dioksotiomorfolin-4-yl, $-C\equiv CR^{13}$ og $-CH=CHR^{13}$.

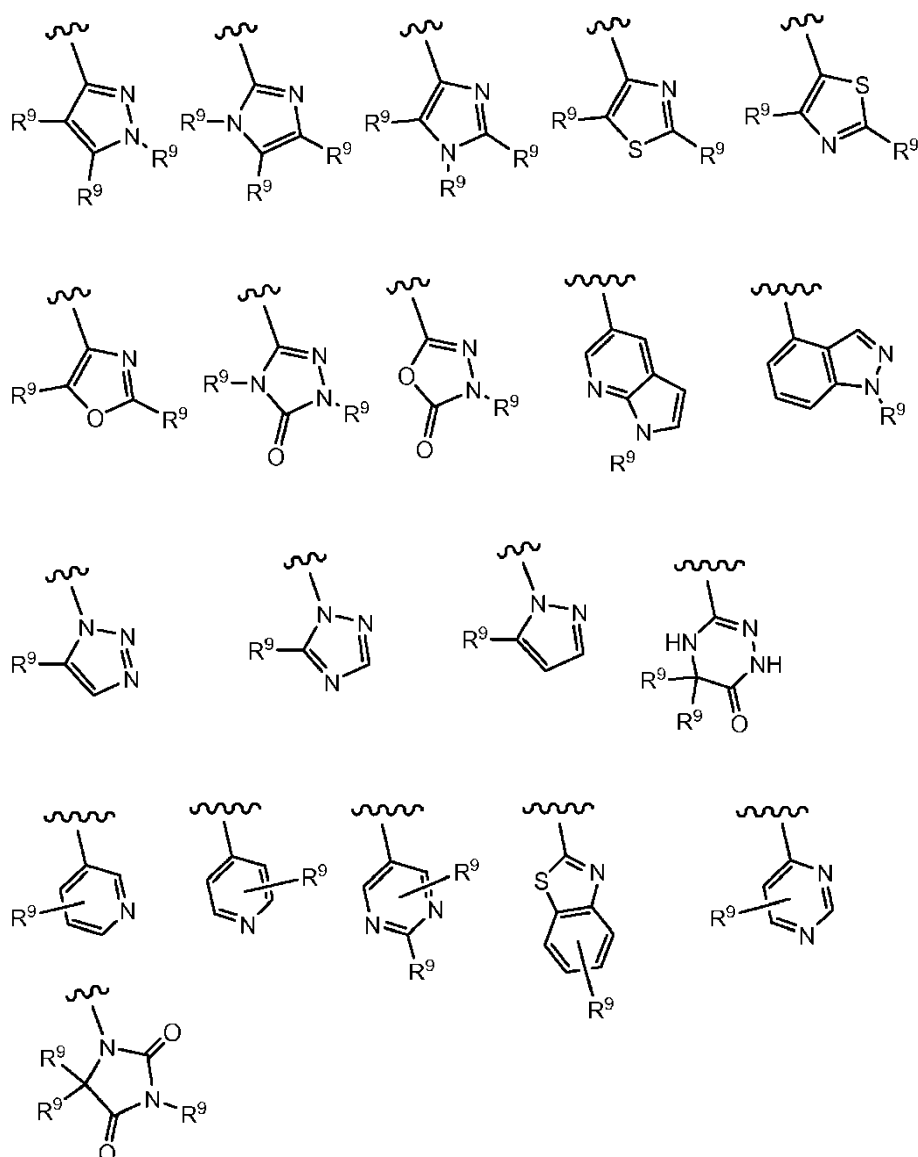
[0061] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor A er $-C(=O)NR^5R^6$ hvor R^5 er CH_3 og R^6 er fenyl substituert med én eller flere F.

[0062] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor A er C_2 - C_{20} hetero-cyklil eller C_1 - C_{20} heteroaryl substituert med $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, 1-metylpiperid-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, 4-morfoliny, (4-metylpiperazin-yl)karboksamid, $-CH_2(1H-1,2,4\text{-triazol-5-yl})$, syklopropyl, syklopropylmetyl eller syklobutyl.

[0063] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor A er a C_1 - C_{20} heteroaryl valgt fra pyridyl, isoksazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, tiazolyl, pyridaziny, pyrimidiny, pyraziny, oksazolyl, oksadiazolyl, 1,3,4-oksadiazol-2(3H)-on, furanyl, tienyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-triazol-5(4H)-on, 4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6(1H)-on, tetrazolyl, pyrrolo[2,3-b]pyridiny, indazolyl, 3,4-dihydrokinoliny og benzo[d]tiazol.

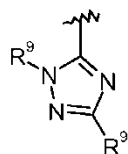
[0064] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor A er valgt fra strukturene:





hvor R⁹ uafhængig er valgt fra H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CH(CH₃)CH₂OCH₃, -CN, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -C(=O)CH₃, -CH₂C(=O)NHCH₃, -C(=O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OH, -OCH₃, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, cyklopropyl, cyklopropylmetyl, 1-metylpiperid-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, 4-morfolinyl, morfolin-4-yl-etyl, benzyl og fenyl, hvor benzyl og fenyl eventuelt er substitueret med én eller flere grupper valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -CN, -CH₂NH₂, -CH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)NHCH₃, -CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -NH₂, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, 1-metylpiperid-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl og 4-morfolinyl; og hvor den bølgede linje indikerer bindingspunktet.

[0065] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor A er en gruppe med formel (i):

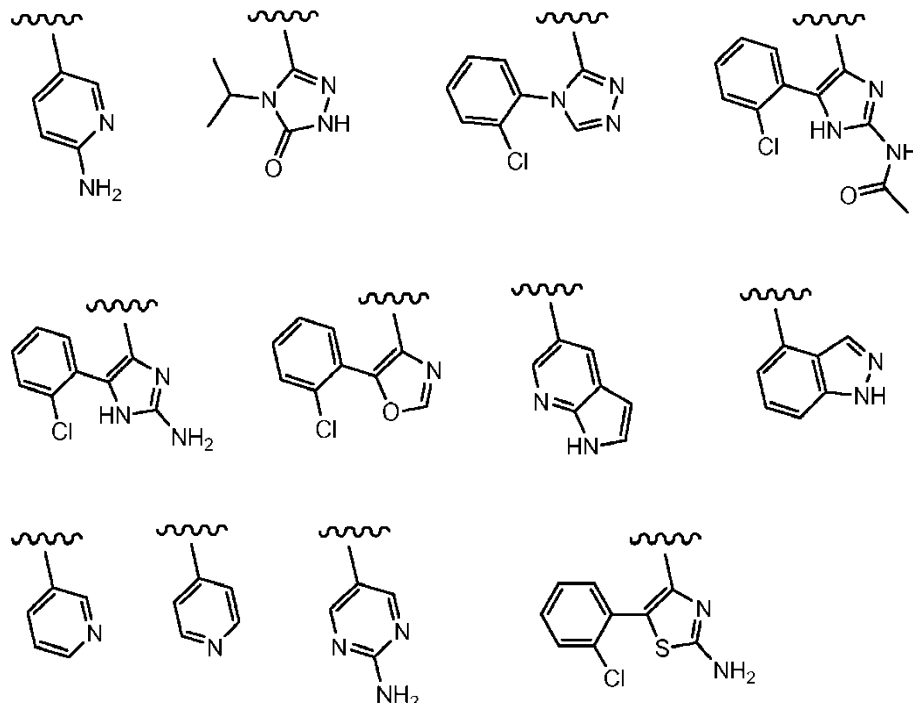


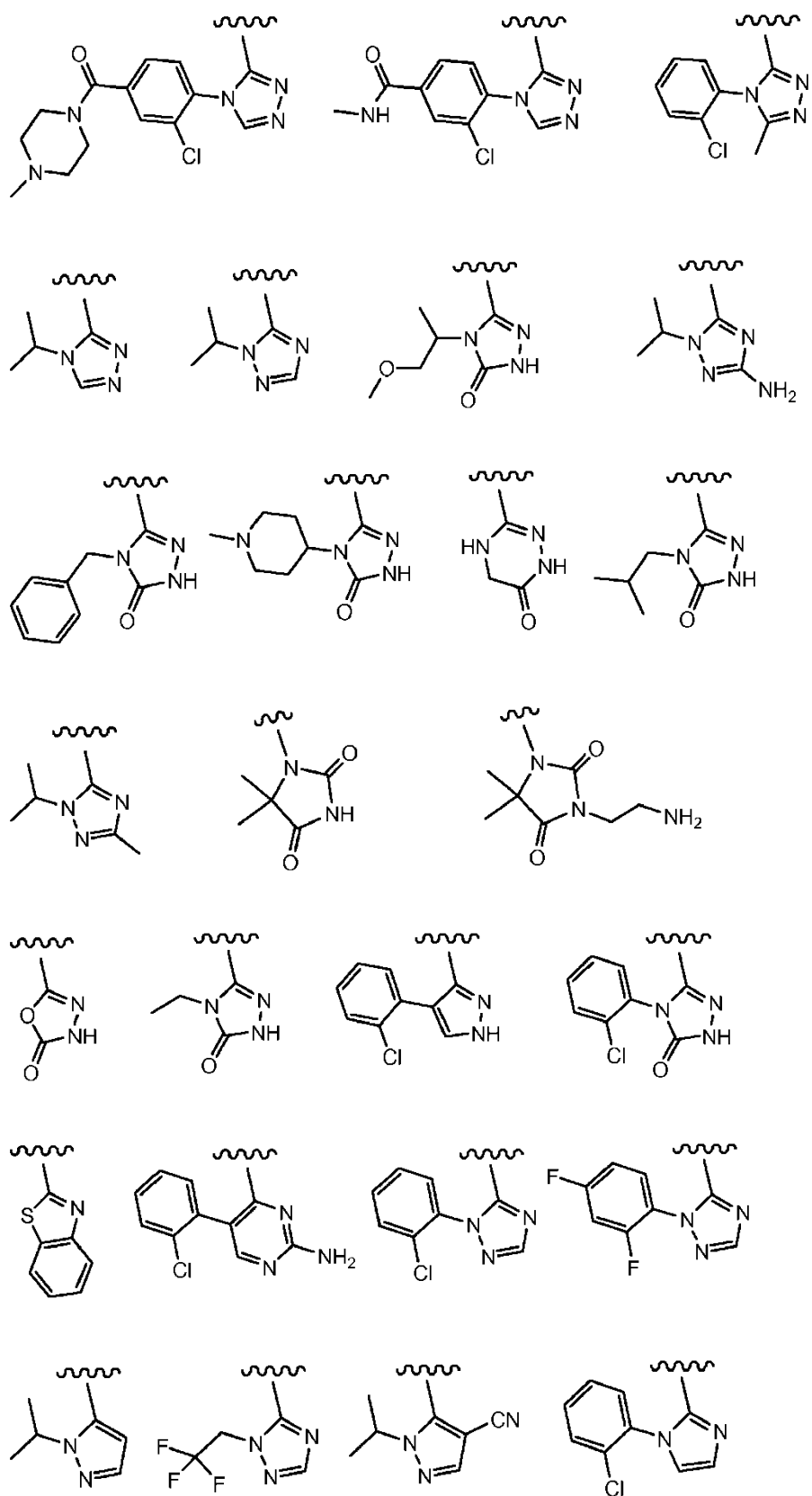
(i)

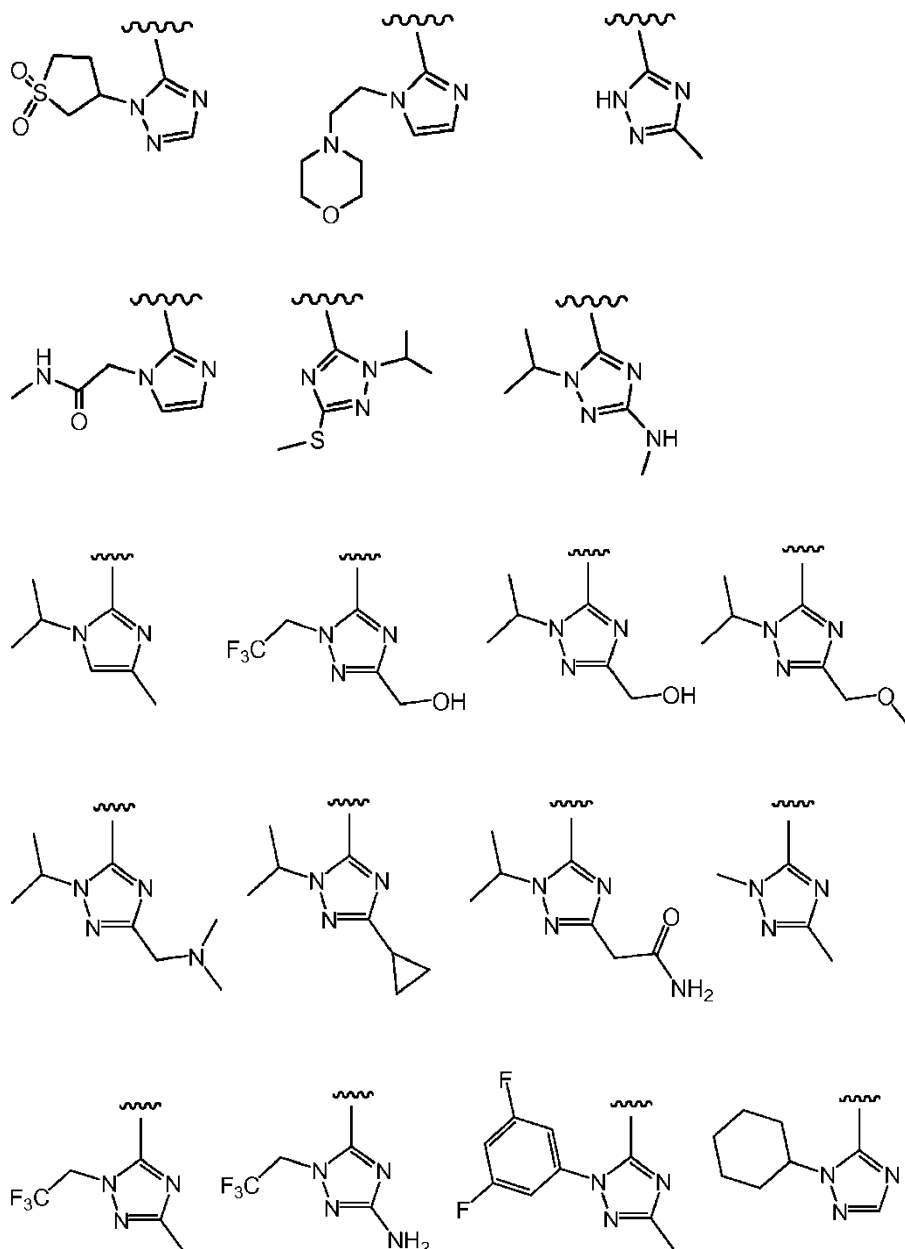
hvor R^9 uafhængig er valgt fra H, F, Cl, Br, I, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, cyklopropyl, cyklopropylmetyl, 1-metylpiperid-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, 4-morfolinyl, morfolin-4-yl-etyl, benzyl og fenyl, hvor benzyl og fenyl eventuelt er substitueret med én eller flere grupper valgt fra F, Cl, Br, I, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, 1-metylpiperid-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl og 4-morfolinyl; og hvor den bølgede linje indikerer bindingspunktet.

[0066] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor A er en gruppe med formel (i) hvor R^9 uafhængig er valgt fra $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$ og fenyl, hvor fenyl eventuelt er substitueret med én eller flere grupper valgt fra F og Cl.

[0067] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor A er valgt fra strukturene:

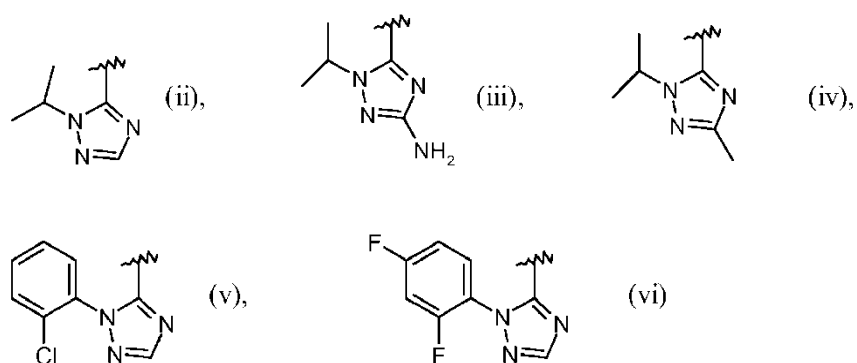






hvor den bølgede linje indikerer bindingspunktet.

[0068] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor A er en gruppe med formel (ii), (iii), (iv), (v) eller (vi):



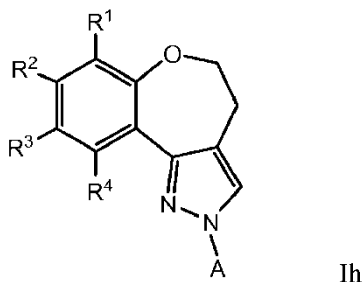
[0069] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor A er en gruppe med formel (ii) eller (vi).

[0070] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor Z^1 er CR^1 ; Z^2 er CR^2 ; Z^3 er CR^3 ; og Z^4 er CR^4 ; B er en struktur med formel (a) eller (d) og A er en gruppe med formel (ii) eller (vi).

[0071] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor Z^1 er CR^1 ; Z^2 er CR^2 ; Z^3 er CR^3 ; og Z^4 er CR^4 ; B er en struktur med formel (a) og A er en gruppe med formel (vi).

[0072] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter de hvor Z^1 er CR^1 ; Z^2 er CR^2 ; Z^3 er CR^3 ; og Z^4 er CR^4 ; B er en struktur med formel (d) og A er en gruppe med formel (vi).

[0073] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter Formel Ih forbindelser:

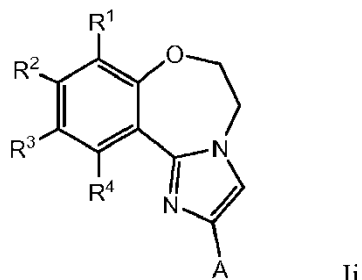


hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 og A har betydningene som definert for forbindelser med formel I ovenfor.

[0074] Eksempler på utførelsesformer med formel Ih forbindelser omfatter de hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 uavhengig er valgt fra H, Br, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, C_2 - C_{20} heterocyklyl eller $-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, hvor alkyl eventuelt er substituert med $-S(O)_2R^{10}$; A er valgt fra C_1 - C_{20} heteroaryl hvor heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere $-(C_6-C_{20} \text{ aryl})$; hvor aryl eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F og Cl; og R^{10} og R^{11} uavhengig er valgt fra hydrogen og C_1 - C_{12} alkyl.

[0075] Eksempler på utførelsesformer med formel Ih forbindelser omfatter de hvor R^1 er hydrogen, R^2 er hydrogen, Br, $-C(O)NH_2$ eller 1-(2-metansulfonyl-etyl)-azetidin-3-yl, R^3 er hydrogen eller piperidin-4-yl, R^4 er hydrogen og A er 2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl eller 2-klorfenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl.

[0076] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter Formel Ii forbindelser:



hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 og A har betydningene som definert ovenfor for Forbindelser med formel I. Eksempler på utførelsesformer med formel Ii forbindelser er de hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 uavhengig er valgt fra H, F, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, $-(C_1-C_{20} \text{ heteroaryl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$, hvor alkyl eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra $-NR^{10}R^{11}$, okso og $-OR^{10}$; A er C_1-C_{20} heteroaryl hvor heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra $-NR^{10}R^{11}$, $C_1-C_{12} \text{ alkyl}$ og $C_6-C_{20} \text{ aryl}$; hvor aryl eventuelt er substituert med én eller flere Cl; og R^{10} og R^{11} uavhengig er valgt fra H og $C_1-C_{12} \text{ alkyl}$.

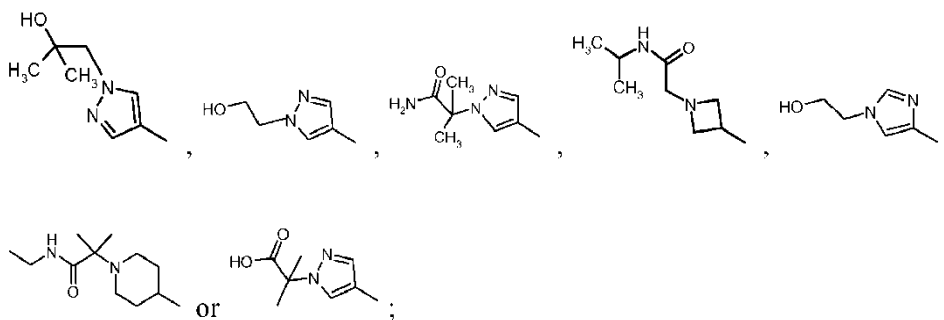
[0077] Eksempler på utførelsesformer med formel Ii forbindelser er de hvor

R^1

er hydrogen;

R^2

er hydrogen, F eller en gruppe med formel



R^3

er hydrogen eller $-C(O)NH_2$;

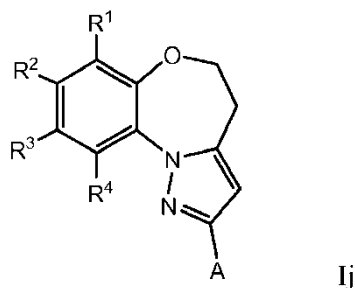
R^4

er hydrogen og

A

er 1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-5-yl, 1-isopropyl-3-metyl-1H-[1,2,4]triazol-5-yl, 1-isopropyl-3-amino-1H-[1,2,4]triazol-5-yl eller 1-(2-klorfenyl-1H-[1,2,4]triazol-5-yl).

[0078] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter Formel Ij forbindelser:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og A har betydningene som beskrevet ovenfor for forbindelser med formel I.

[0079] Eksempler på utførelsesformer med formel Ij forbindelser er de hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 uavhengig er valgt fra H og $-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})$; hvor heterocyklyl eventuelt er substituert med én eller flere $-OR^{10}$; A er valgt fra $-C(=O)NR^5R^6$ og C_1-C_{20} heteroaryl hvor heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere C_1-C_{12} alkyl; R^5 er C_1-C_{12} alkyl; R^6 er C_6-C_{20} aryl, eventuelt substituert med én eller flere F; og R^{10} er H.

[0080] Eksempler på utførelsesformer med formel Ij forbindelser er de hvor R^1

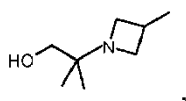
er hydrogen,

R^2

er hydrogen,

R^3

er hydrogen eller en gruppe med formel

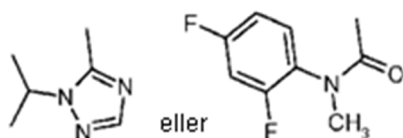


R^4

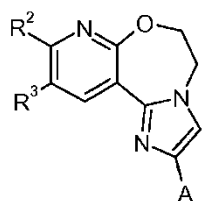
er hydrogen og

A

er en gruppe med formel

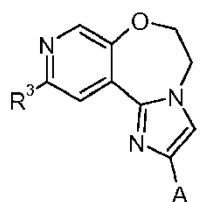


[0081] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter Formel Ik forbindelser:



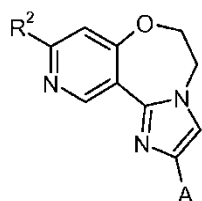
(Ik)

[0082] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter Formel Im forbindelser:



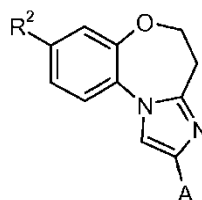
(Im)

[0083] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter Forbindelser med formel I:



(In)

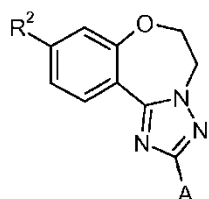
[0084] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter Formel Ip forbindelser:



(Ip)

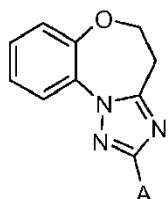
[0085] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter Formel

Iq forbindelser:



(Iq)

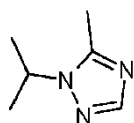
[0086] Eksempler på utførelsesformer med forbindelser med formel I omfatter Formel Ir forbindelser:



(Ir)

hvor A har betydningene som beskrevet ovenfor for Forbindelser med formel I.

[0087] Eksempler på utførelsesformer med formel Ir forbindelser er de hvor A er C₁-C₂₀ heteroaryl hvor heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra C₁-C₁₂ alkyl, f.eks. A er en gruppe med formel



[0088] Oppfinnelsen angår generelt benzoksazepinforbindelser med formel I med anti-kreft aktivitet og mer spesifikt med PI3 kinasehemmende aktivitet. Visse hyperproliferative lidelser er karakterisert ved modulering av PI3 kinasefunksjon, f.eks. gjennom mutasjoner eller over-ekspresjon av proteinene. Følgelig kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen være anvendelige ved behandling av hyperproliferative lidelser så som kreft. Forbindelsene kan hemme tumorvekst hos pattedyr og kan være anvendelige for behandling av humane kreftpasienter.

[0089] Et annet aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringer metoder for å hemme PI3 kinaseaktivitet, omfattende å kontakte en PI3 kinase med en effektiv hemmende mengde av en forbindelse med formel I.

[0090] Bestemmelse av PI3 kinaseaktiviteten til en forbindelse med formel I er mulig ved flere direkte og indirekte deteksjonsmetoder. Visse eksempler på forbindelser beskrevet her ble undersøkt for deres p110α (alfa) og andre isoform, PI3K

bindingsaktivitet (Eksempel 901) og *in vitro* aktivitet mot tumorceller (Eksempel 902). Visse eksempler på forbindelser ifølge oppfinnelsen hadde PI3K bindingsaktivitets IC_{50} verdier mindre enn 10 nM. Visse forbindelser ifølge oppfinnelsen hadde tumorcelle-baserte aktivitets EC_{50} verdier mindre enn 100 nM.

[0091] Den cytotoksiske eller cytostatiske aktivitet av formel I eksempelforbindelser ble målt ved: etablering av en prolifererende pattedyr-tumorcellelinje i en celledyrkningsmedium, tilsetning av en forbindelse med formel I, dyrkning av cellene over et tidsrom på fra ca. 6 timer til ca. 5 dager; og måling cellelevedyktighet (Eksempel 902). Celle-basert *in vitro* forsøk ble anvendt for å måle levedyktighet, dvs. proliferasjon (IC_{50}), cytotoksisitet (EC_{50}) og induksjon av apoptose (kaspaseaktivering).

[0092] *In vitro* potens av formel I eksempelforbindelser ble målt ved celleproliferasjonensforsøk, CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay, kommersielt tilgjengelig fra Promega Corp., Madison, WI (Eksempel 902). Denne homogene forsøksmetode er basert på rekombinant ekspresjon av *Coleoptera* luciferase (US 5583024; US 5674713; US 5700670) og bestemmer antallet levedyktige celler i kulturer basert på kvantifisering av tilstedeværende ATP, en indikator for metabolsk aktive celler (Crouch et al (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; US 6602677). CellTiter-Glo® Forsøk ble utført i 96 eller 384 brønners format, som gjør dem mottagelig for automatisert high-throughput screening (HTS) (Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404). Den homogene forsøksprosedyre involverer tilsetning av enkeltreagenset (CellTiter-Glo® Reagens) direkte til celler dyrket i serum-supplert medium. Cellevasking, fjerning av medium og multiple pipetteringstrinn er ikke nødvendig. Systemet detekterer så få som 15 celler/brønn i et 384-brønners format i 10 min etter tilsetning av reagens og blanding.

[0093] Det homogene "add-mix-measure" formatet resulterer i celle lyse og dannelse av et luminiserende signal proporsjonalt med mengden av ATP til stede. Mengden av ATP er direkte proporsjonal med antallet celler til stede i kulturen. CellTiter-Glo® Forsøket genererer et "glow-type" luminiserende signal, produsert av luciferasereaksjonen, som har en halveringstid generelt på mer enn fem timer, avhengig av celletype og anvendt medium. Levedyktige celler er reflektert i relative luminescensenheter (RLU). Substratet, Beetle Luciferin, er oksidativt dekarboksylert av rekombinant ildflue luciferase med ledsagende omdannelse av ATP til AMP og dannelse av fotoner. Den forlengede halveringstiden eliminerer behovet å anvende reagensinjektorer og tilveiebringer fleksibilitet for kontinuerlig eller batch modus prosessering av multiple plater. Dette cellenproliferasjonsforsøket kan anvendes med ulike multibrønnformater, f.eks. 96 eller 384 brønnersformat. Data kan registreres ved luminometer eller CCD kamera-

avbildningsanordning. Luminescens signalet presenteres som relative lysenheter (RLU) målt over tid.

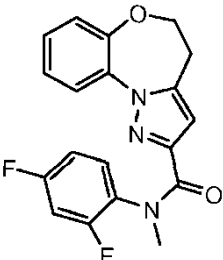
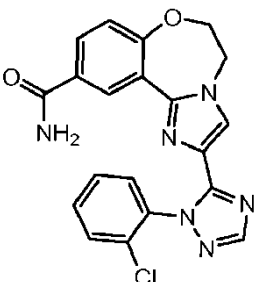
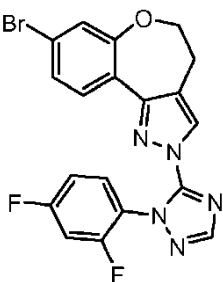
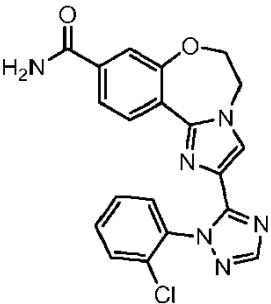
[0094] Anti-proliferative effekter av eksempelforbindelser med formel I ble målt med CellTiter-Glo® Forsøk (Eksempel 902) mot mange tumorcellelinjer. Potens EC_{50} verdier ble etablert for testede forbindelser. Området med in vitro cellepotensaktiviteter var ca. 100 nM til ca. 10 μ M. Visse testede forbindelser hadde EC_{50} verdier mindre enn 1 mikromolar (1 μ M) for stopping av proliferasjon av visse tumorcellelinjer.

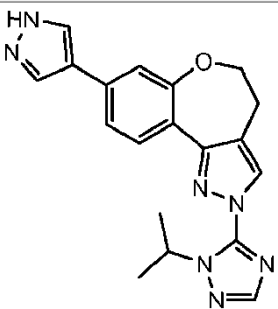
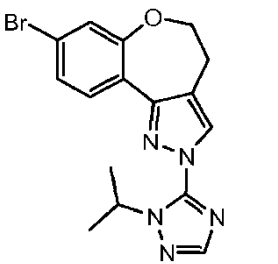
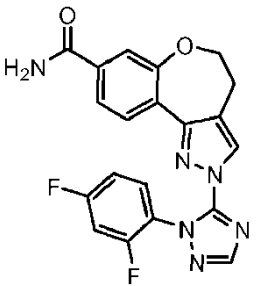
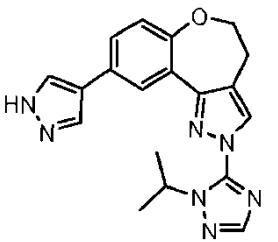
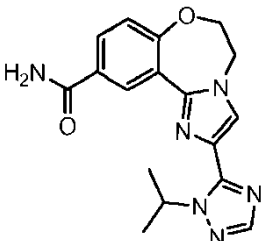
[0095] Visse ADME egenskaper ble målt for eksempelforbindelser gjennom forsøk omfattende: Caco-2 Permeabilitet (Eksempel 903), Hepatocyt Utskilling (Eksempel 904), Cytochrome P450 Hemning (Eksempel 905), Cytochrome P450 Induksjon (Eksempel 906), Plasma Protein Binding (Eksempel 907) og hERG kanalblokkering (Eksempel 908).

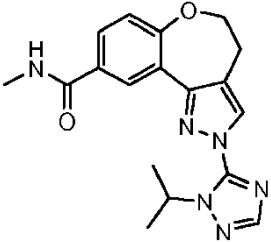
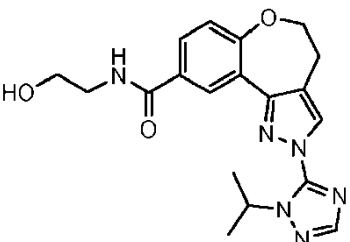
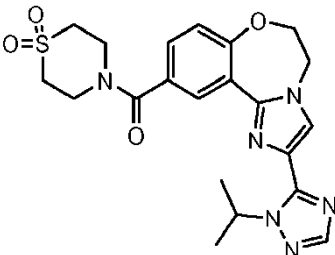
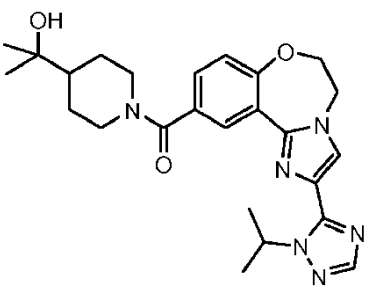
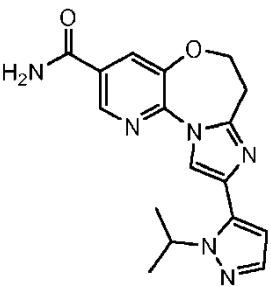
[0096] Visse eksempelforbindelser ble testet for effektivitet ved dose eskaleringsundersøkelser ved administrering i tumor xenograft Taconic nakenmusmodeller (Eksempel 909). Brystkreftcellelinjen MDA-MB-361,1 musmodell ble administrert til visse eksempelforbindelser med formel I sammen med konstituent (MCT, negative kontroll). Tumorvekstforsinkelsen ble målt når dosert oralt daglig i 21 dager ved 50 og 100 mg/kg. Kroppsvekstsforandring over behandlingsforløpet ble målt som en indikator for sikkerhet. Behandling av MDA-MB-361,1 musmodell med visse eksempelforbindelser med formel I forårsaket tumorvekststasis, hemning eller regresjon når dosert oralt daglig i 21 dager.

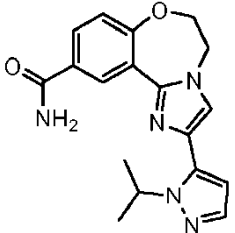
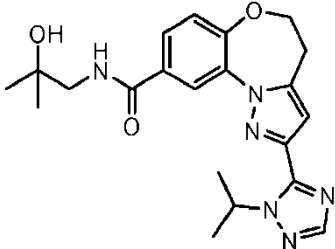
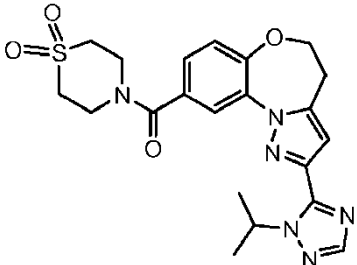
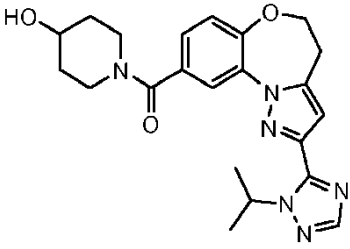
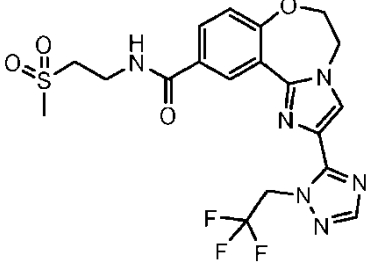
[0097] Eksempelforbindelser med formel I nr. 101-294 i Tabell 1, nr. 295-533 i Tabell 2 og nr. 534-570 i Tabell 3 ble syntetisert, karakterisert og testet for hemning av PI3K alfa (IC_{50} p110 alfa mindre enn 1 mikromolar, μ M) og selektivitet i henhold til metodene ifølge foreliggende oppfinnelse og har følgende strukturer og tilsvarende navn (ChemDraw Ultra, Versjon 9,0,1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA). For eksempel hadde forbindelse **101** en IC_{50} på 0,77 mikromol; forbindelse **102** en IC_{50} på 0,003 mikromol; forbindelse **103** en IC_{50} på 0,058 mikromol; forbindelse **154** en IC_{50} på 0,00091 mikromol; forbindelse **170** en IC_{50} på 0,022 mikromol; forbindelse **171** en IC_{50} på 0,00066 mikromol; forbindelse **180** en IC_{50} på 0,00018 mikromol; forbindelse **200** en IC_{50} på 0,0020 mikromol; forbindelse **248** en IC_{50} på 0,00037 mikromol; forbindelse **251** en IC_{50} på 0,0014 mikromol; forbindelse **253** en IC_{50} på 0,0044 mikromol; og forbindelse **280** en IC_{50} på 0,20 mikromol.

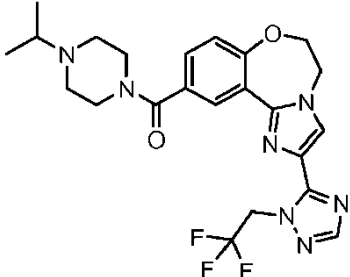
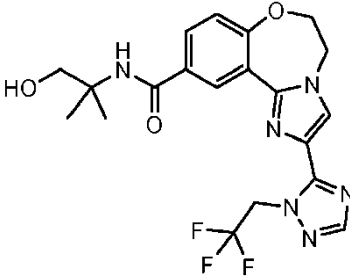
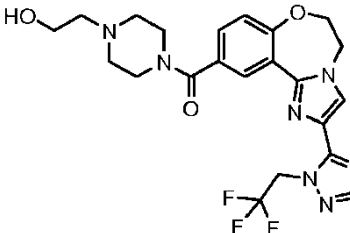
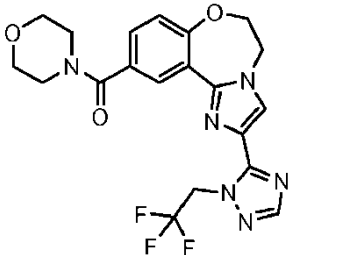
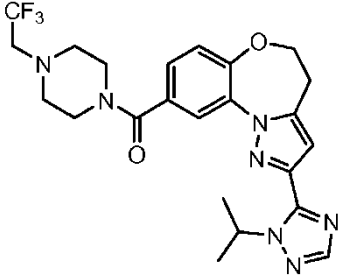
Tabell 1.

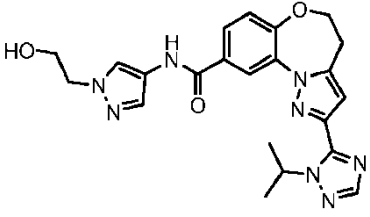
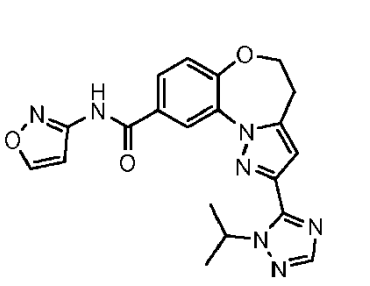
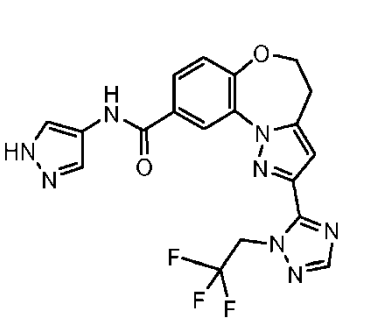
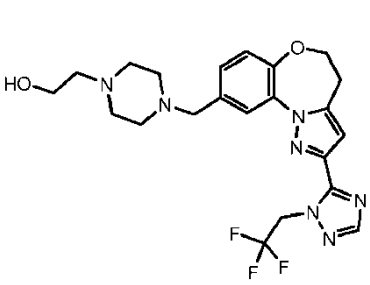
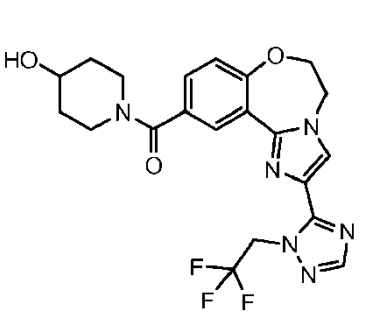
nr.	Struktur	Navn
101		N-(2,4-difluorfenyl)-N-metyl-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-2-karboksamid
102		2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid
103		2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-brom-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol
104		2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
105		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-(pyrazol-4-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol

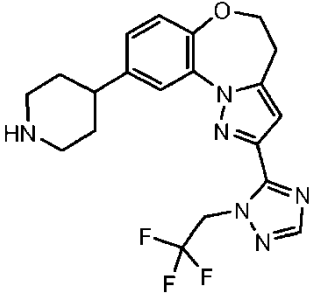
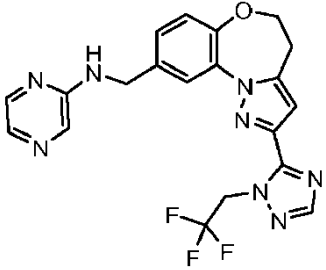
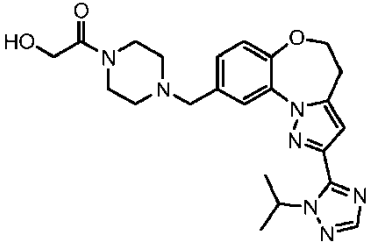
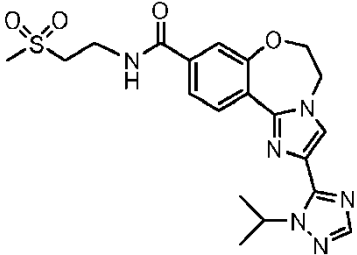
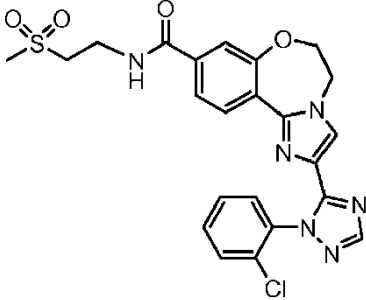
nr.	Struktur	Navn
		
106		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-brom-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol
107		2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-8-karboksamid
108		2-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrazol-4-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol
109		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid
110		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-metyl-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-

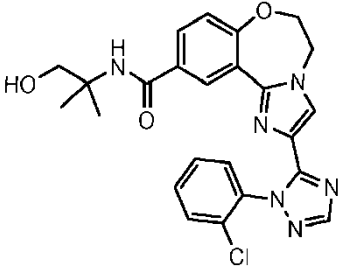
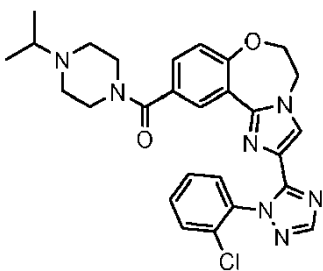
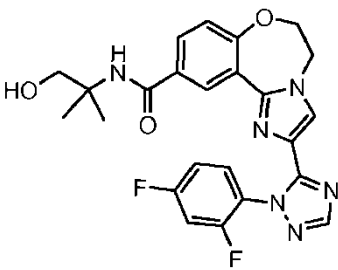
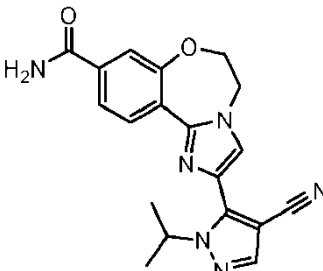
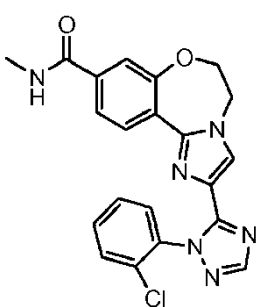
nr.	Struktur	Navn
		karboksamid
111		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-(2-hydroksyetyl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-karboksamid
112		(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)(S-dioksotiomorfolino)metanon
113		(4-(2-hydroksypropan-2-yl)piperidin-1-yl)(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon
114		9-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-b][1,4]oksazepin-3-karboksamid
115		2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-

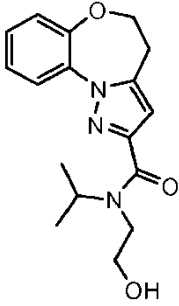
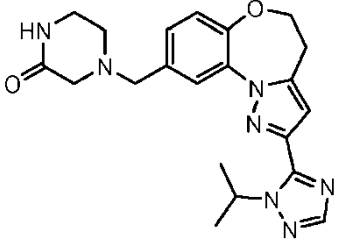
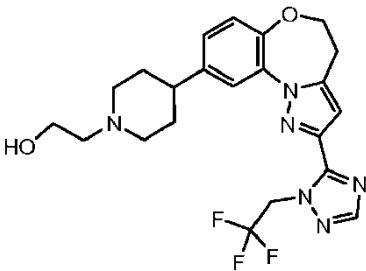
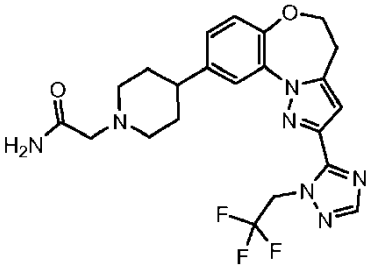
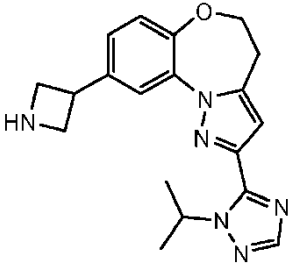
nr.	Struktur	Navn
		karboksamid
116		N-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
117		(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)(S-dioksotiomorfolino)metanon
118		(4-hydroksypiperidin-1-yl)(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metanon
119		N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid
120		(4-isopropylpiperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon

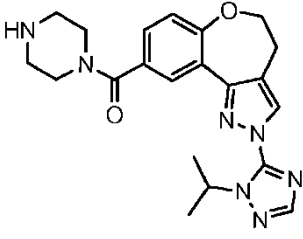
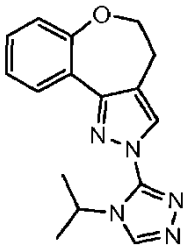
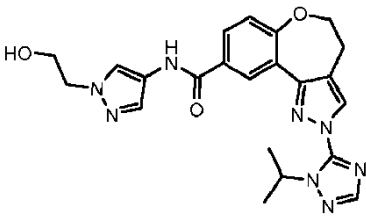
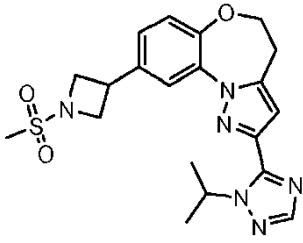
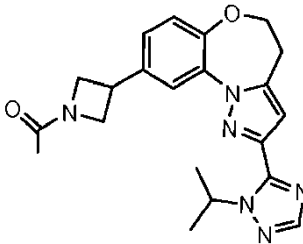
nr.	Struktur	Navn
		
121		N-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid
122		(4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon
123		morfolino(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon
124		(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)(4-(2,2,2-trifluoretyl)piperazin-1-yl)metanon
125		N-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-

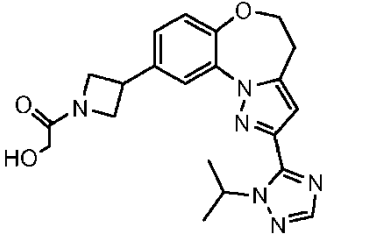
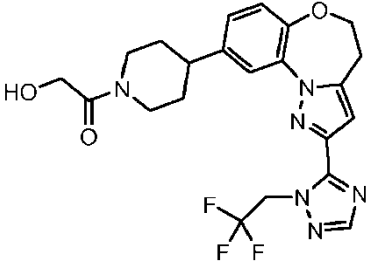
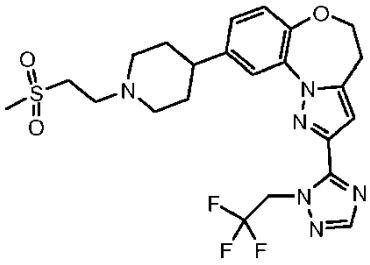
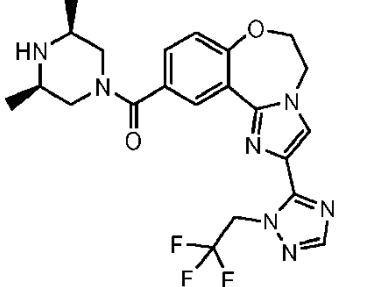
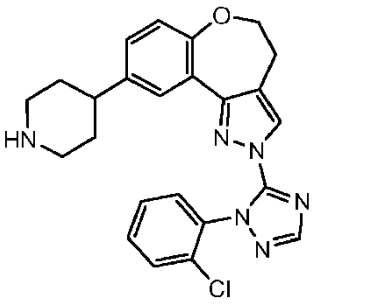
nr.	Struktur	Navn
		dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
126		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(isoksazol-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
127		N-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
128		2-(4-((2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)piperazin-1-yl)etanol
129		(4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon
130		9-(piperidin-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin

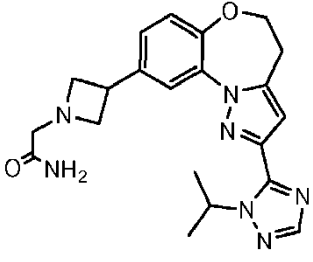
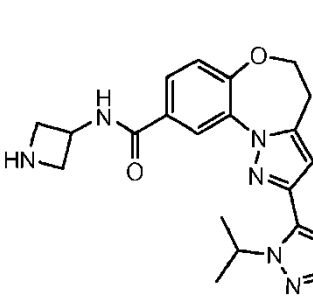
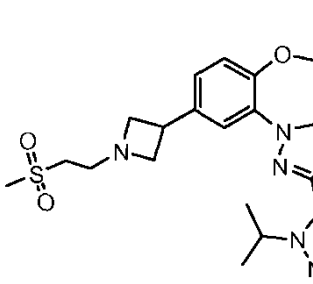
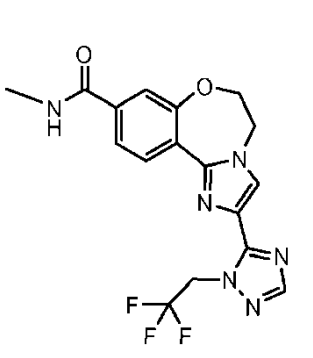
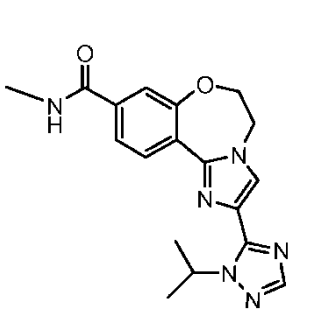
nr.	Struktur	Navn
		
131		N-((2-(1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)pyrazin-2-amin
132		2-hydroksy-1-(4-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)piperazin-1-yl)etanon
133		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
134		2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
135		2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-

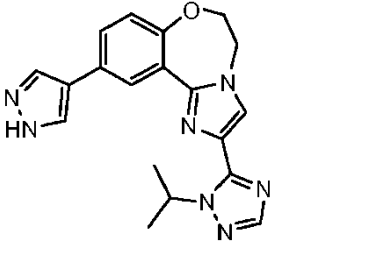
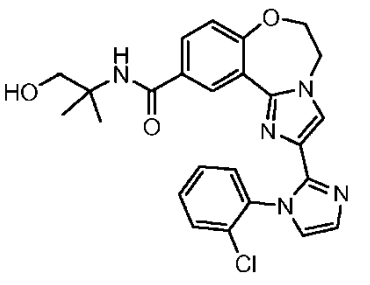
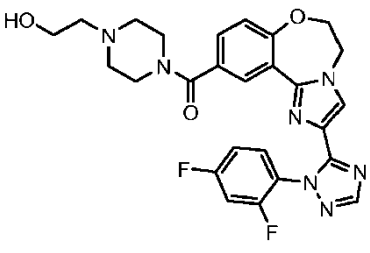
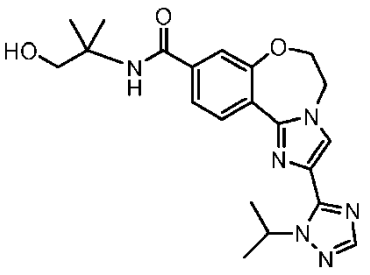
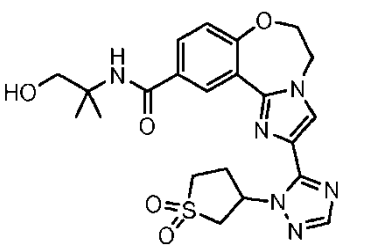
nr.	Struktur	Navn
		hydroksey-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid
136		(2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)metanon
137		2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hydroksey-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid
138		2-(4-cyano-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
139		2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
140		N-(2-hydrokseyetyl)-N-isopropyl-4,5-

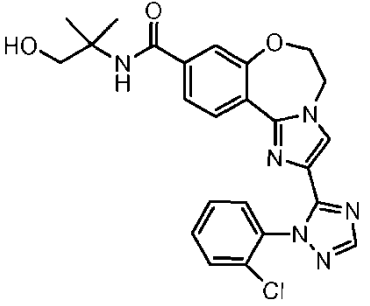
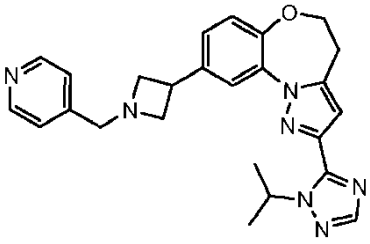
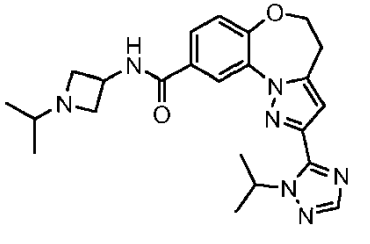
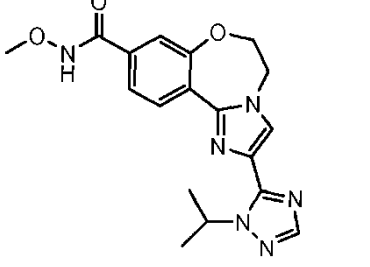
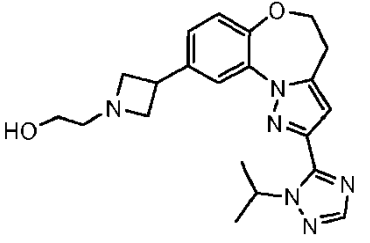
nr.	Struktur	Navn
		dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-2-karboksamid
141		4-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)piperazin-2-on
142		2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol
143		2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid
144		9-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin
145		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(piperazin-1-karbonyl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol

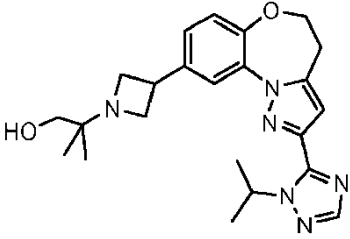
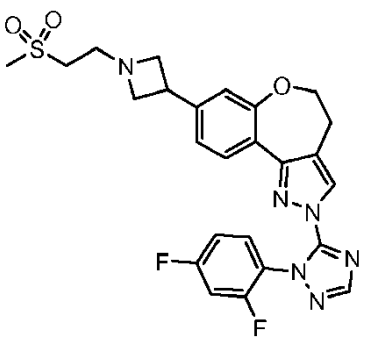
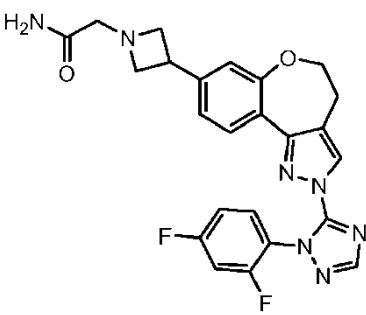
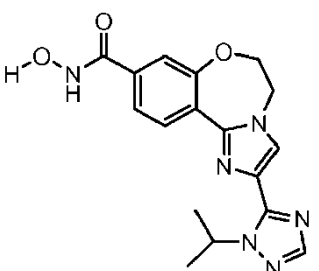
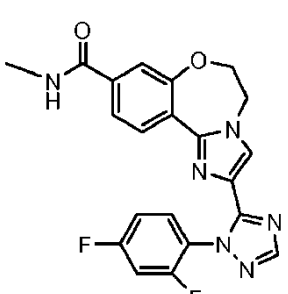
nr.	Struktur	Navn
		
146		2-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol
147		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-karboksamid
148		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin
149		1-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanon
150		2-hidroksy-1-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanon

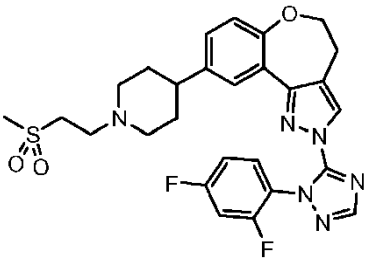
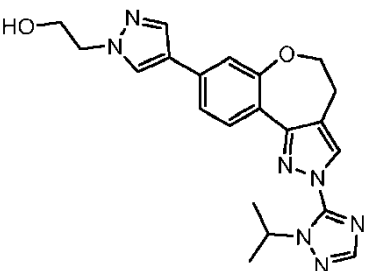
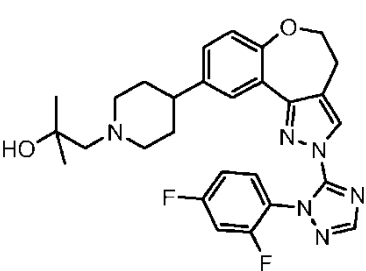
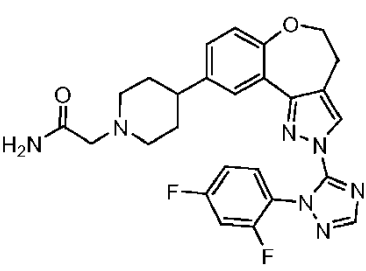
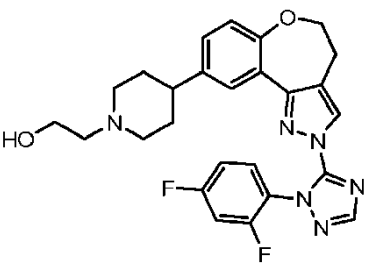
nr.	Struktur	Navn
		
151		2-hydroksy-1-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanon
152		9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)piperidin-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin
153		((3S,5R)-3,5-dimetyl piperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon
154		2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol
155		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-

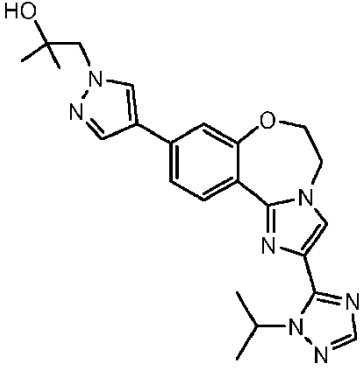
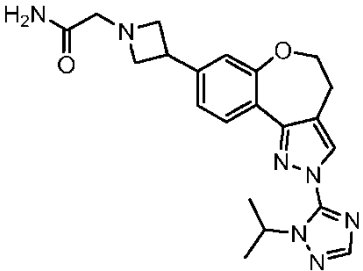
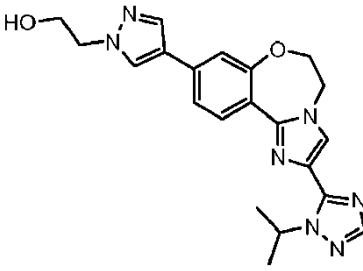
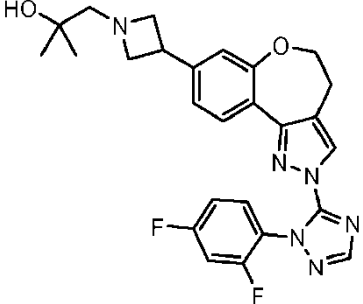
nr.	Struktur	Navn
		dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)acetamid
156		N-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
157		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin
158		N-metyl-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
159		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
160		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-

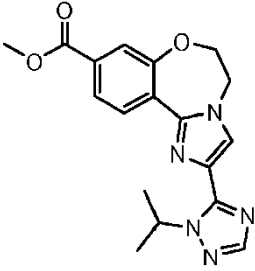
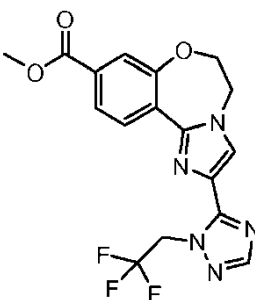
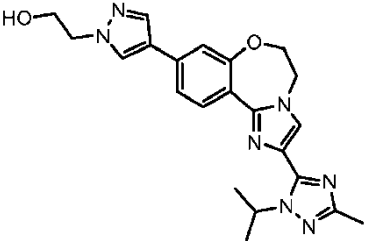
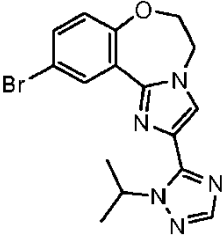
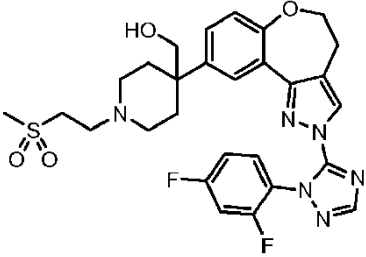
nr.	Struktur	Navn
		d][1,4]oksazepin
161		2-(1-(2-klorfenyl)-1H-imidazol-2-yl)-N-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid
162		(2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)(4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl)metanon
163		N-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
164		N-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-(S-diokso-tetrahydrotiofen-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid
165		2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid

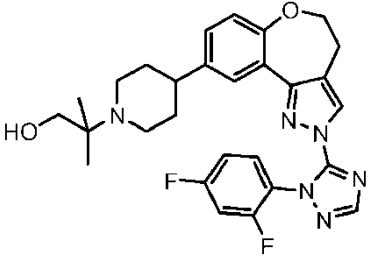
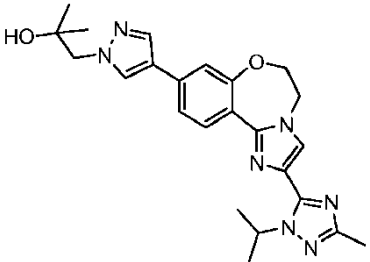
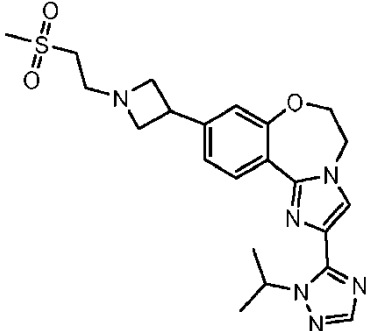
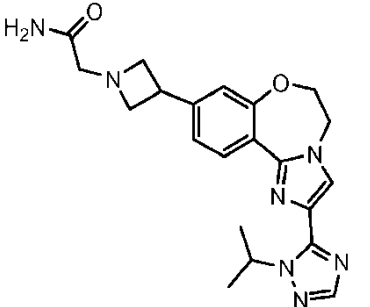
nr.	Struktur	Navn
		
166		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(pyridin-4-ylmetyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin
167		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-isopropylazetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
168		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metoksy-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
169		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanol
170		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol

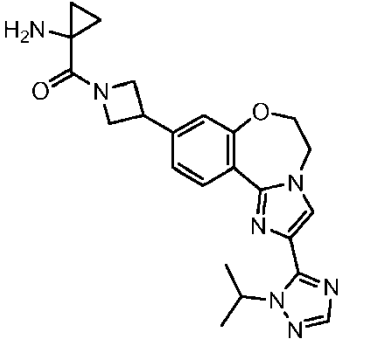
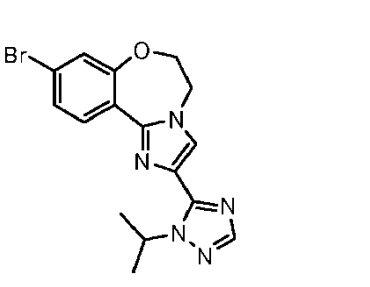
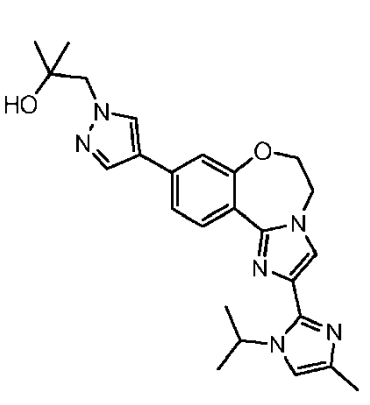
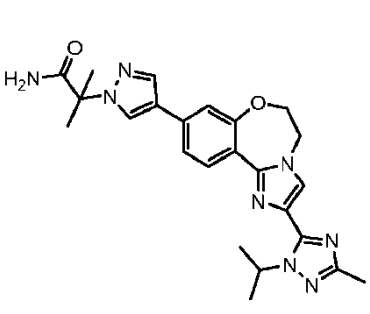
nr.	Struktur	Navn
		
171		2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol
172		2-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-acetamid
173		N-hydroksy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
174		2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid

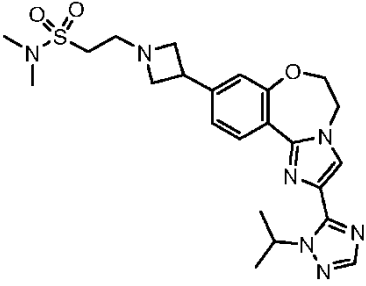
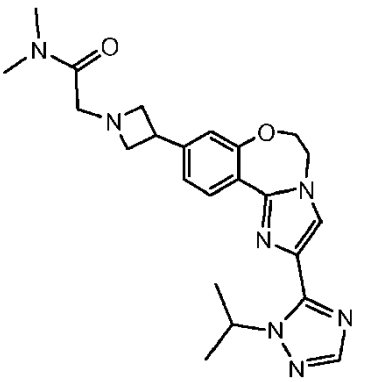
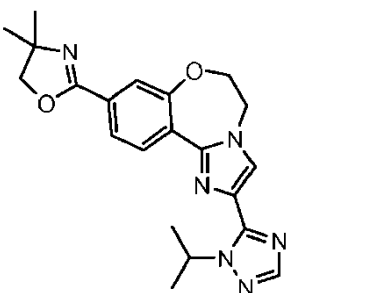
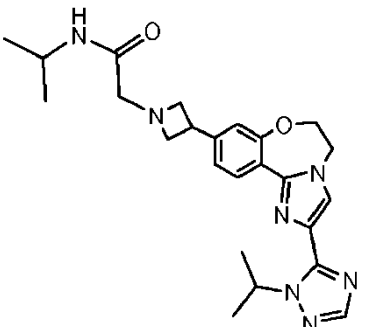
nr.	Struktur	Navn
175		2-[2-(2,4-difluor-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-[1-(2-metansulfonyl-etyl)-piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen
176		2-{4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-pyrazol-1-yl}-etanol
177		1-(4-{2-[2-(2,4-difluor-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol
178		2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-acetamid
179		2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-etano
180		1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-

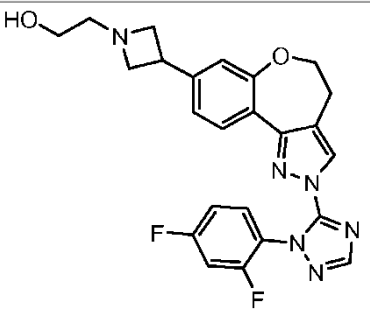
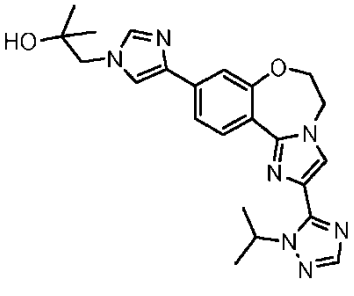
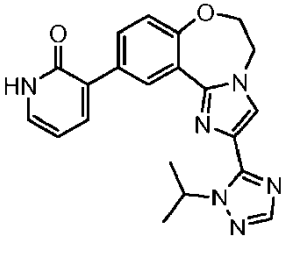
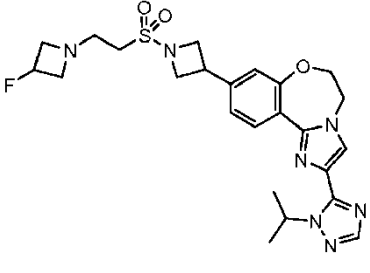
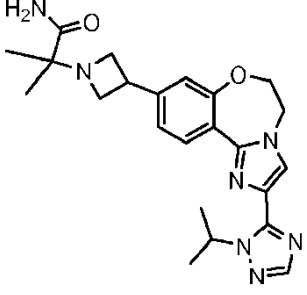
nr.	Struktur	Navn
		1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
181		2-{3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-yl}-acetamid
182		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol
183		1-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol
184		metyl 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat

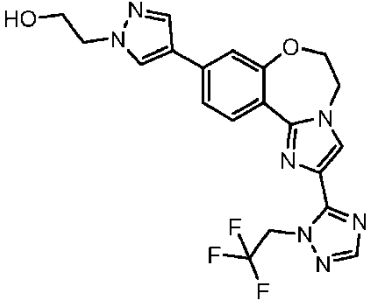
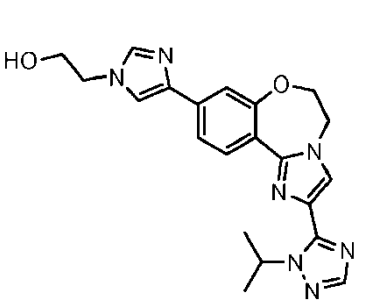
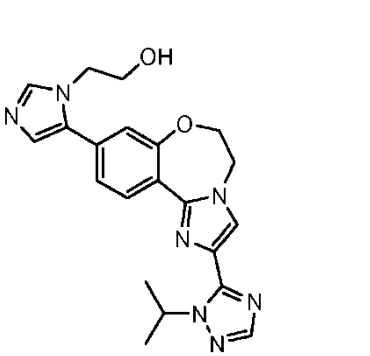
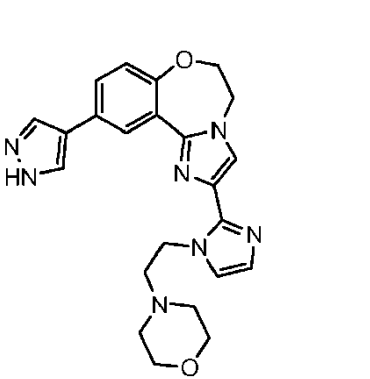
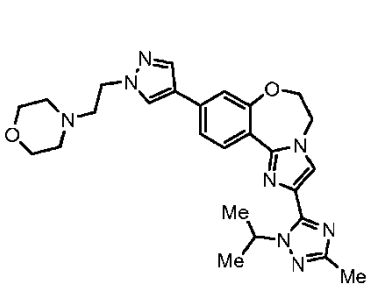
nr.	Struktur	Navn
		
185		metyl 2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat
186		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etano
187		10-brom-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
188		[4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-1-(2-metansulfonyl-etyl)-piperidin-4-yl]-metanol
189		2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-

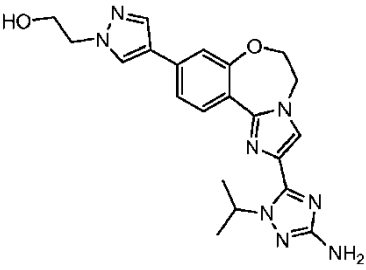
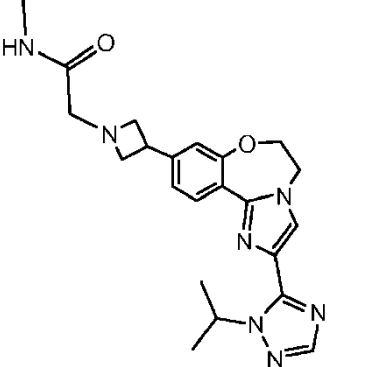
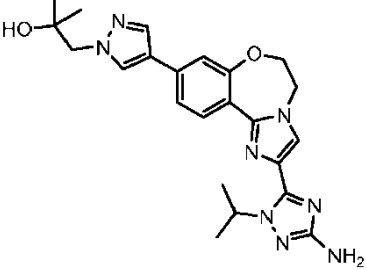
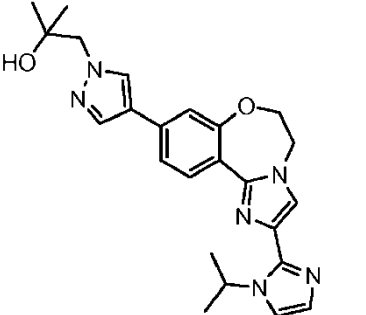
nr.	Struktur	Navn
		yl}-piperidin-1-yl)-2-metyl-propan-1-ol
190		1-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
191		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)azetidin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
192		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)acetamid
193		(1-aminocyklopropyl)(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)metanon

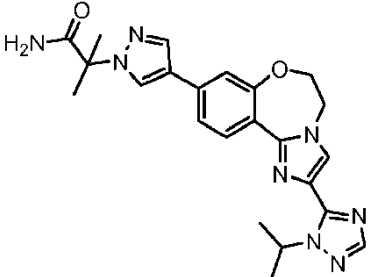
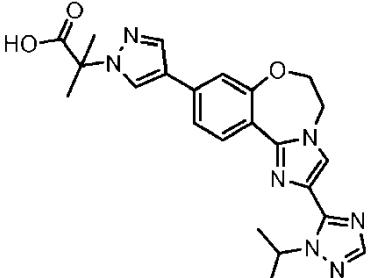
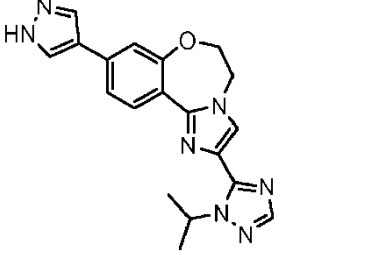
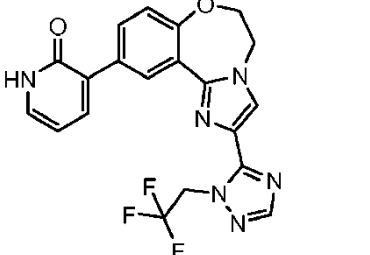
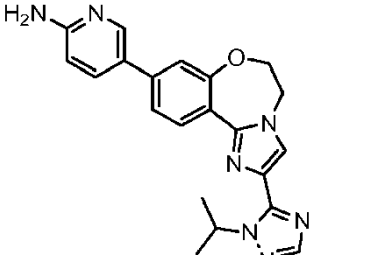
nr.	Struktur	Navn
		
194		9-brom-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
195		1-(4-(2-(1-isopropyl-4-metyl-1 H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
196		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamid
197		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetid-1-yl)-N,N-dimetylletansulfonamid

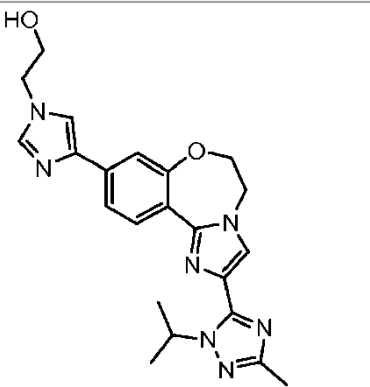
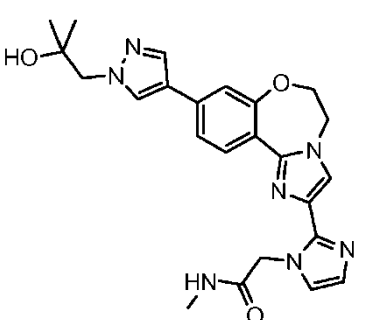
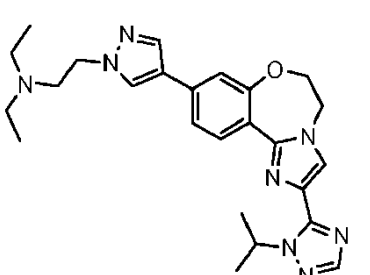
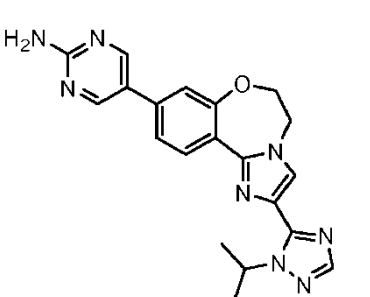
nr.	Struktur	Navn
		
198		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid
199		9-(4,4-dimetyl-4,5-dihydrooksazol-2-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
200		N-isopropyl-2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)acetamid
201		2-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabenz[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-etanol

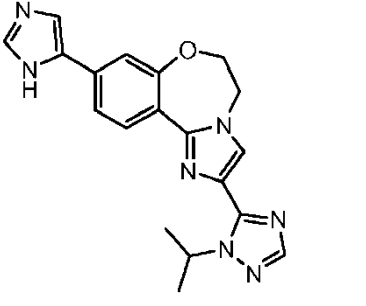
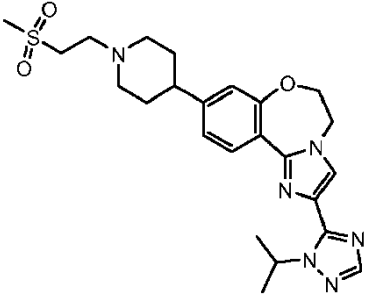
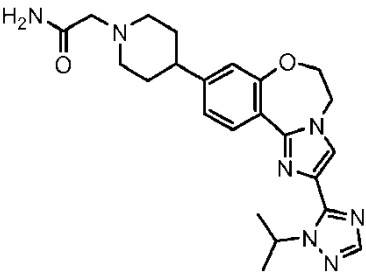
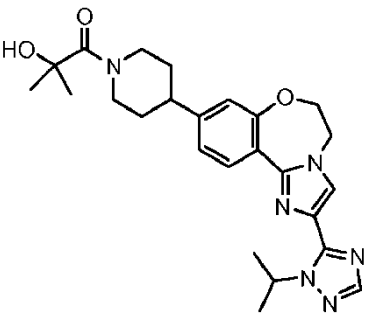
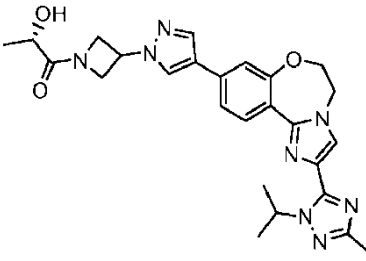
nr.	Struktur	Navn
		
202		1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
203		3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on
204		9-(1-(2-(3-fluorazetidin-1-yl)ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
205		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-2-metylpropanamid
206		2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-

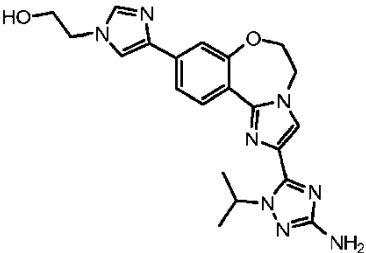
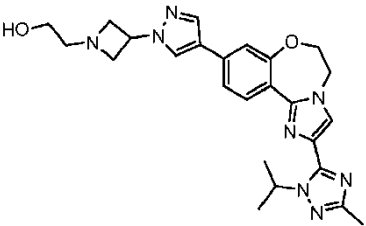
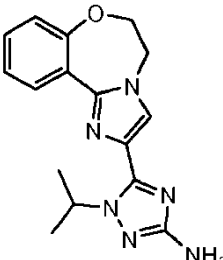
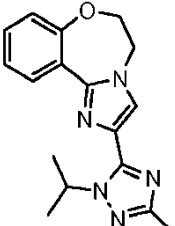
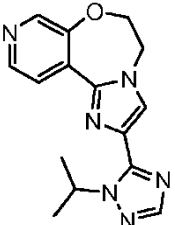
nr.	Struktur	Navn
		5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-(1H-pyrazol-1-yl)etanol
207		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol
208		2-(5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol
209		2-(1-(2-morfolinoetyl)-1H-imidazol-2-yl)-10-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
210		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-morfolinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

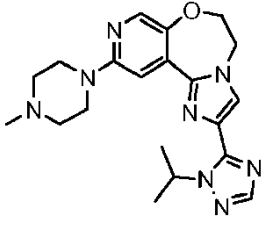
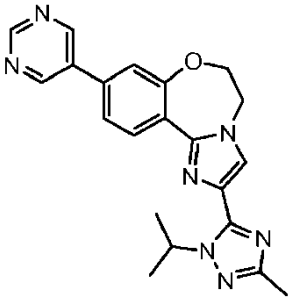
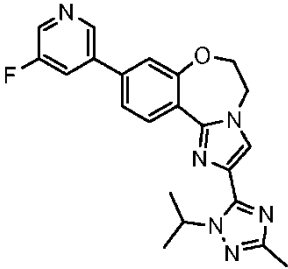
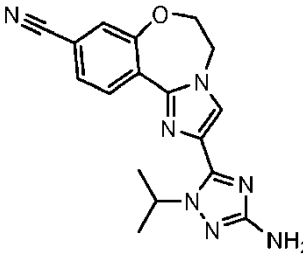
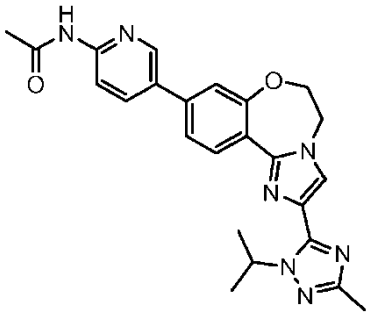
nr.	Struktur	Navn
211		2-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol
212		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N-metylacetamid
213		1-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
214		1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
215		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamid

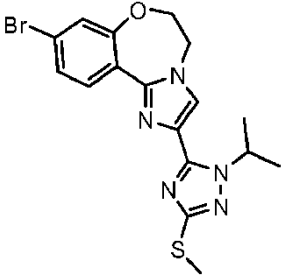
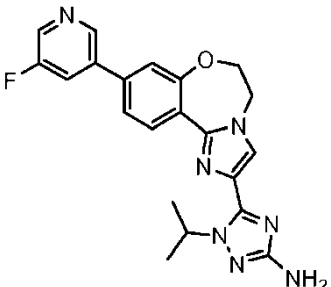
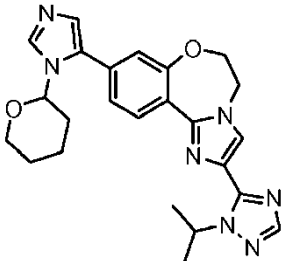
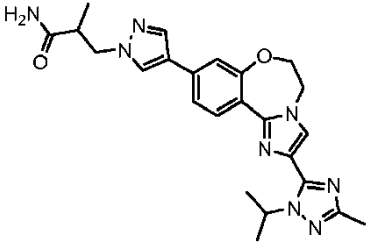
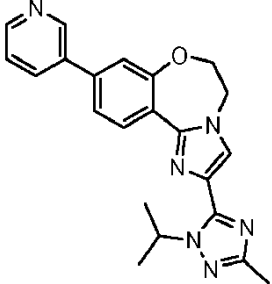
nr.	Struktur	Navn
		
216		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropansyre
217		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
218		3-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on
219		5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyridin-2-amin
220		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-

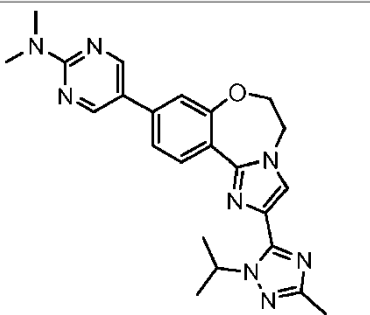
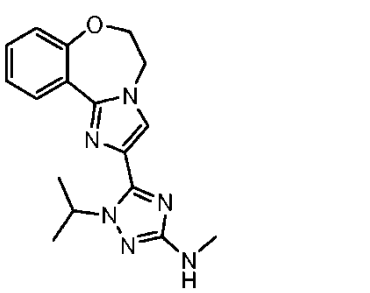
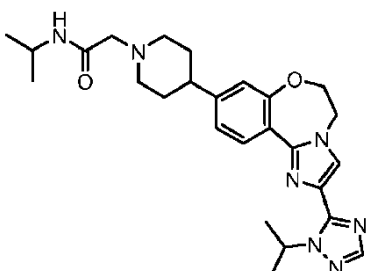
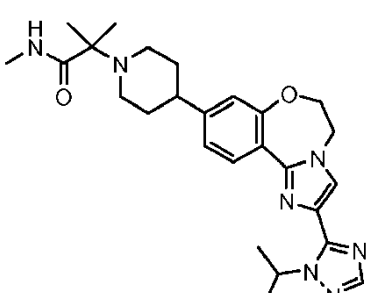
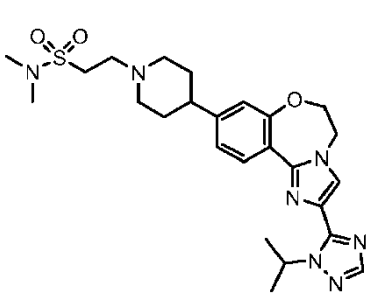
nr.	Struktur	Navn
		5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol
221		2-(2-(9-(1-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N-metylacetamid
222		N,N-dietyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin
223		5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrimidin-2-amin
224		9-(1H-imidazol-5-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

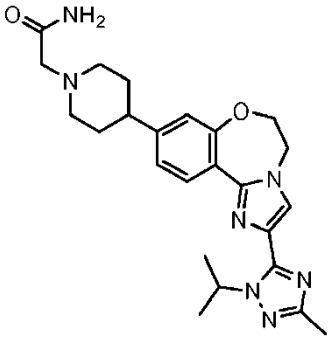
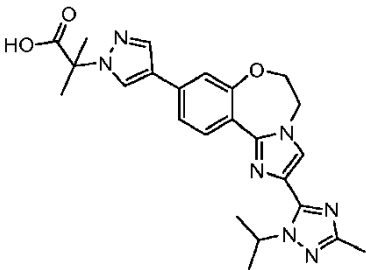
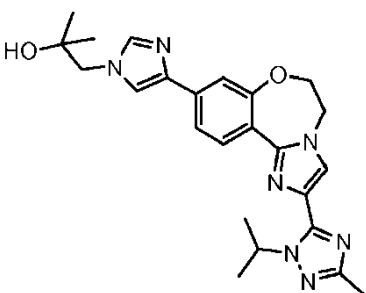
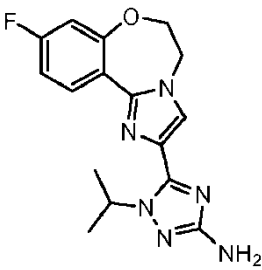
nr.	Struktur	Navn
		
225		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(methylsulfonyl)ethyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
226		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid
227		2-hydroksy-1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on
228		(2S)-2-hydroksy-1-(3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)propan-1-on

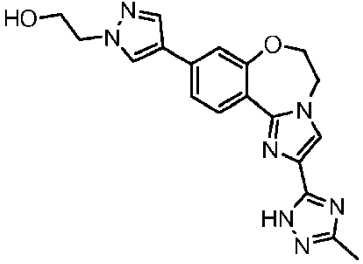
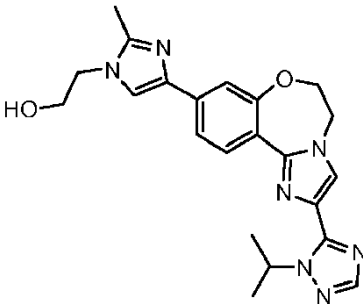
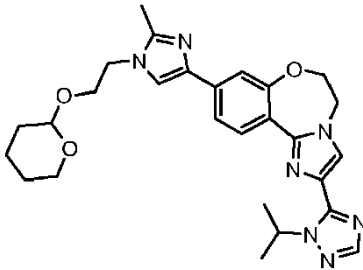
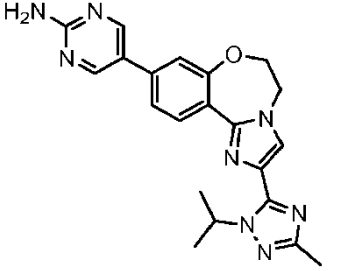
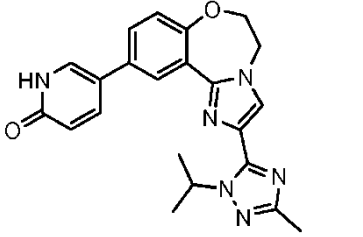
nr.	Struktur	Navn
229		2-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)ethanol
230		2-(3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)ethanol
231		5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin
232		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
233		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin
234		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(4-metylpiperazin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin

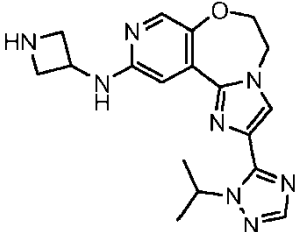
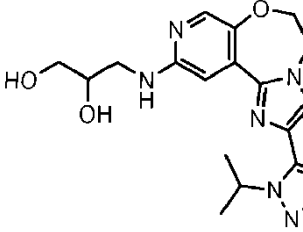
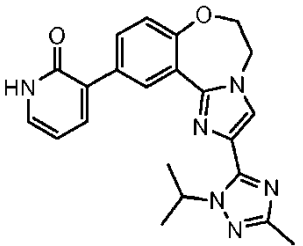
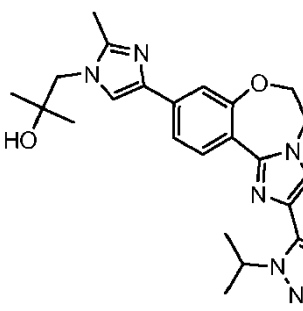
nr.	Struktur	Navn
		
235		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
236		9-(5-fluorpyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
237		2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karbonitril
238		N-(5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyridin-2-yl)acetamid
240		9-brom-2-(1-isopropyl-3-(metyltio)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

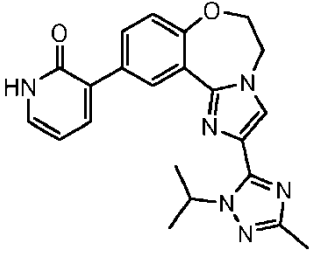
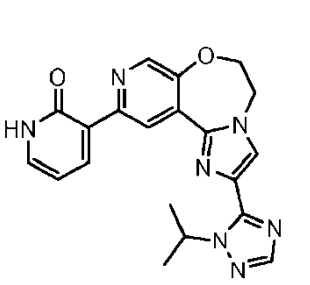
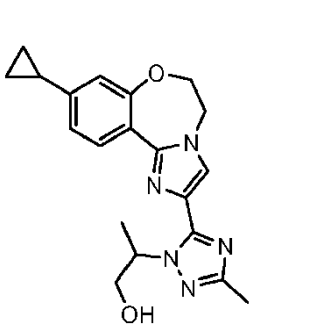
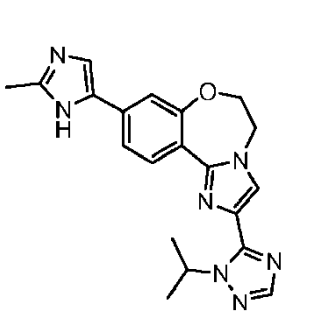
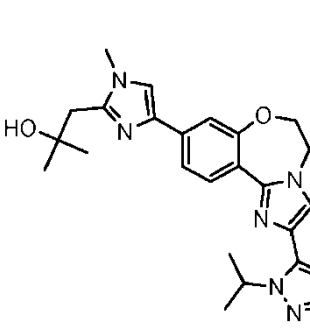
nr.	Struktur	Navn
		
241		5-(9-(5-fluorpyridin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin
242		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
243		3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamid
244		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
245		5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-

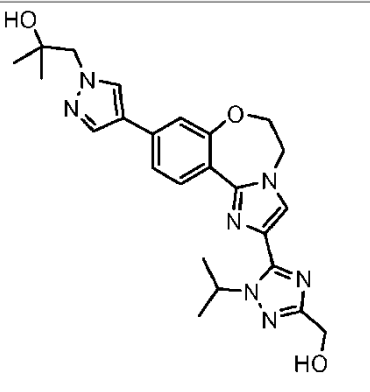
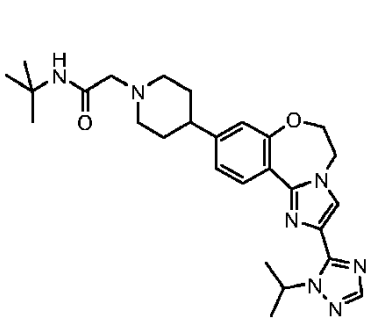
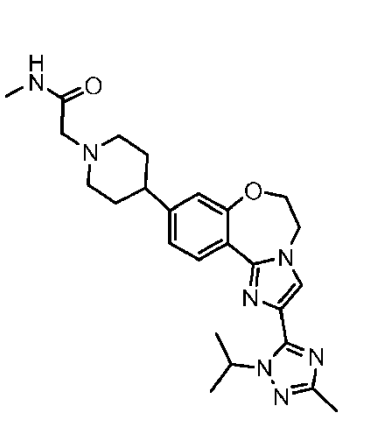
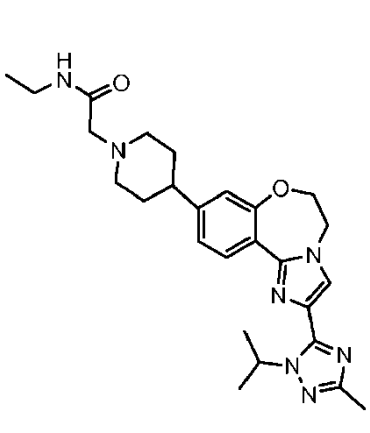
nr.	Struktur	Navn
		dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-N,N-dimethylpyrimidin-2-amin
246		5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-N-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin
247		N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid
248		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamid
249		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetyletansulfonamid

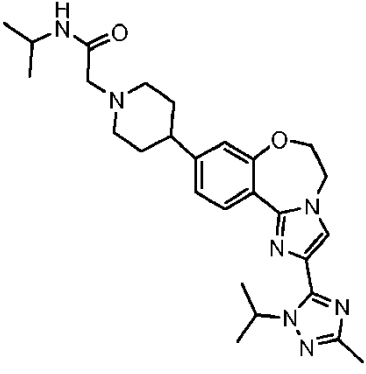
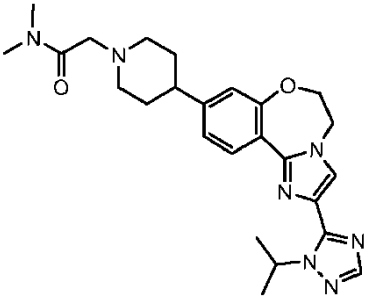
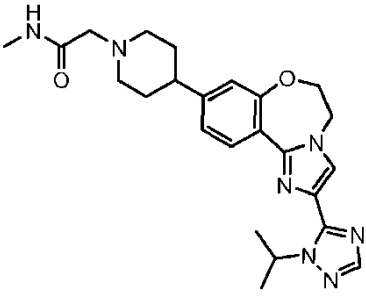
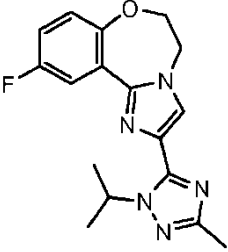
nr.	Struktur	Navn
250		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid
251		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropansyre
252		1-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
253		5-(9-fluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin
254		2-(4-(2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol

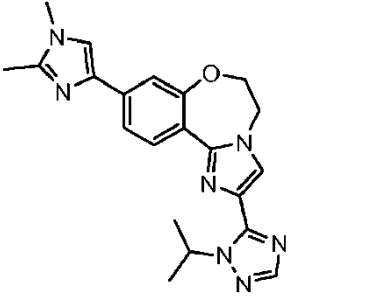
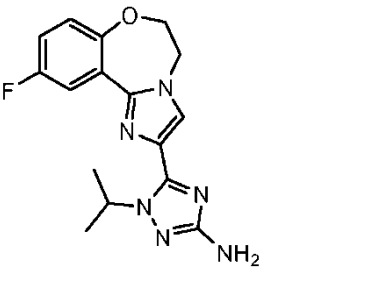
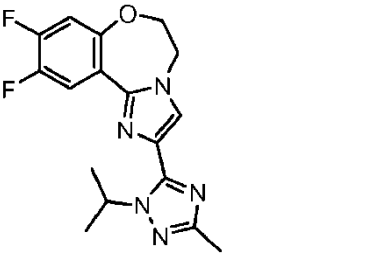
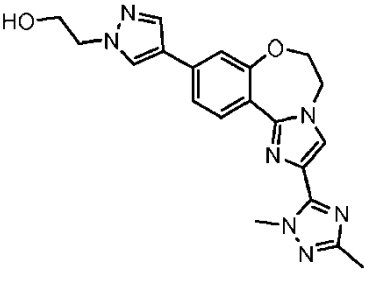
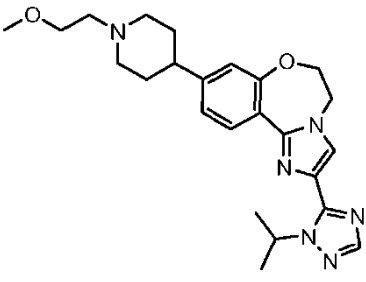
nr.	Struktur	Navn
		
255		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etanol
256		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
257		5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrimidin-2-amin
258		5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on
259		

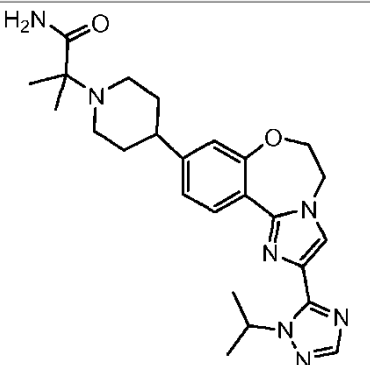
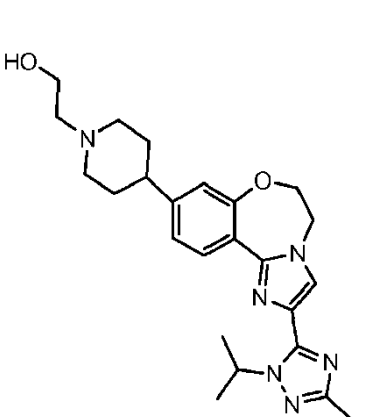
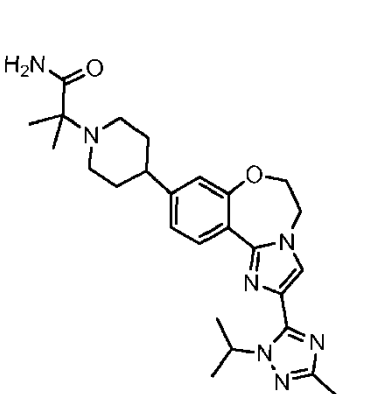
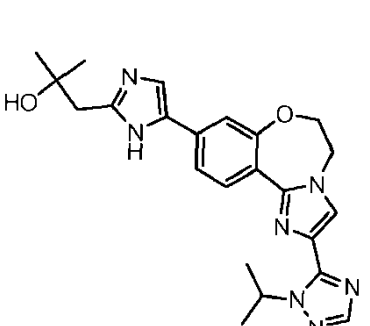
nr.	Struktur	Navn
260		
261		N-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-amin
262		3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-ylamino)propan-1,2-diol
263		3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on
264		
265		1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
266		
267		
268		3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on

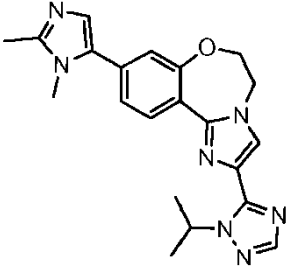
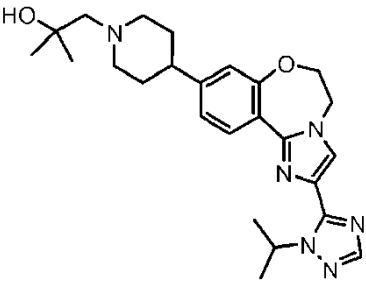
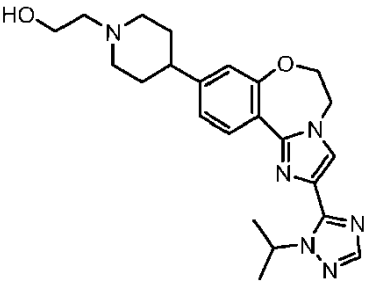
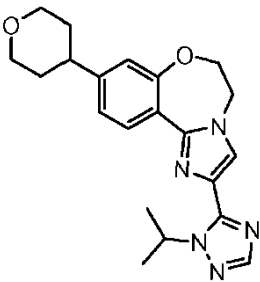
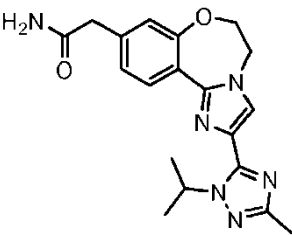
nr.	Struktur	Navn
		
269		3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on
270		2-(5-(9-cyklopropyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazolk-1-yl)propan-1-ol
271		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-metyl-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
272		1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol
273		1-(4-(2-(3-(hydroksymetyl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-

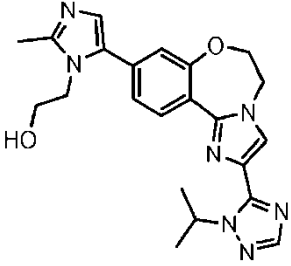
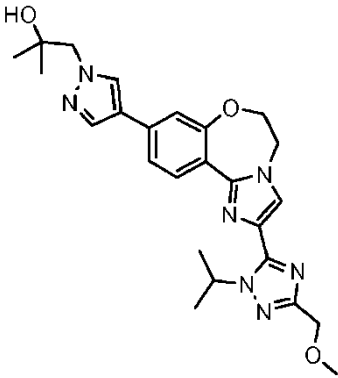
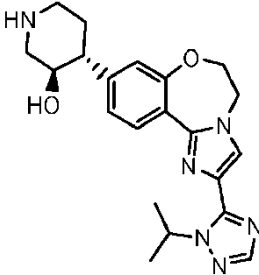
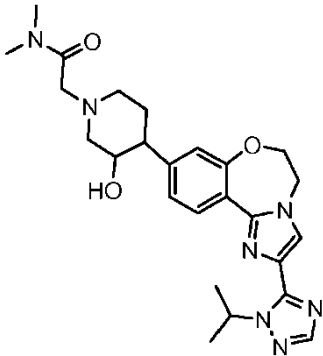
nr.	Struktur	Navn
		d[1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
274		N-tert-butyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid
275		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N-metylacetamid
276		N-etyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid
277		N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid

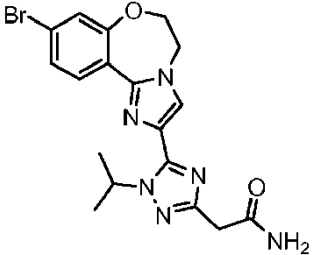
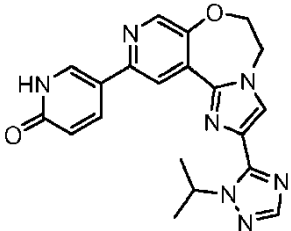
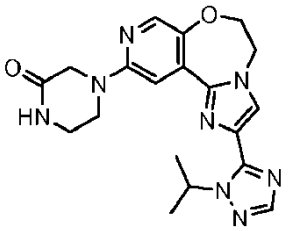
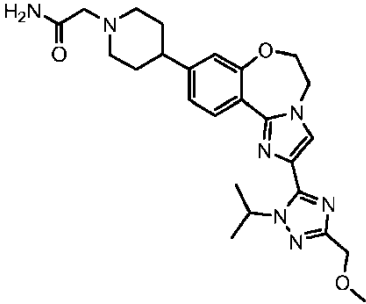
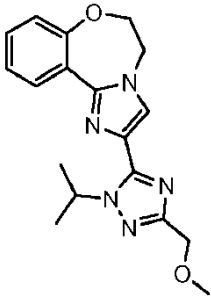
nr.	Struktur	Navn
		
278		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimethylacetamid
279		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N-methylacetamid
281		10-fluor-2-(1-isopropyl-3-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
282		9-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

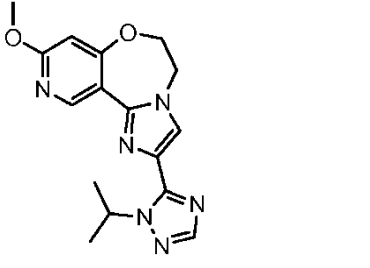
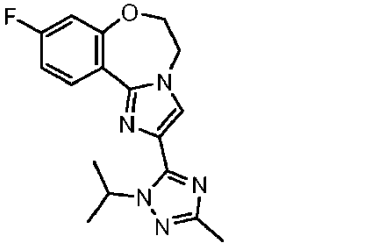
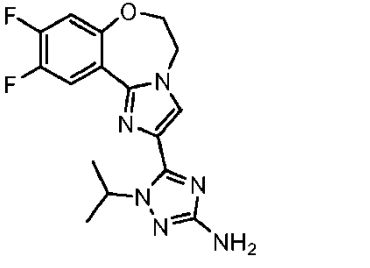
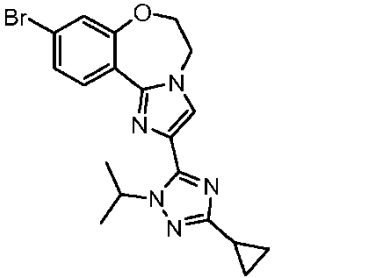
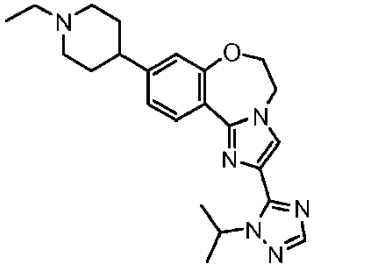
nr.	Struktur	Navn
		
283		5-(10-fluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin
284		9,10-difluor-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
285		2-(4-(2-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol
286		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-metoksyetyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
287		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-

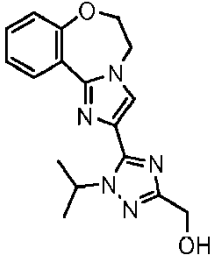
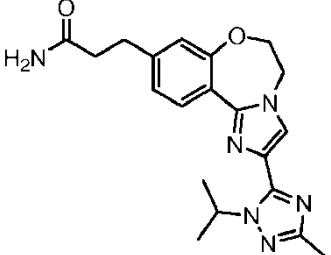
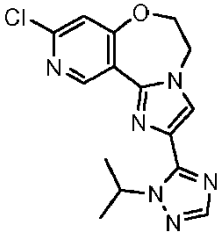
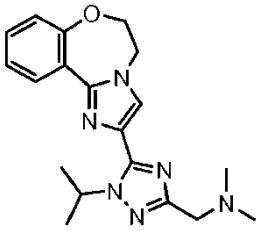
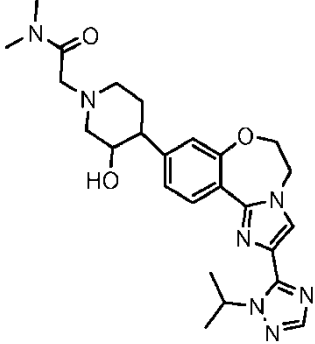
nr.	Struktur	Navn
		dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropanamid
288		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol
289		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropanamid
290		1-(5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol
291		9-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

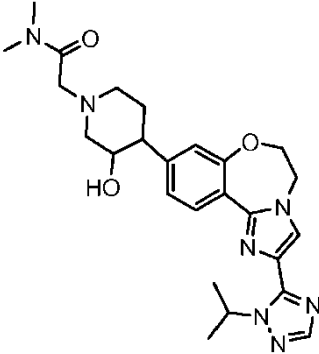
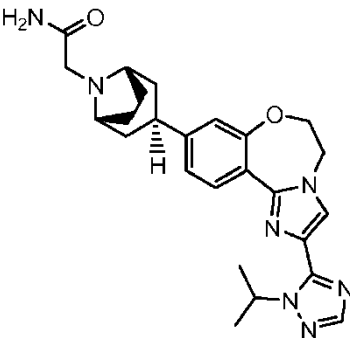
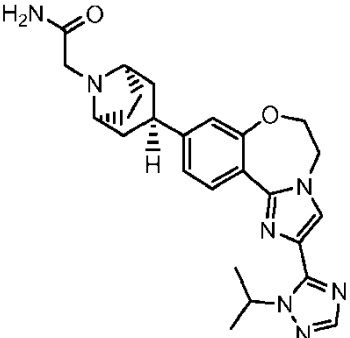
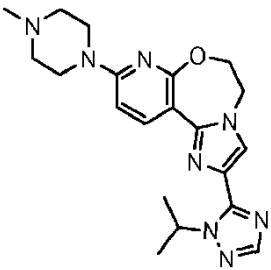
nr.	Struktur	Navn
		
292		1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
293		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol
294		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
300		2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)acetamid
301		2-(5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-2-

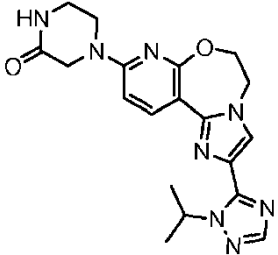
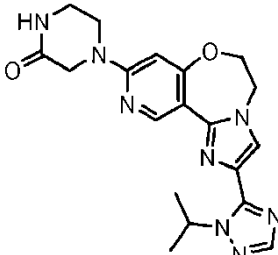
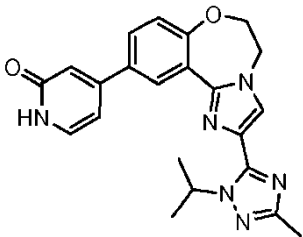
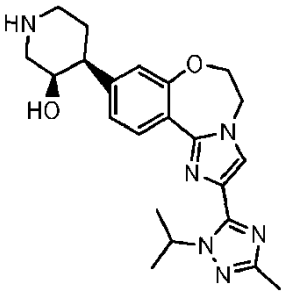
nr.	Struktur	Navn
		metyl-1H-imidazol-1-yl)etanol
302		1-(4-(2-(1-isopropyl-3-(metoksymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
303		(3R,4R)-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-3-ol
304		racemisk-cis/trans-2-(3-hydroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid
305		2-(5-(9-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)acetamid

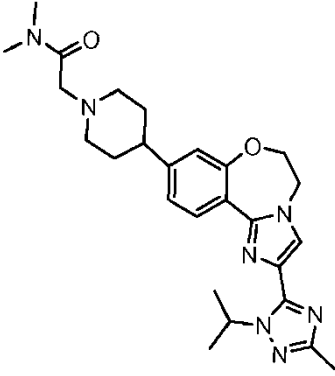
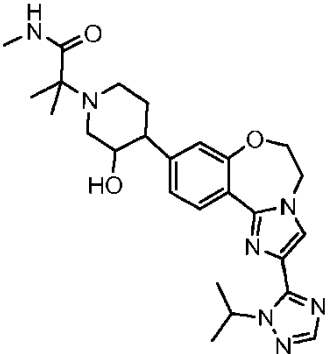
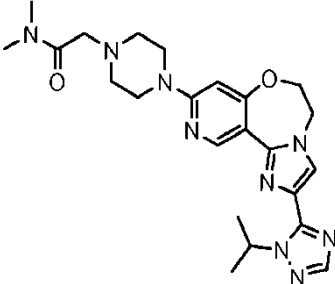
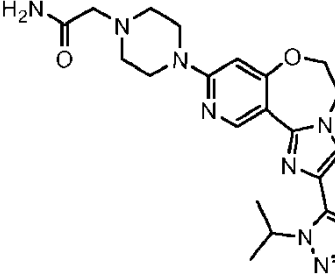
nr.	Struktur	Navn
		
306		5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on
307		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-yl)piperazin-2-on
308		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-(metoksymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid
309		2-(1-isopropyl-3-(metoksymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
310		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metoksy-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin

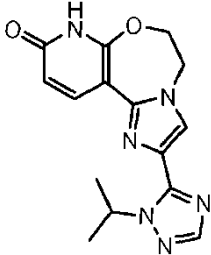
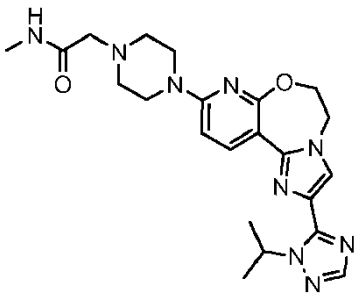
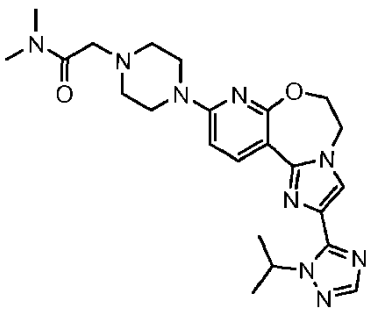
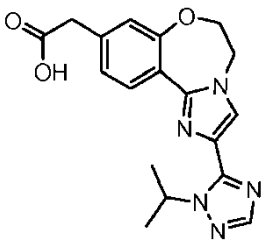
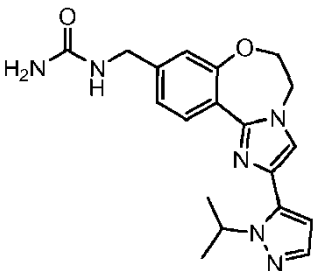
nr.	Struktur	Navn
		
311		9-fluor-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
312		5-(9,10-difluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin
313		9-brom-2-(3-cyklopropyl-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
314		9-(1-etylpiiperidin-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
315		(5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol

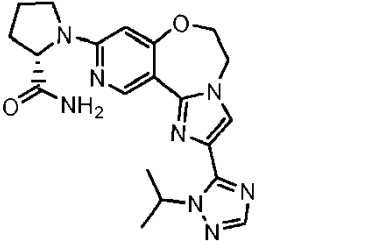
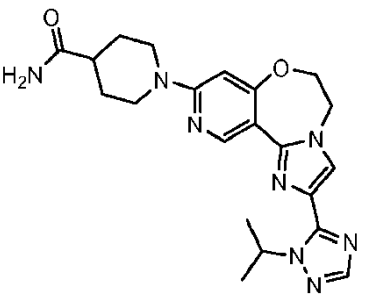
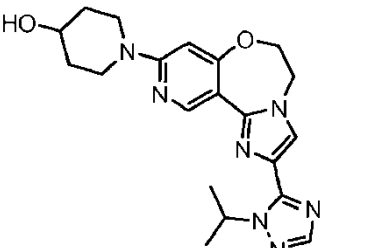
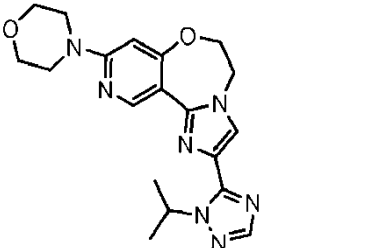
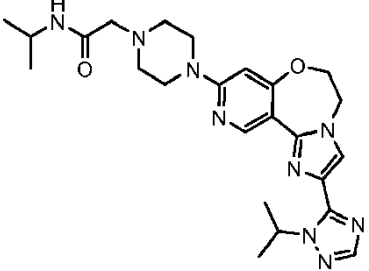
nr.	Struktur	Navn
		
316		3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propanamid
317		9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin
318		1-(5-(5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d] [1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin
319		racemisk-cis-2-(3-hydroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid
320		racemisk-trans-2-(3-hydroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-

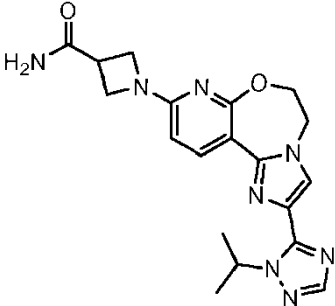
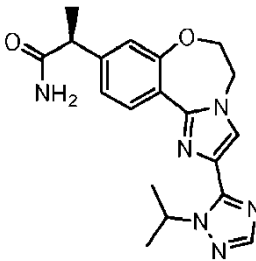
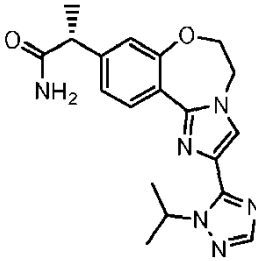
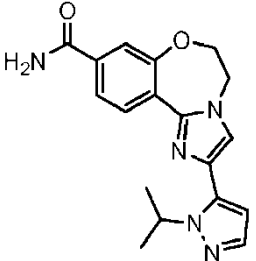
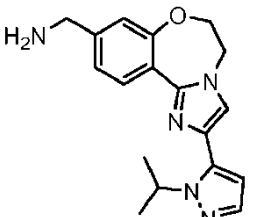
nr.	Struktur	Navn
		d[[1,4]oksazepin-9-yl]piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid
321		2-(((1R,3r,5S)-3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-yl)acetamid
322		2-(((1R,3S,5S)-3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-yl)acetamid
323		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4-metylpiperazin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin
324		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-2-on

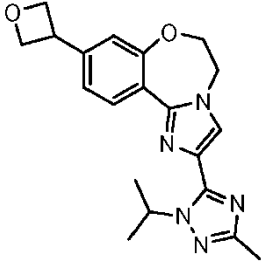
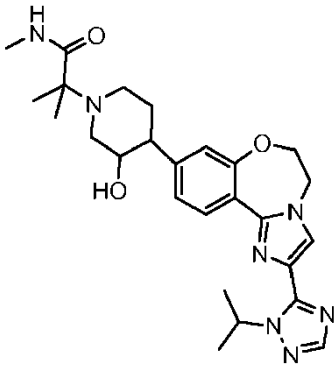
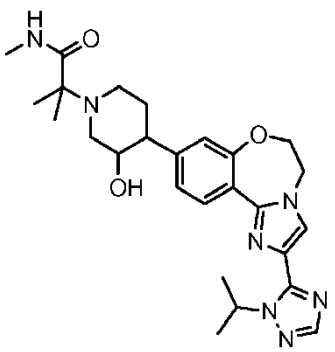
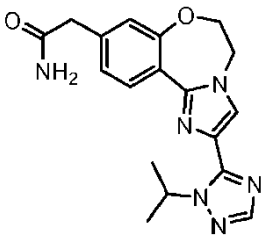
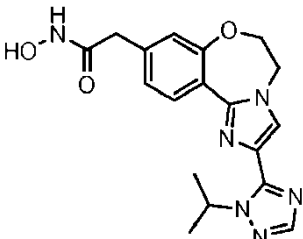
nr.	Struktur	Navn
		
325		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-2-on
326		
327		4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on
328		(3R,4S)-4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-3-ol
329		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid

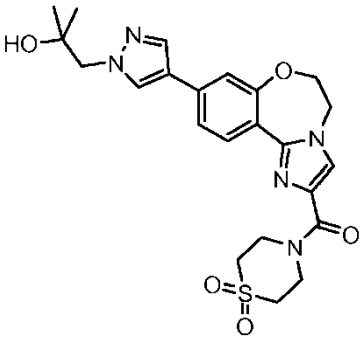
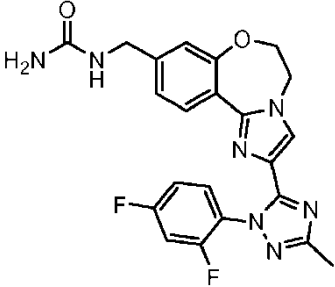
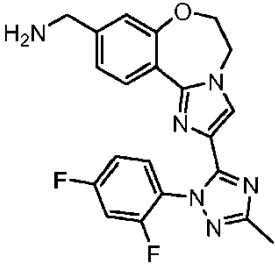
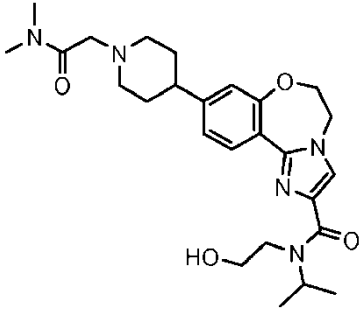
nr.	Struktur	Navn
		
330		2-(3-hydroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamid
331		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid
332		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)acetamid
333		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin-9(8H)-on

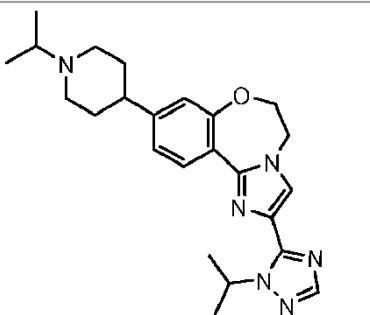
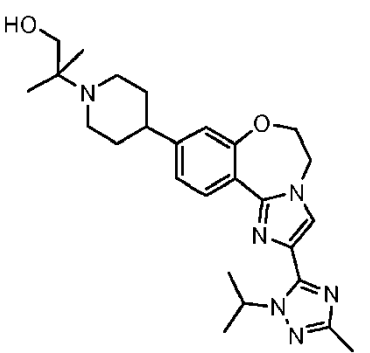
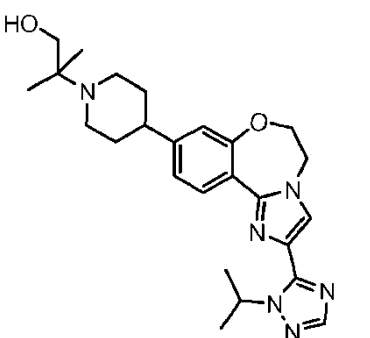
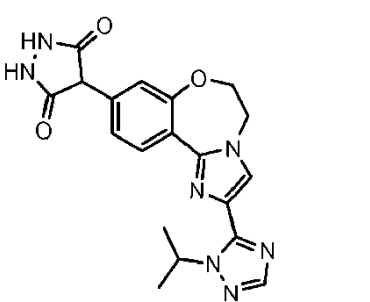
nr.	Struktur	Navn
		
334		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,2-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N-metylacetamid
335		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,2-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid
336		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)eddiksyre
337		1-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)urinstoff
338		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-

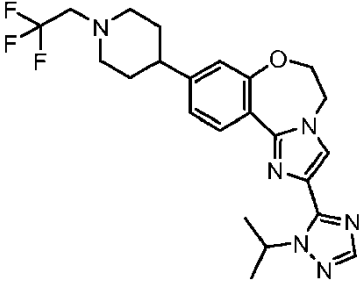
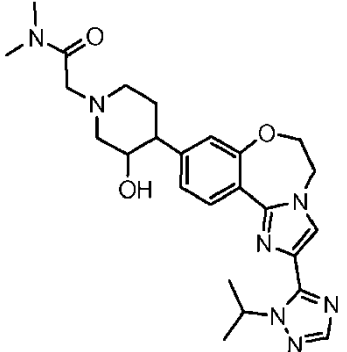
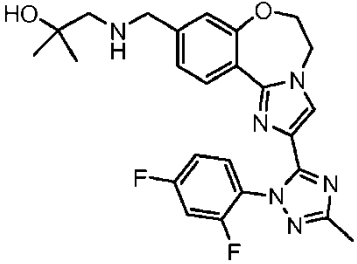
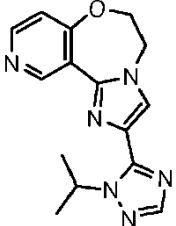
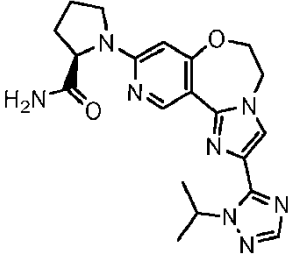
nr.	Struktur	Navn
		dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
339		1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-4-karboksamid
340		1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-4-ol
341		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-morfolino-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin
342		N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)acetamid
343		1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin-9-

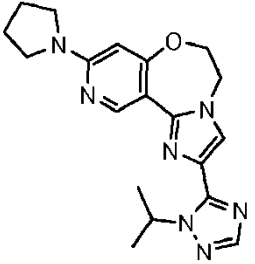
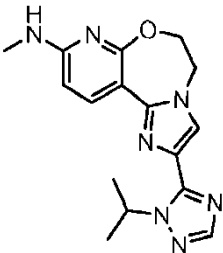
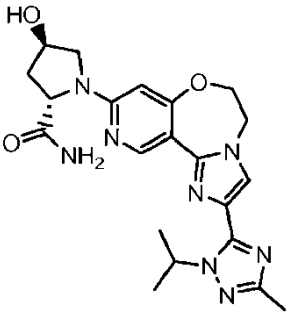
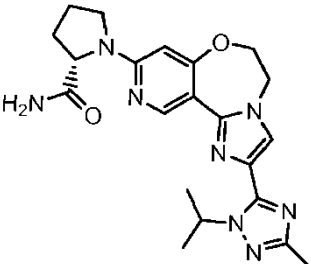
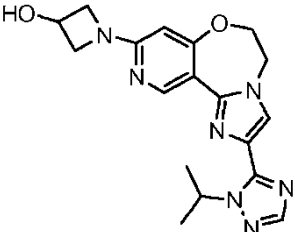
nr.	Struktur	Navn
		yl)azetidin-3-karboksamid
344		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propanamid
345		(2R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propanamid
346		2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid
347		(2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metanamin
348		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(oxetan-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-

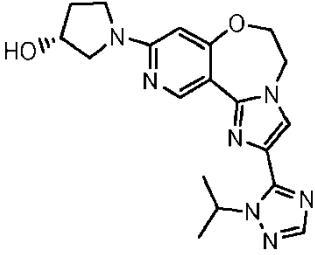
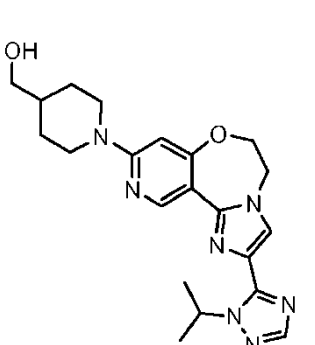
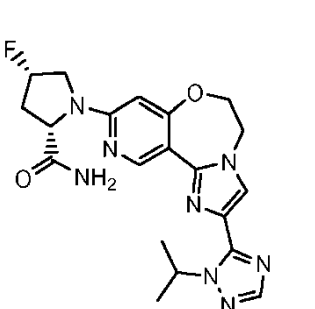
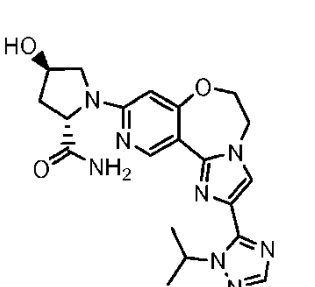
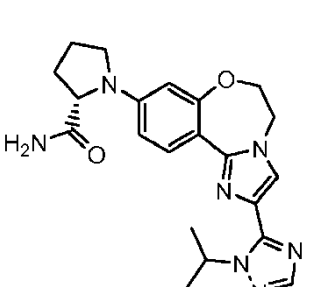
nr.	Struktur	Navn
		d[1,4]oksazepin
349		2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamid
350		2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamid
351		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)acetamid
352		N-hydroxy-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)acetamid

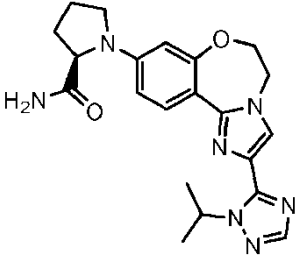
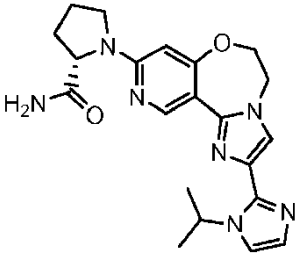
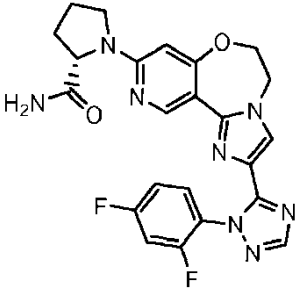
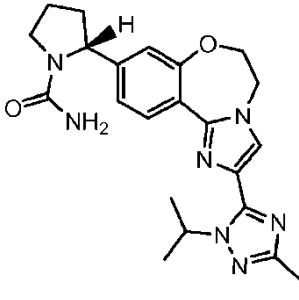
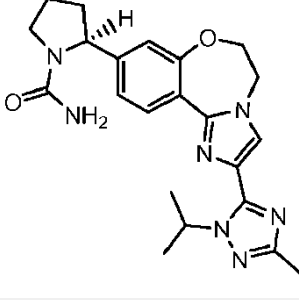
nr.	Struktur	Navn
353		(9-(1-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)(S-dioksotiomorfolino)metanon
354		1-((2-(1-(2,4-difluorfenyl)-3-metyl-1 H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)urinstoff
355		(2-(1-(2,4-difluorfenyl)-3-metyl-1 H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metanamin
356		9-(1-(2-(dimetylamino)-2-oksoetyl)piperidin-4-yl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-isopropyl-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-2-karboksamid
357		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin

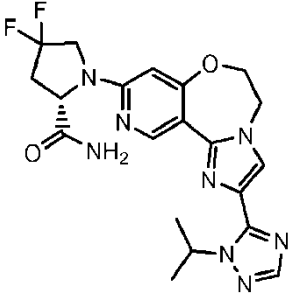
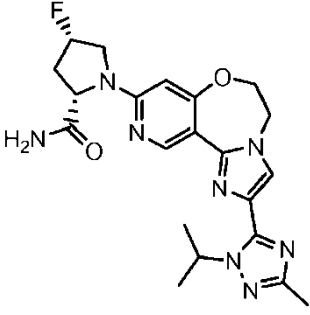
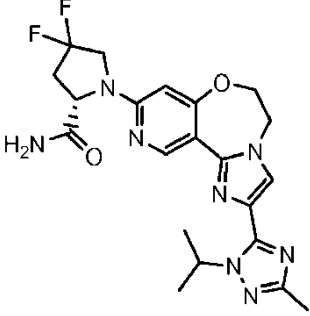
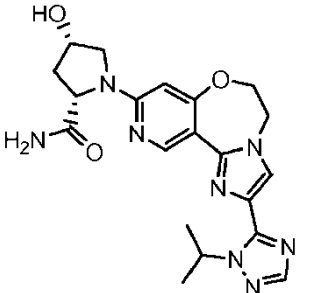
nr.	Struktur	Navn
		
358		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol
359		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol
360		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrazolidin-3,5-dion
361		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

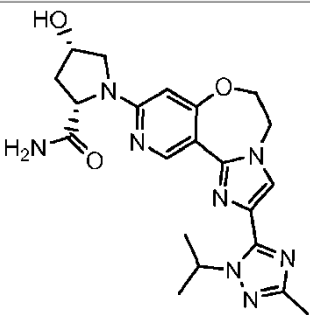
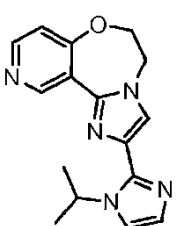
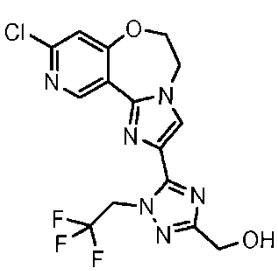
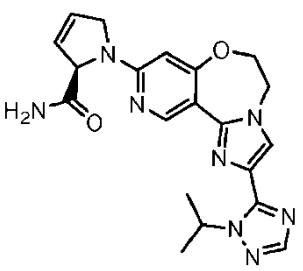
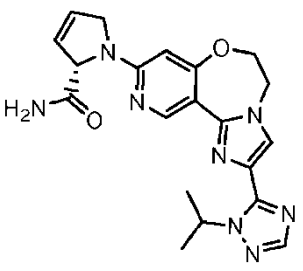
nr.	Struktur	Navn
		
362		2-(3-hydroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid
363		1-((2-(1-(2,4-difluorfenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metylamino)-2-metylpropan-2-ol
364		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin
365		(2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
366		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrrolidin-1-

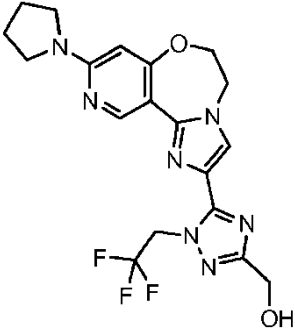
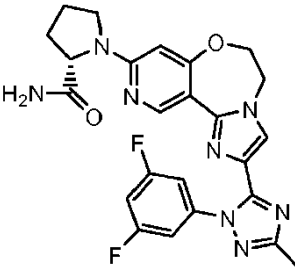
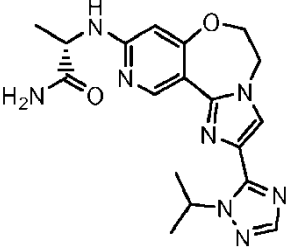
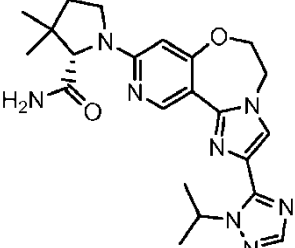
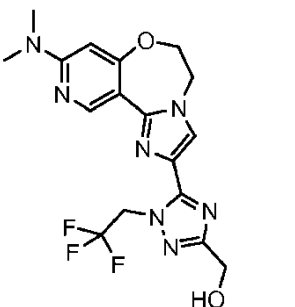
nr.	Struktur	Navn
		yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin
367		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin-9-amin
368		(2S,4R)-4-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
369		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
370		1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-3-ol
371		(3R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-

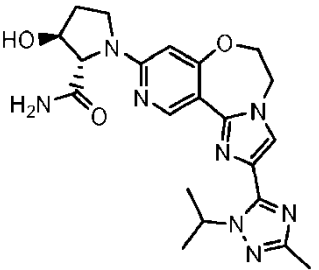
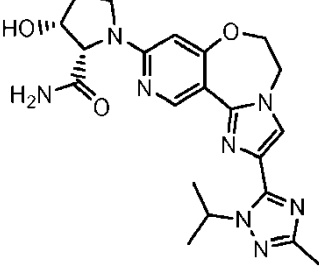
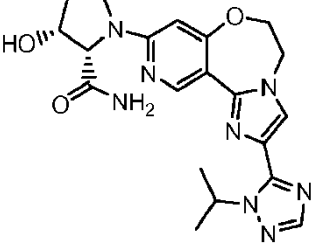
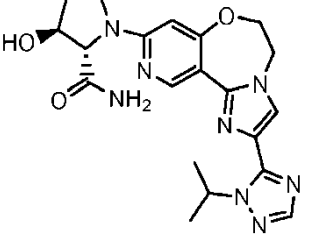
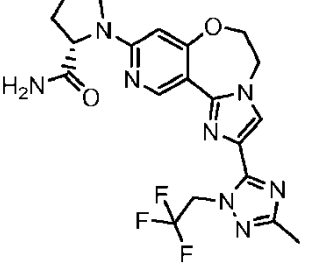
nr.	Struktur	Navn
		yl)pyrrrolidin-3-ol
372		(1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-4-yl)metanol
373		(2S,4S)-4-fluor-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrrolidin-2-karboksamid
374		(2S,4R)-4-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrrolidin-2-karboksamid
375		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrrolidin-2-karboksamid
376		(2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-

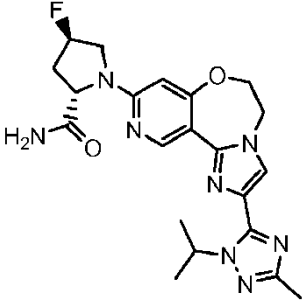
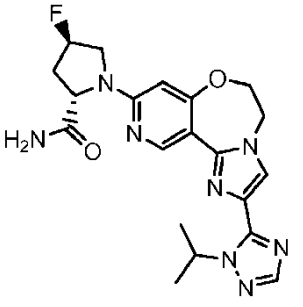
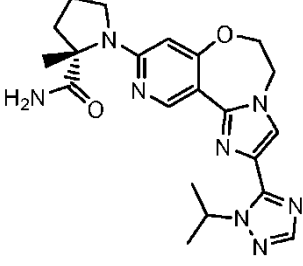
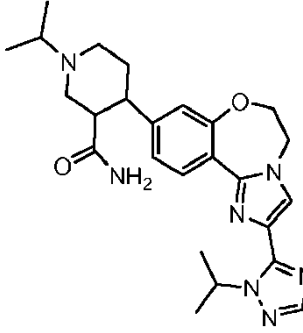
nr.	Struktur	Navn
		dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
377		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
378		(2S)-1-(2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
379		(2R)-2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-1-karboksamid
380		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-1-karboksamid
381		(2S)-4,4-difluor-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-

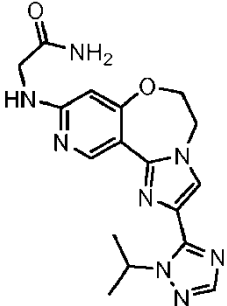
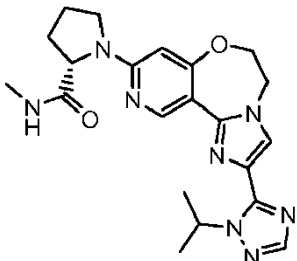
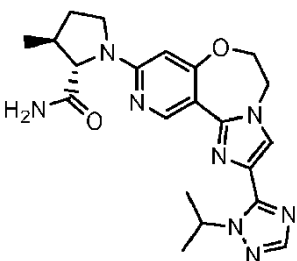
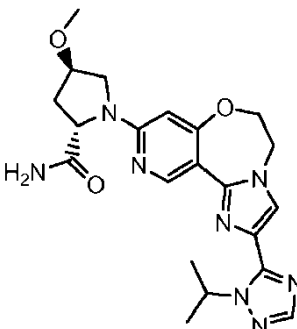
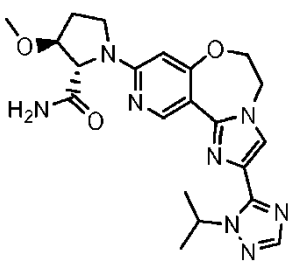
nr.	Struktur	Navn
		yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
382		(2S,4S)-4-fluor-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl))-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
383		(2S)-4,4-difluor-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl))-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
384		(2S,4S)-4-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl))-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
385		(2S,4S)-4-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl))-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid

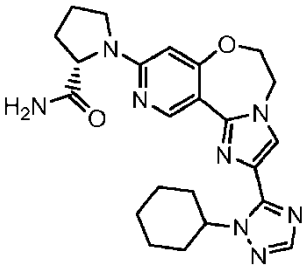
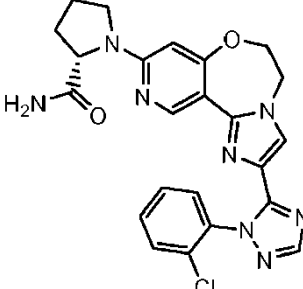
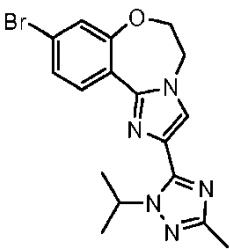
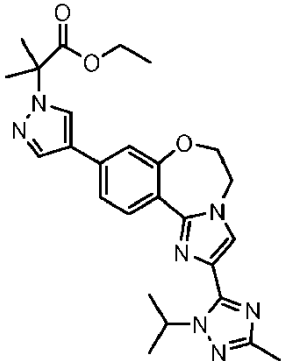
nr.	Struktur	Navn
		
386		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin
387		(5-(9-klor-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol
388		(2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-karboksamid
389		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-karboksamid
390		(5-(9-(pyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol

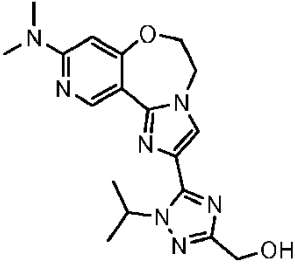
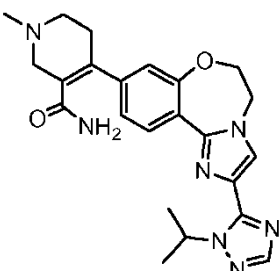
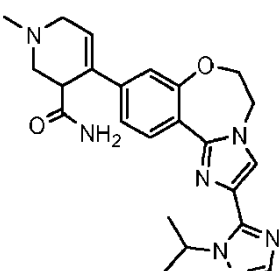
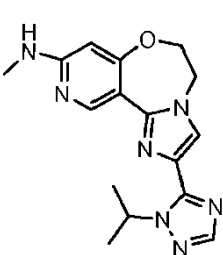
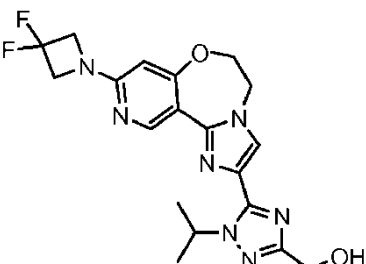
nr.	Struktur	Navn
		
391		(2S)-1-(2-(1-(3,5-difluorfenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
392		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)propanamid
393		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-3,3-dimetylpyrrolidin-2-karboksamid
394		(5-(9-(dimetylamino)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol

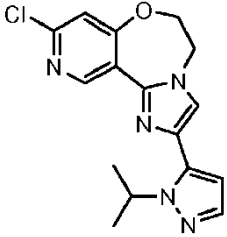
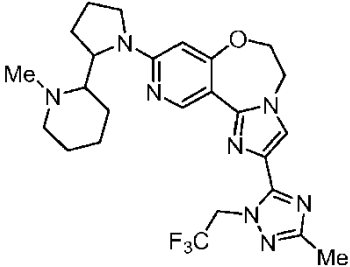
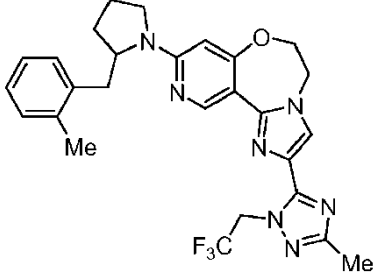
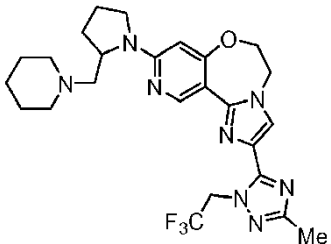
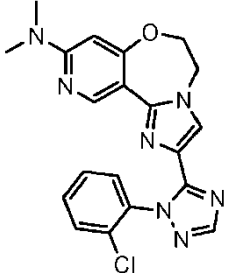
nr.	Struktur	Navn
395		(2S,3S)-3-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
396		(2S,3R)-3-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
397		(2S,3R)-3-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
398		(2S,3S)-3-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
399		(2S)-1-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
400		(2S,4R)-4-fluor-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-

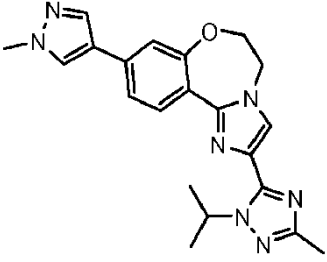
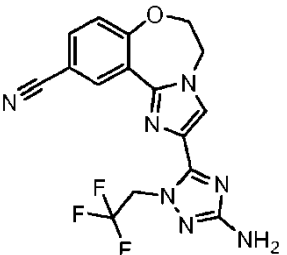
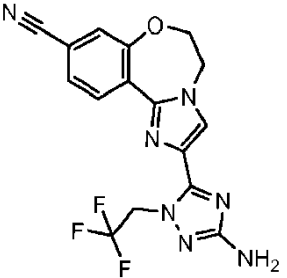
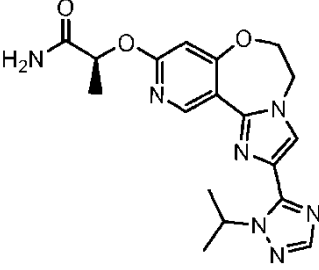
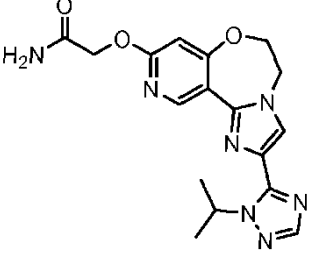
nr.	Struktur	Navn
		triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
401		(2S,4R)-4-fluor-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
402		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-2-metylpyrrolidin-2-karboksamid
403		1-isopropyl-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-3-karboksamid
404		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)acetamid

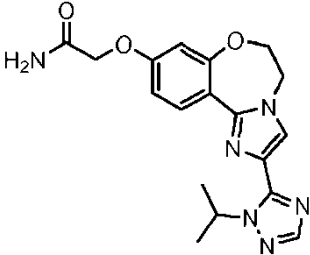
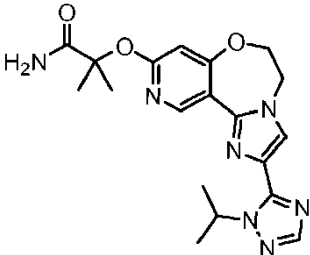
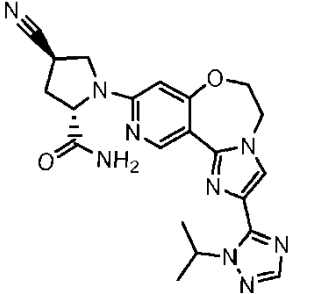
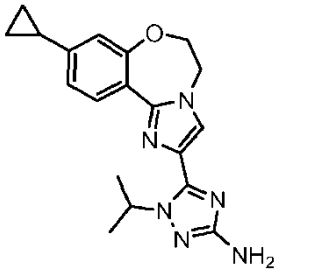
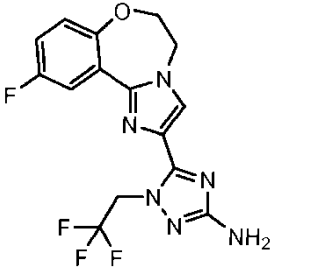
nr.	Struktur	Navn
		
405		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-N-metylpyrrolidin-2-karboksamid
406		(2S,3S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-3-metylpyrrolidin-2-karboksamid
407		(2S,4R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-4-metoksyprrolidin-2-karboksamid
408		(2S,3S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-3-metoksyprrolidin-2-karboksamid

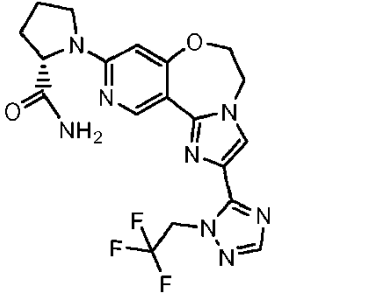
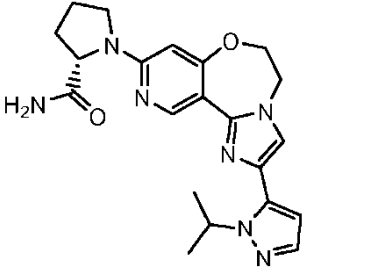
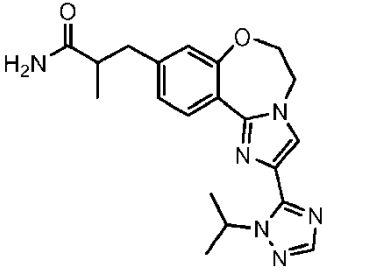
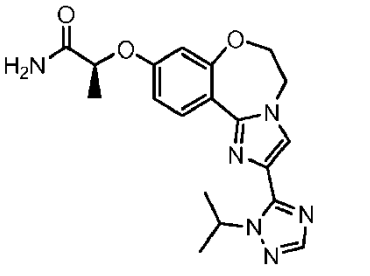
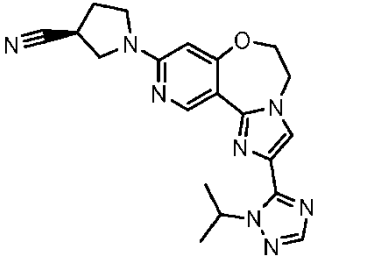
nr.	Struktur	Navn
409		(2S)-1-(2-(1-cykloheksyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
410		(2S)-1-(2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
411		9-brom-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
412		etyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat
413		(5-(9-(dimetylamino)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol

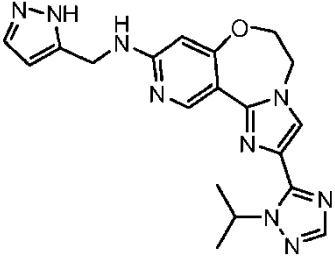
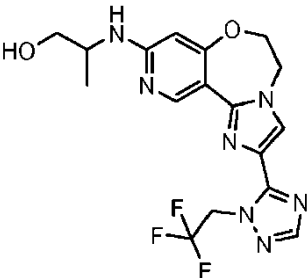
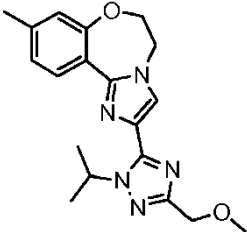
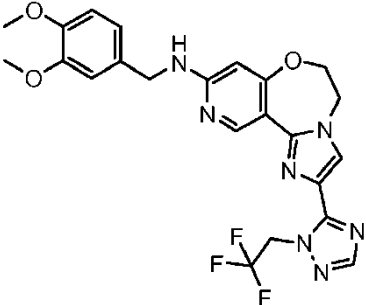
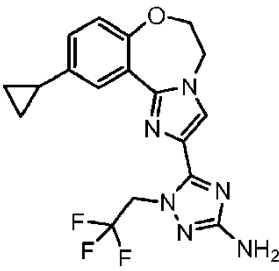
nr.	Struktur	Navn
		
414		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboksamid
415		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboksamid
416		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin
417		(5-(9-(3,3-difluorazetid-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol
418		9-klor-2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin

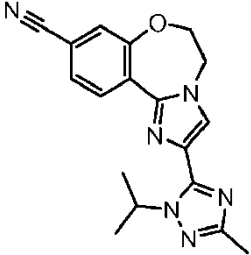
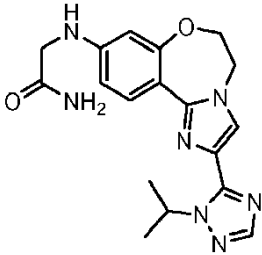
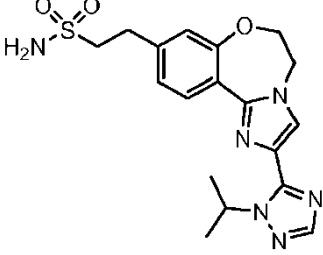
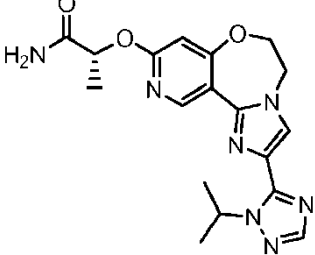
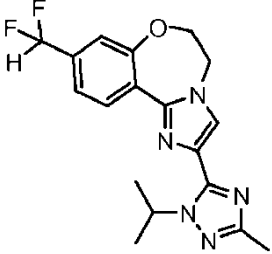
nr.	Struktur	Navn
		
419		2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(1-metyl-piperidin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin
420		2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(2-metylbenzyl)pyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin
421		2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(piperidin-1-ylmetyl)pyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin
422		2-(1-(2-klorofenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N,N-dimetyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin
423		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo

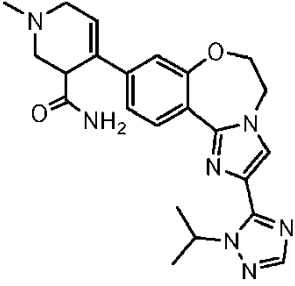
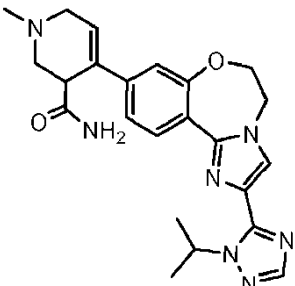
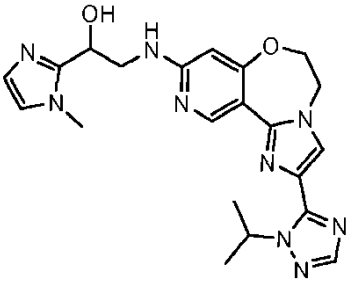
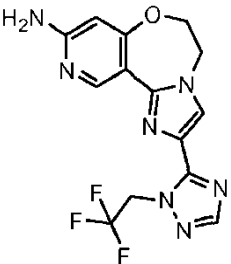
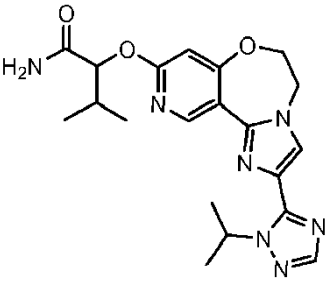
nr.	Struktur	Navn
		[1,2-d][1,4]oksazepin
424		2-(3-amino-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karbonitril
425		2-(3-amino-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karbonitril
426		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid
427		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yloksy)acetamid
428		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-

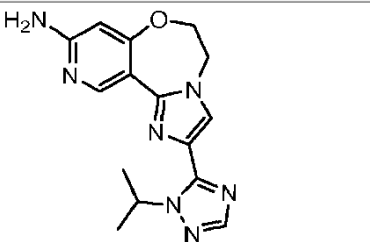
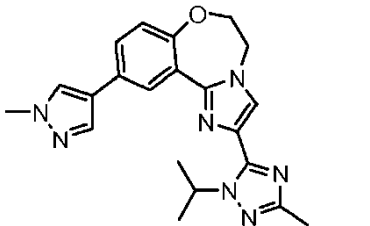
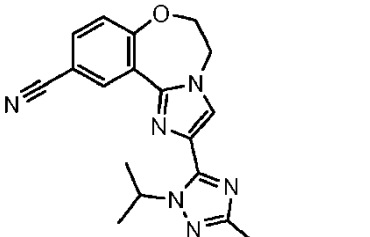
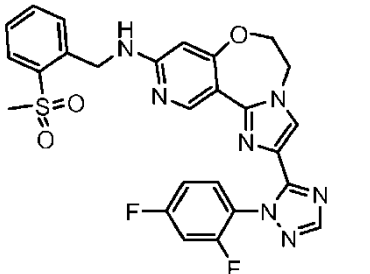
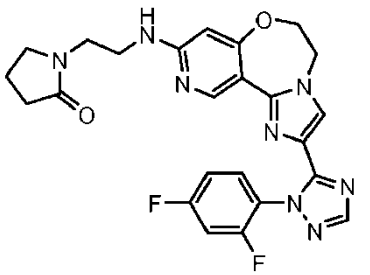
nr.	Struktur	Navn
		yloksy)acetamid
429		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yloksy)-2-metylpropanamid
430		(2S,4R)-4-cyano-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
431		5-(9-cyklopropyl-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin
432		5-(10-fluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
433		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-

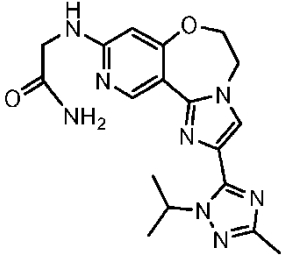
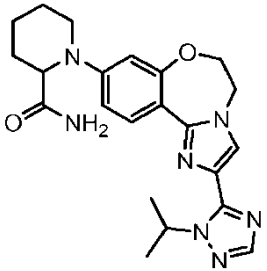
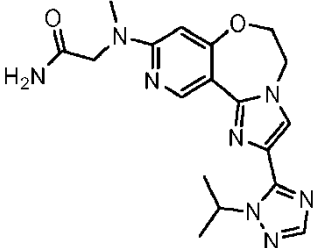
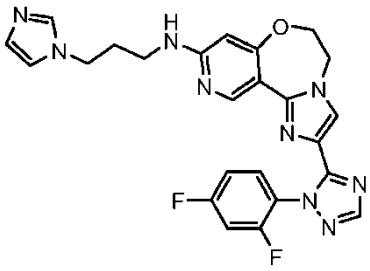
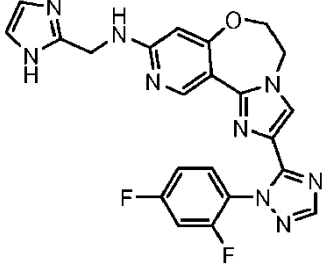
nr.	Struktur	Navn
		5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
434		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
435		3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-2-metylpropanamid
436		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid
437		(3S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-3-karbonitril
438		N-((1H-pyrazol-5-yl)metyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-

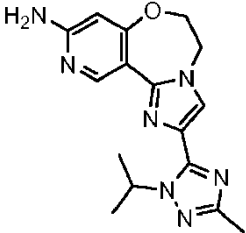
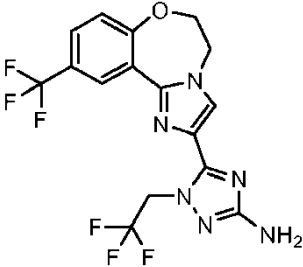
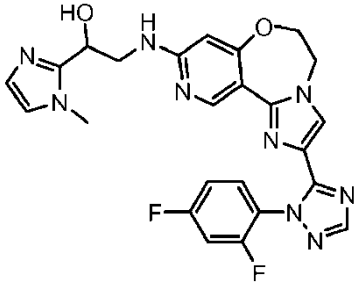
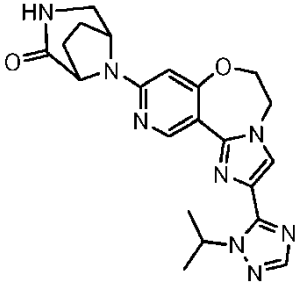
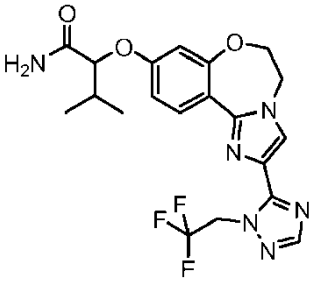
nr.	Struktur	Navn
		triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin
439		2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)propan-1-ol
440		2-(1-isopropyl-3-(metoksymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metyl-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin
441		N-(3,4-dimetoksybenzyl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin
442		5-(10-cyklopropyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
443		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-

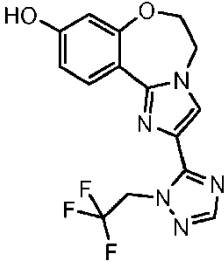
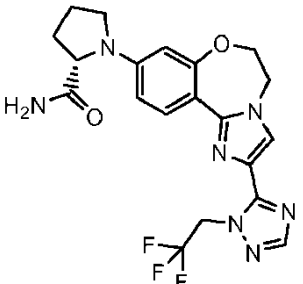
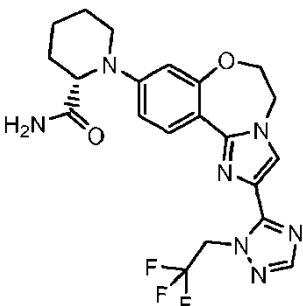
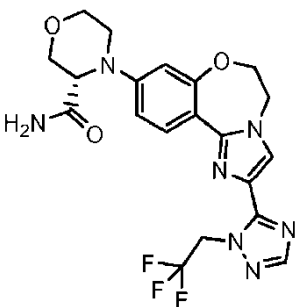
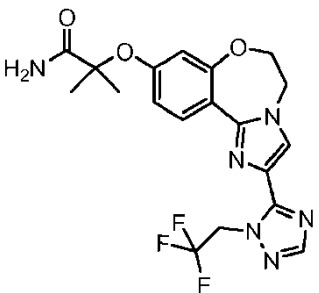
nr.	Struktur	Navn
		karbonitril
444		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-ylamino)acetamid
445		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)etansulfonamid
446		(R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)loksy)propanamid
447		9-(difluormetyl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
448		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboksamid

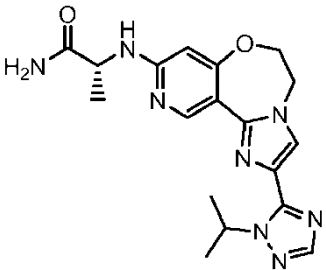
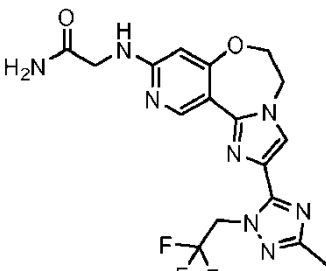
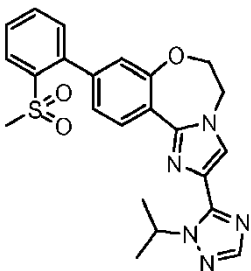
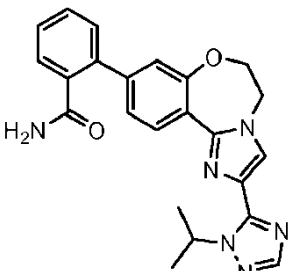
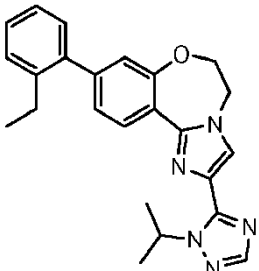
nr.	Struktur	Navn
		
449		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboksamid
450		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)-1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)etanol
451		2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin
452		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yloksy)-3-metylbutanamid
453		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-

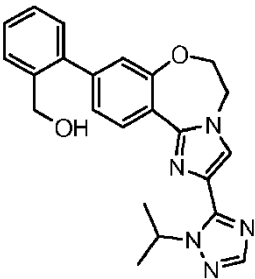
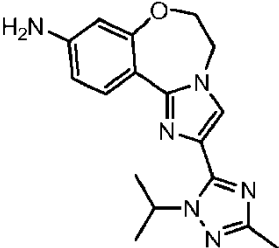
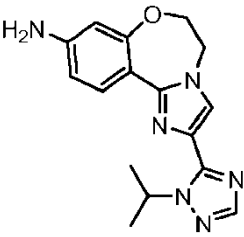
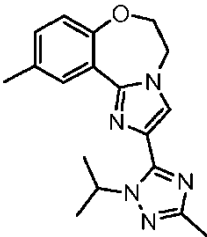
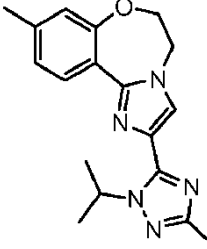
nr.	Struktur	Navn
		dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin
454		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
455		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karbonitril
456		2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)benzyl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin
457		1-(2-(2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)etyl)pyrrolidin-2-on
458		2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)acetamid

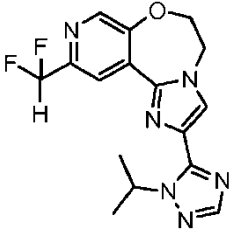
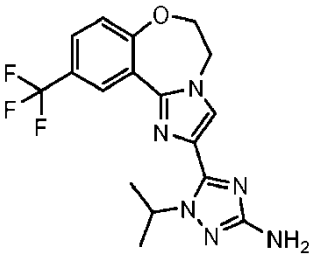
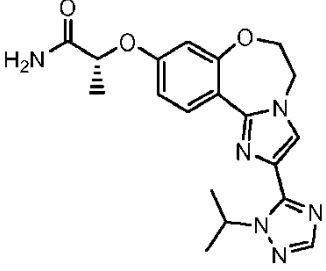
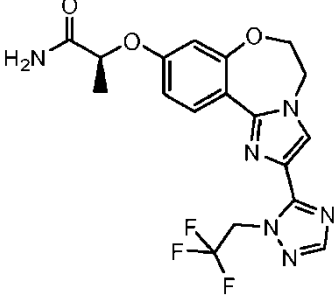
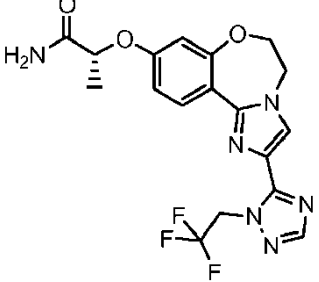
nr.	Struktur	Navn
		
459		1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-2-karboksamid
460		2-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)(metyl)amino)acetamid
461		N-(3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)-2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin
462		N-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin
463		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-

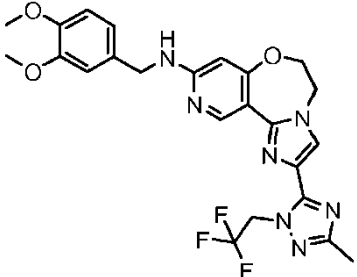
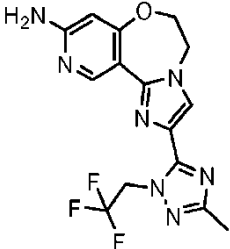
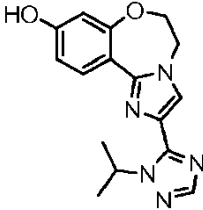
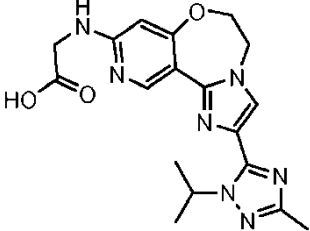
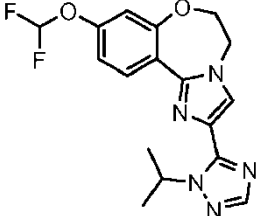
nr.	Struktur	Navn
		amin
464		1-(2,2,2-trifluorethyl)-5-(10-(trifluoromethyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
465		2-(2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)-1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)etanol
466		8-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-on
467		3-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)butanamid
468		2-(1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-

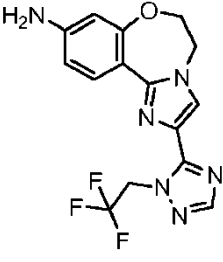
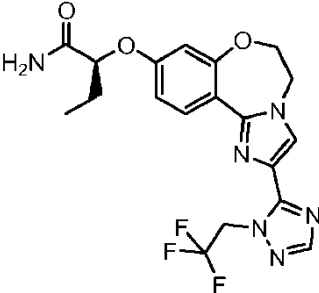
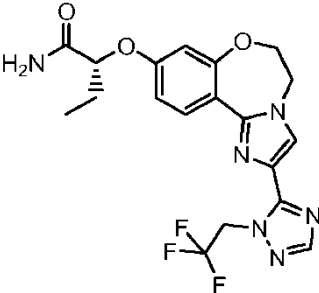
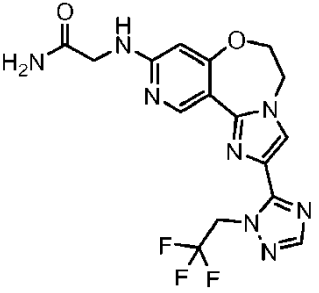
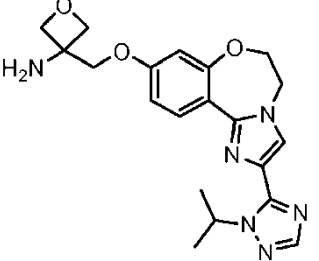
nr.	Struktur	Navn
		dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-ol
469		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid
470		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-2-karboksamid
471		(3S)-4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)morfolin-3-karboksamid
472		2-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid

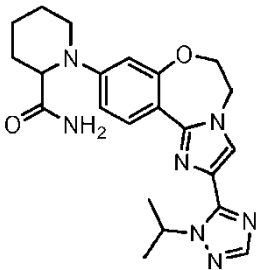
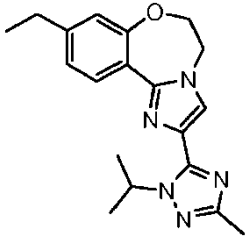
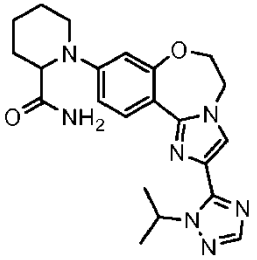
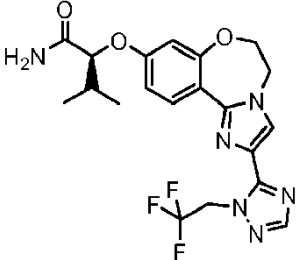
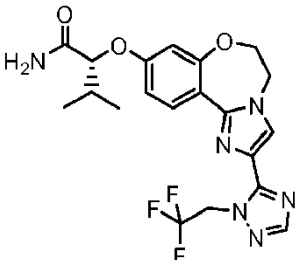
nr.	Struktur	Navn
473		(2R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)propanamid
474		2-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)acetamid
475		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(metylsulfonyl)fenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
476		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)benzamid
477		9-(2-etylfenyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

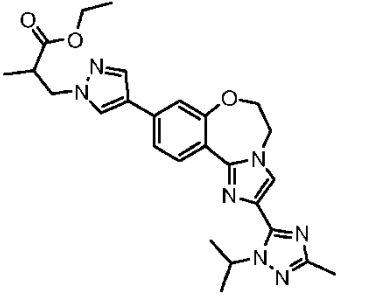
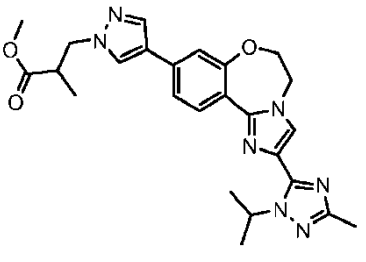
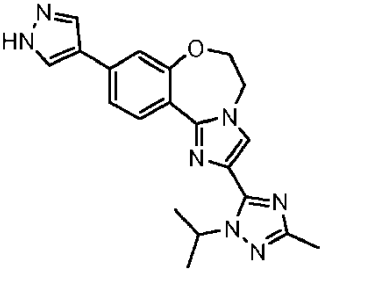
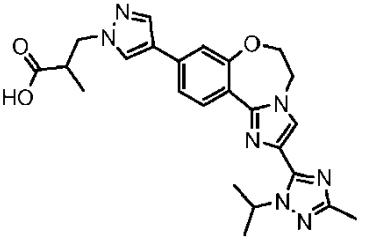
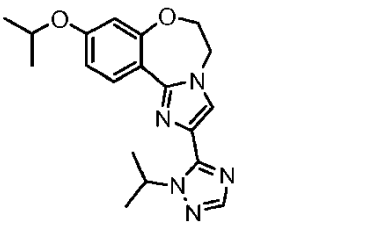
nr.	Struktur	Navn
478		(2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)fenyl)metanol
479		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-amin
480		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-amin
481		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
482		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
483		10-(difluormetyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-

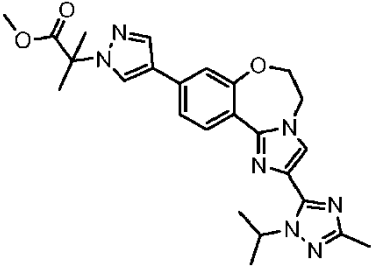
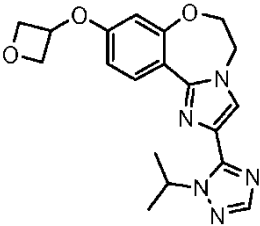
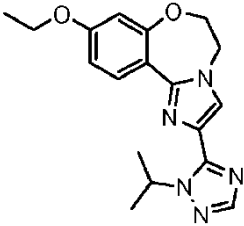
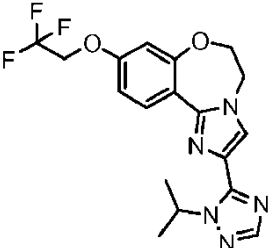
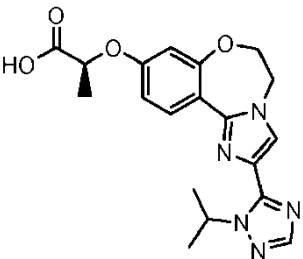
nr.	Struktur	Navn
		f][1,4]oksazepin
484		1-isopropyl-5-(10-(trifluormetyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
485		(2R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid
486		(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid
487		(2R)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid
488		N-(3,4-dimetoksybenzyl)-2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-

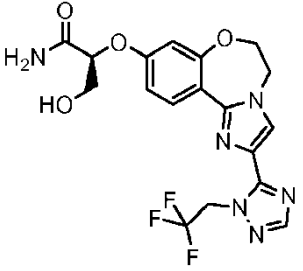
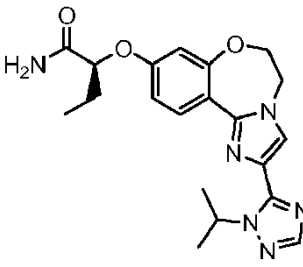
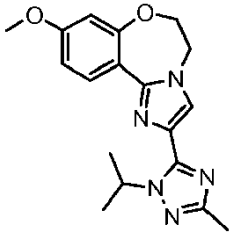
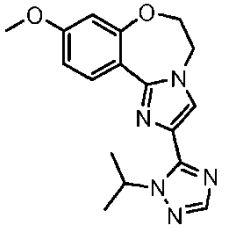
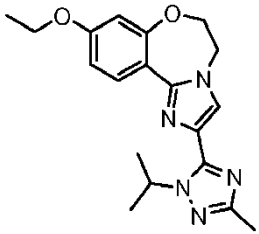
nr.	Struktur	Navn
		dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin
489		2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin
490		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-ol
491		2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)eddiksyre
492		9-(difluormetoksy)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
493		2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-amin

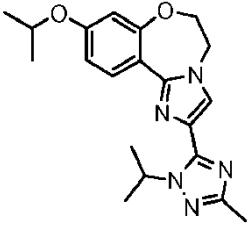
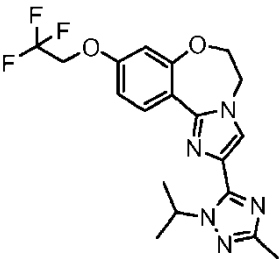
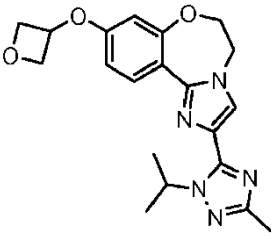
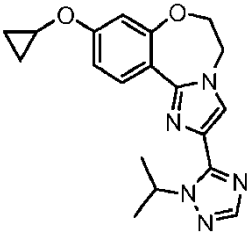
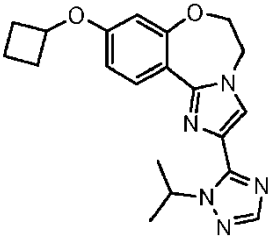
nr.	Struktur	Navn
		
494		(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)butanamid
495		(2R)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)butanamid
496		2-(2-(1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)acetamid
497		3-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)metyl)oxetan-3-amin

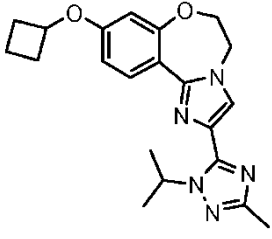
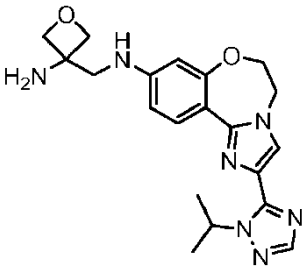
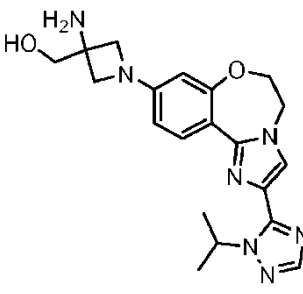
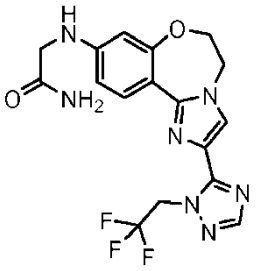
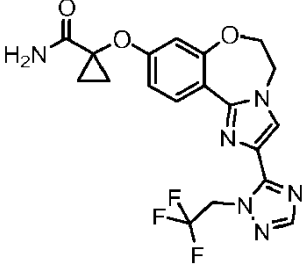
nr.	Struktur	Navn
498		1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-2-karboksamid
499		9-etyl-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin
500		1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-2-karboksamid
501		(2S)-3-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)butanamid
502		(2R)-3-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)butanamid
503		etyl 3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-

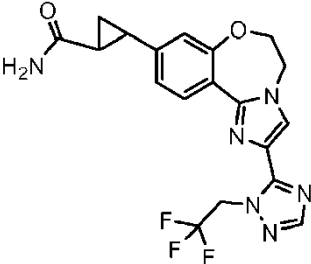
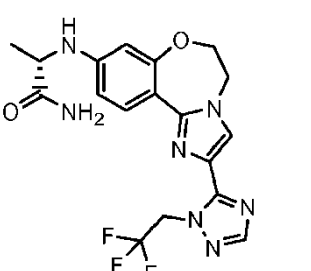
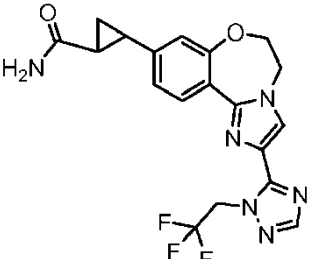
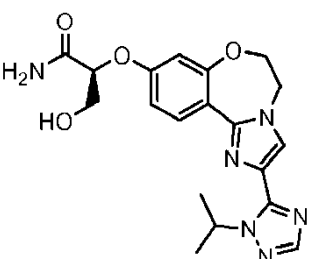
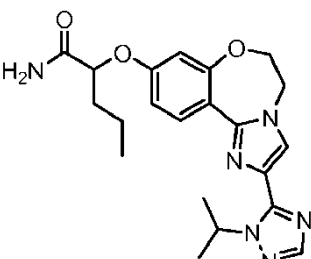
nr.	Struktur	Navn
		9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat
504		metyl 3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat
505		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
506		3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoic acid
507		9-isopropoksi-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
508		metyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat

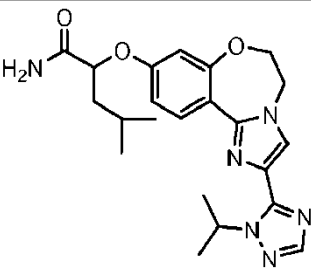
nr.	Struktur	Navn
		
509		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(oxetan-3-yloksy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
510		9-etoksy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin
511		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2,2,2-trifluoretoksy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
512		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propansyre
513		(2S)-3-hydroksy-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid

nr.	Struktur	Navn
		
514		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)oksy)butanamid
515		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metoksy-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
516		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metoksy-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
517		9-etoksy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
518		9-isopropoksy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

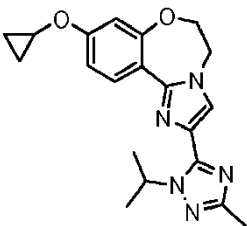
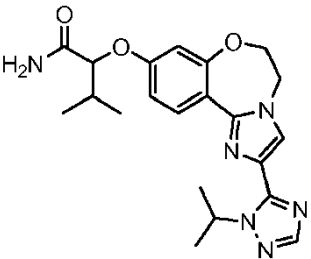
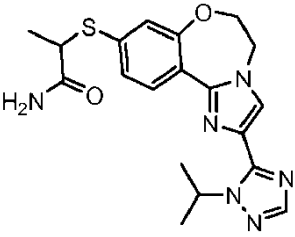
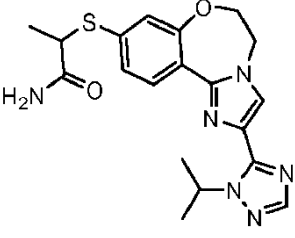
nr.	Struktur	Navn
		
519		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2,2,2-trifluoretoksy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
520		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(oxetan-3-yloksy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
521		9-cyklopropoksy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
522		9-cyklobutoksy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
523		9-cyklobutoksy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

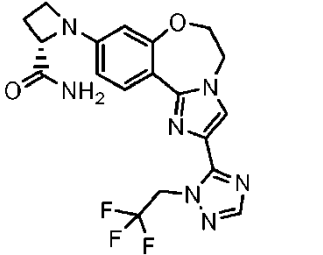
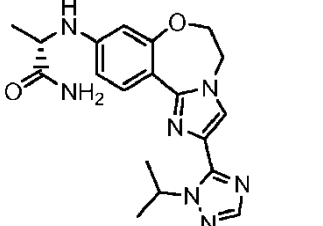
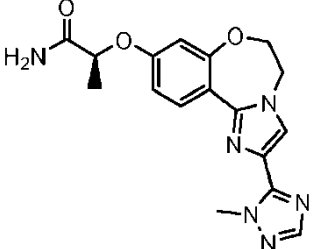
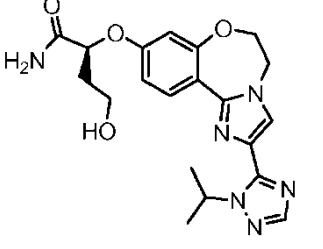
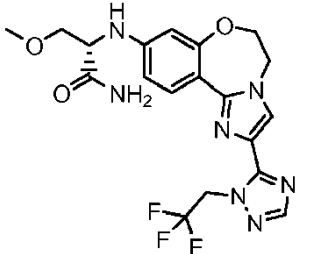
nr.	Struktur	Navn
		
524		N-((3-aminooxetan-3-yl)metyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-amin
525		(3-amino-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-3-yl)metanol
526		2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-ylamino)acetamid
527		1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)oksy)cyklopropankarboksamid
528		2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-

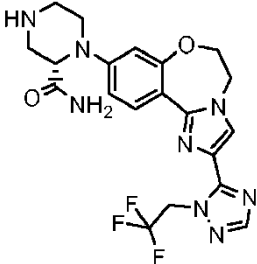
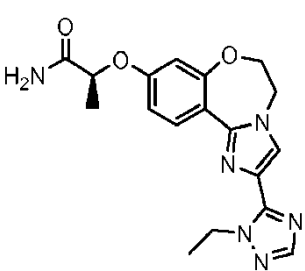
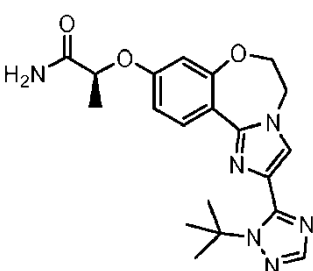
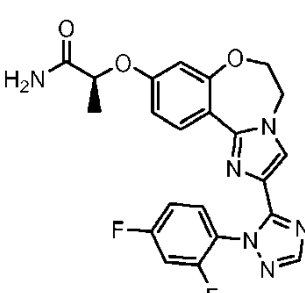
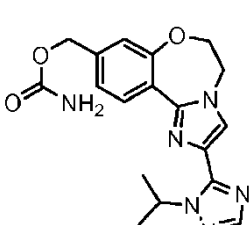
nr.	Struktur	Navn
		yl)cyklopropankarboksamid
529		(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-ylamino)propanamid
530		2-(2-(1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)cyklopropankarboksamid
531		(2S)-3-hydroxy-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloxy)propanamid
532		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloxy)pentanamid
533		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-

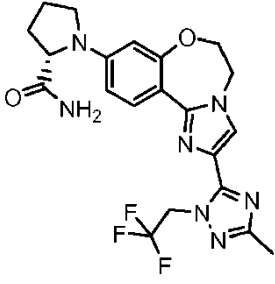
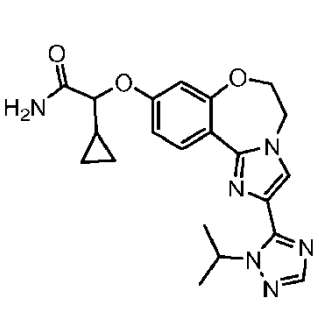
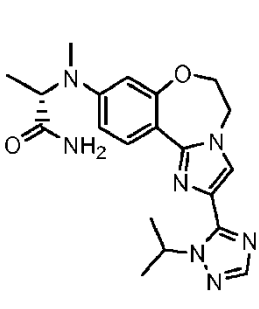
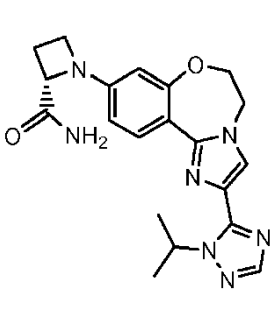
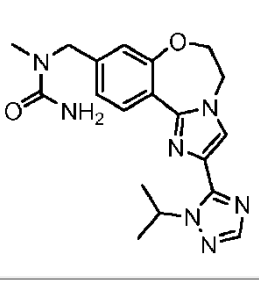
nr.	Struktur	Navn
		yloksy)-4-metylpentanamid

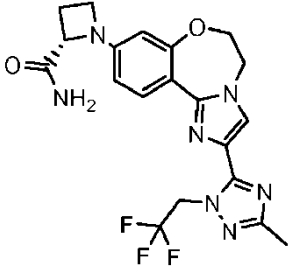
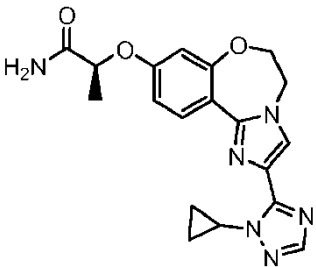
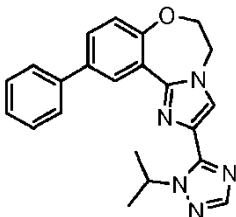
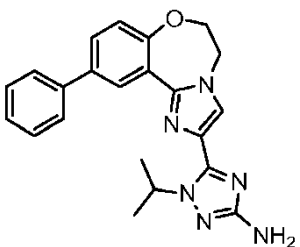
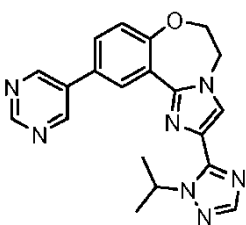
Tabell 3.

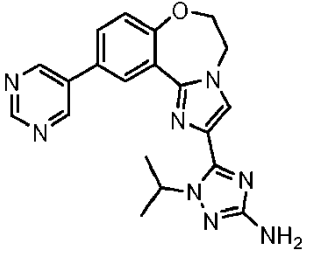
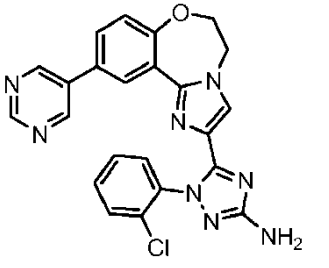
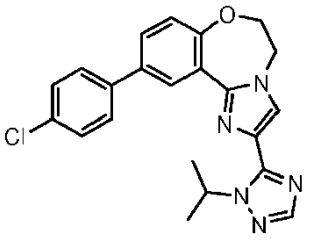
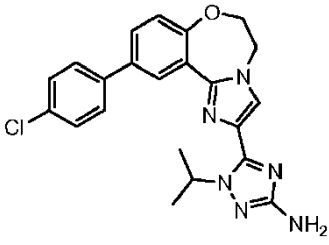
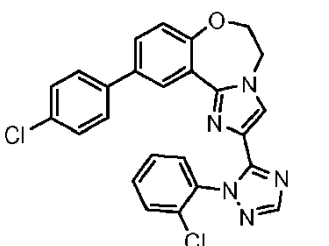
nr.	Struktur	Navn
534		9-cyklopropoksy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
535		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)-3-metylbutanamid
536		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yltio)propanamid
537		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yltio)propanamid
538		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-

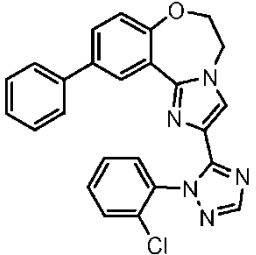
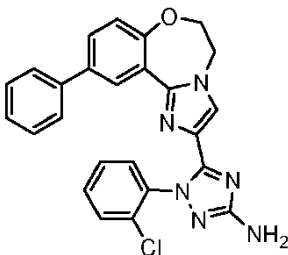
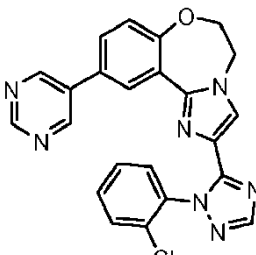
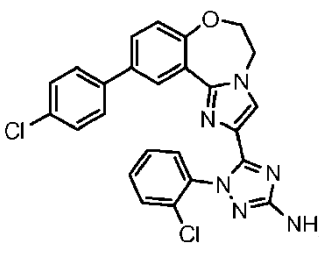
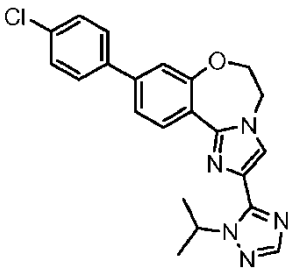
nr.	Struktur	Navn
		yl)azetidin-2-karboksamid
539		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-ylamino)propanamid
540		(2S)-2-(2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid
541		(2S)-4-hydroksy-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)butanamid
542		(2S)-3-metoksy-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-ylamino)propanamid
543		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-2-karboksamid

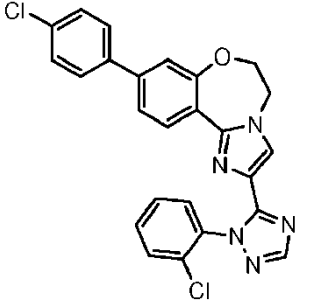
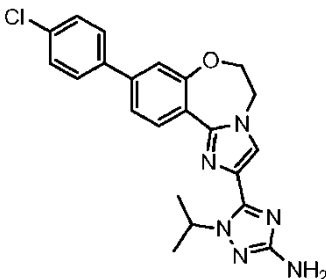
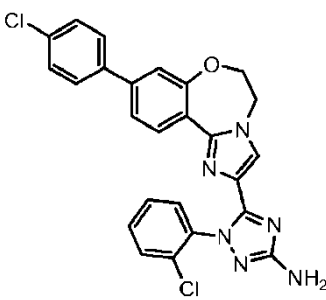
nr.	Struktur	Navn
		
544		(2S)-2-(2-(1-etyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid
545		(2S)-2-(2-(1-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid
546		(2S)-2-(2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid
547		(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl karbamat
548		(2S)-1-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid

nr.	Struktur	Navn
		
549		2-cyklopropyl-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)acetamid
550		(2S)-2-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)(metyl)amino)propanamid
551		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-2-karboksamid
552		1-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)-1-metylurea
553		(2S)-1-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-2-karboksamid

nr.	Struktur	Navn
		
554		(2S)-2-(2-(1-cyklopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid
555		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-fenyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
556		1-isopropyl-5-(10-fenyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
557		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
558		1-isopropyl-5-(10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin

nr.	Struktur	Navn
		
559		1-(2-klorfenyl)-5-(10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
560		10-(4-klorfenyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
561		5-(10-(4-klorfenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin
562		10-(4-klorfenyl)-2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
563		2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-fenyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

nr.	Struktur	Navn
		
564		1-(2-klorfenyl)-5-(10-fenyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
565		2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
566		1-(2-klorfenyl)-5-(10-(4-klorfenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
567		9-(4-klorfenyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin
568		9-(4-klorfenyl)-2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

nr.	Struktur	Navn
		
569		5-(9-(4-klorfenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin
570		1-(2-klorfenyl)-5-(9-(4-klorfenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin

[0098] Forbindelsene med formel I ifølge oppfinnelsen kan administreres ved hvilken som helst rute passende til lidelsen som skal behandles. Egnede ruter omfatter oral, parenteral (omfattende subkutan, intramuskulær, intravenøs, intraarteriell, intradermal, intratekal og epidural), transdermal, rektal, nasal, topisk (omfattende bukal og sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonal og intranasal. For lokal immunosuppressiv behandling kan forbindelsene administreres ved intralesional administrering, omfattende perfusering eller på annen måte å kontakte implantatet med inhibatoren før transplantasjon. Det vil forstås at den foretrukne rute kan variere med f.eks. tilstanden til mottageren. Hvor forbindelsen blir administrert oralt kan den formuleres som en pille, kapsel, tablett, etc. med en farmasøytisk akseptabel bærer eller tilsetningsmiddel. Hvor forbindelsen blir administrert parenteralt kan den formuleres med en farmasøytisk akseptabel parenteral konstituent og i en enhetsdoseinjiserbar form, som detaljert nedenfor.

[0099] En dose for å behandle humane pasienter kan være i området på fra ca. 10 mg til ca. 1000 mg med formel I forbindelse. En typisk dose kan være fra ca. 100 mg til ca. 300 mg forbindelse. En dose kan administreres én gang pr. dag (QID), to ganger pr. dag (BID) eller oftere, avhengig av de farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper, omfattende absorpsjon, fordeling, metabolisme og utskilling av den spesielle forbindelsen. I tillegg kan toksisitetsfaktorer innvirke på dosen og administreringsregimet. Når administrert oralt kan pillen, kapselen eller tabletten inntas daglig eller sjeldenere over en spesifisert tidsperiode. Regimet kan gjentas over flere terapicykler.

[0100] Forbindelser med formel I kan også være anvendelige for behandling av hyperproliferative sykdommer karakterisert ved overekspresjon av proteinkinaser så som de kodet for av PIM; genene Pim-1, Pim-2 og Pim-3 (Proviral Insertion, Moloney) som er implisert i lymfom og faststoff-tumorutvikling (Cuypers et al. (1984) Cell, vol. 37 (1) pp. 141-50; Selten et al. (1985) EMBO J. vol. 4 (7) pp. 1793-8; van der Lugt et al. (1995) EMBO J. vol. 14 (11) pp. 2536-44; Mikkers et al. (2002) Nature Genetics, vol. 32 (1) pp. 153-9; van Lohuizen et al. (1991) Cell, vol. 65 (5) pp. 737-52.

[0101] Kreft som kan behandles i henhold til metodene ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, bryst, eggstokk, livmorhals, prostata, testikkel, urogenetialtrakt, spiserør, strupehode, glioblastoma, nevroblastom, mage, hud, keratoacanthoma, lunge, epidermoid karsinom, storcelle karsinom, ikke-små celle lungekarsinom (NSCLC), småcelle karsinom, lunge adenokarsinom, ben, kolon, adenom, bukspyttkjertel, adenokarsinom, thyroide, follikulær karsinom, uddifferensiert karsinom, papillært karsinom, seminom, melanom, sarkom, blære karsinom, lever karsinom og gallepassasjer, nyrekarsinom, myeloide lidelser, lymfoide lidelser, behårede celler, munnhule og svelg (oral), leppe, tunge, munn, svelg, tynntarm, kolon-rectum, tykktarm, rectum, hjerne og sentralnervesystem, Hodgkins og leukemi.

[0102] Forbindelser med formel I kan være anvendelige for *in vitro*, *in situ* diagnose eller behandling av pattedyrceller, organismer eller assosierte patologiske tilstander, så som systemisk og lokal inflammasjon, immun-inflammatoriske sykdommer så som revmatoid artritt, immun undertrykkelse, organtransplantat avvisning, allergier, ulcerativ kolitt, Crohns sykdom, dermatitt, astma, systemisk lupus erythematosus, Sjögrens Syndrom, multippel sklerose, sklerodermi/systemisk sklerose, idiopatisk trombocytopen purpura (ITP), anti-nøytrofil cytoplasmatisk antistoff (ANCA) vaskulitt, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), psoriasis og for generelle leddbeskyttende effekter.

[0103] Forbindelser med formel I kan være anvendelige for behandling av lidelser i hjernen og sentralnervesystemet som krever transport over blod-hjerne barrieren. Visse Forbindelser med formel I har fordelaktige egenskaper for levering til hjernen. Lidelser i hjernen som effektivt kan behandles med Forbindelser med formel I omfatter metastatiske og primære hjernetumorer, så som glioblastoma og melanom.

[0104] Forbindelser med formel I kan være anvendelige for behandling av okulære lidelser ved lokalisert levering til øyet. Visse Forbindelser med formel I har fordelaktige egenskaper for levering til øyet.

[0105] Et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse ved behandling av sykdommene eller tilstander beskrevet her hos et pattedyr, f.eks. et menneske, som lider av en slik sykdom eller lidelse. Også tilveiebrakt er anvendelse av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse ved fremstilling av et medikament for behandling av sykdommene og tilstandene beskrevet her hos et varmblodig dyr, så som et pattedyr, f.eks. et menneske, som lider av en slik lidelse.

[0106] For å anvende en forbindelse med formel I for terapeutisk behandling (omfattende profylaktisk behandling) av pattedyr omfattende mennesker, formuleres det normalt i henhold til standard farmasøytisk praksis som et farmasøytisk preparat. I henhold til dette aspekt ifølge oppfinnelsen tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller en bærer.

[0107] Et annet aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringer et farmasøytisk preparat omfattende en benzoksazepinforbindelse med formel I og en farmasøytisk akseptabel bærer. Det farmasøytiske preparatet kan videre omfatte én eller flere ytterligere terapeutiske midler.

[0108] En typisk formulering blir fremstilt ved blanding av en forbindelse med formel I og en bærer, fortynningsmiddel eller tilsetningsmiddel. Egnede bærere, fortynningsmidler og tilsetningsmidler er velkjent for fagfolk på området og omfatter materialer så som karbohydrater, vokser, vannoppløselig og/eller svellbare polymerer, hydrofile eller hydrofobe materialer, gelatin, oljer, løsningsmidler, vann og lignende. Den spesielle anvendte bærer, fortynningsmiddel eller tilsetningsmiddel vil avhenge av midlene og formålet for anvendelsen av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse. Løsningsmidler

velges generelt basert på løsningsmidler gjenkjent av fagfolk på området som sikre (GRAS) for administrasjon til et pattedyr. Generelt, er sikre løsningsmidler ikke-toksiske vandige løsningsmidler så som vann og andre ikke-toksisk løsningsmidler som er oppløselige i eller blandbare med vann. Egnede vandige løsningsmidler omfatter vann, etanol, propylenglykol, polyetylenglykoler (f.eks. PEG 400, PEG 300), etc. og blandinger derav. Formuleringene kan også omfatte én eller flere buffere, stabiliserende midler, overflateaktive midler, fuktemidler, smøremidler, emulgeringsmidler, suspenderingsmidler, konserveringsmidler, antioksidanter, opasitetsmidler, flytfremmende midler, prosesserings hjelpemidler, fargemidler, søtningsmidler, parfymer, smaksgivende midler og andre kjente additiver for å gi en elegant presentasjon av medikamentet (dvs. en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller farmasøytiske preparat derav) eller bistå i fremstilling av det farmasøytiske produktet (dvs. medikamentet).

[0109] Formuleringene kan fremstilles ved anvendelse av konvensjonell oppløsnings og blandeprosedyrer. For eksempel løses en medikamentsubstansen (dvs. forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller stabilisert form med Formel I forbindelse (f.eks. kompleks med et cyclodekstrinderivat eller andre kjente komplekseringsmidler)) i et egnet løsningsmiddel i nærvær av én eller flere av tilsetningsmidlene beskrevet ovenfor. Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er typisk formulert til farmasøytiske doseformer for å gi en lett kontrollerbar dose av medikamentet og for å sikre pasienttilpasning med det foreskrevne regimet.

[0110] Det farmasøytiske preparatet (eller formulering) for anvendelse kan pakkes på en rekke måter avhengig av metoden for administrering av medikamentet. Generelt omfatter en artikkel for fordeling en beholder som har deponert deri den farmasøytiske formulering i en passende form. Egnede beholdere er velkjent for fagfolk på området og omfatter materialer så som flasker (plast og glass), doseposere, ampuller, plastposere, metallsylindere og lignende. Beholderen kan også omfatte en inngrepssikker anordning for å forhindre ubetenksom tilgang til innholdet av pakningen. I tillegg har beholderen en etikett som beskriver innholdet av beholderen. Etiketten kan også omfatte passende advarsler.

[0111] Farmasøytiske formuleringer av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles for forskjellige ruter og typer administrering. For eksempel kan en forbindelse med formel I som har den ønskede renhet eventuelt blandes med farmasøytisk akseptable fortynningsmidler, bærere, tilsetningsmidler eller stabiliseringsmidler (Remington's Pharmaceutical sciences (1980) 16th utgave, Osol, A.

Ed.), i form av en lyofilisert formulering, malt pulver eller en vandig løsning. Formulering kan utføres ved blanding av ved omgivelsestemperatur ved den passende pH og ved den ønskede grad av renhet, med fysiologisk akseptable bærere, dvs. bærere som ikke er toksisk for mottagere ved de anvendte dosene og konsentrasjoner. pH i formuleringen avhenger hovedsakelig av den spesielle anvendelsen og konsentrasjonen av forbindelse, men kan være i området fra ca. 3 til ca. 8. Formulering i en acetatbuffer ved pH 5 er en egnet utførelsesform.

[0112] Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse her er fortrinnsvis steril. Spesielt må formuleringer som skal anvendes for *in vivo* administrering være sterile. Slik sterilisering oppnås lett ved filtrering gjennom sterilfiltreringsmembraner.

[0113] Forbindelsen kan vanligvis lagres som et fast preparat, en lyofilisert formulering eller som en vandig løsning.

[0114] De farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen omfattende en forbindelse med formel I formuleres, doseres og administreres på en måte, dvs. mengder, konsentrasjoner, tidsskjema, forløp, konstituenten og administreringsvei i overensstemmelse med god medisinsk praksis. Faktorer for betraktning i denne sammenheng omfatter den spesielle lidelse som behandles, det spesielle pattedyr som behandles, den kliniske tilstanden for den individuelle pasient, årsaken til lidelsen, stedet for levering av midlet, administreringsmetoden, tidsskjemaet for administrering og andre faktorer kjent for leger. Den "terapeutisk effektive mengde" av forbindelsen som skal administreres vil være styrt av slike betraktninger og er den minimale mengde nødvendig for å forhindre, forbedre eller behandle den koaguleringsfaktormedierte lidelsen. Slike mengder er fortrinnsvis mindre enn mengden som er toksisk til verten eller som gjør verten betydelig mer mottagelig for blødning.

[0115] Som et utgangspunkt vil den innledende farmasøytisk effektive mengde med Formel I forbindelse administrert parenteralt pr. dose være i området fra ca. 0,01-100 mg/kg, dvs. ca. 0,1 til 20 mg/kg av pasient kroppsvekt pr. dag, hvor det typisk innledende område av anvendt forbindelse vil være fra 0,3 til 15 mg/kg/dag.

[0116] Akseptable fortynningsmidler, bærere, tilsetningsmidler og stabiliseringsmidler er ikke toksisk til mottagere ved de anvendte dosene og konsentrasjoner og omfatter buffere så som fosfat, citrat og andre organiske syrer; antioksidanter omfattende askorbinsyre og metionin; konserveringsmidler (så som oktadecyldimetylbenzyl ammoniumklorid; heksamethoniumklorid; benzalkoniumklorid, benzethoniumklorid;

fenol, butyl eller benzylalkohol; alkylparabener så som metyl eller propyl paraben; katekol; resorcinol; cykloheksanol; 3-pentanol; og m-cresol); lavmolekylvekts (mindre enn ca. 10 residues) polypeptider; proteiner, så som serum albumin, gelatin eller immunoglobuliner; hydrofile polymerer så som polyvinylpyrrolidon; aminosyrer så som glycin, glutamin, asparagin, histidin, arginin eller lysin; monosakkarider, disakkarider og andre karbohydrater omfattende glukose, mannose eller dekstriner; chelaterende midler så som EDTA; sukkere så som sukrose, mannitol, trehalose eller sorbitol; salt-dannende motioner så som natrium; metallkomplekser (f.eks. Zn-protein komplekser); og/eller ikke-ioniske overflateaktive midler så som TWEEN™, PLURONICS™ eller polyetylglykol (PEG). De aktive farmasøytiske bestanddeler kan også være innkapslet i fremstilte mikrokapsler, f.eks. ved mikroinnkapslingsteknikker eller henholdsvis ved grenseflatepolymerisasjon, f.eks. hydroksymetylcellulose eller gelatin-mikrokapsler og poly-(metylmetacrylat) mikrokapsler, i kolloidale medikamentleveringssystemer (f.eks. liposomer, albumin mikrokuler, mikroemulsjoner, nano-partikler og nanokapsler) eller i makroemulsjoner. Slike teknikker er beskrevet i Remington's Pharmaceutical sciences 16th utgave, Osol, A. Ed. (1980). Preparater med forlenget frigjøring av forbindelser med formel I kan fremstilles. Egnede eksempler på preparater med forlenget frigjøring omfatter semipermeable matrikser av faststoff hydrofobe polymerer inneholdende en forbindelse med formel I, hvilke matrikser er i form av formede artikler, f.eks. filmer eller mikrokapsler. Eksempler på forlenget-frigjørings matrikser omfatter polyestere, hydrogeler (f.eks. poly(2-hydroksyetyl-metakrylat) eller poly(vinylalkohol)), polylactider (US 3773919), kopolymerer av L-glutaminsyre og gamma-etyl-L-glutamat, ikke-nedbrytbar etylen-vinylacetat, nedbrytbar melkesyre-glykolsyre kopolymerer så som LUPRON DEPOT™ (injiserbare mikrokuler sammensatt av melkesyre-glykolsyrekopolymer og leuprolid acetat) og poly-D-(-)-3-hydroksysmørsyre.

[0117] Formuleringene omfatter de som er egnet for administreringsrutene detaljert her. Formuleringene kan hensiktsmessig presenteres i enhetsdoseform og kan fremstilles ved hvilken som helst av metodene velkjent på området farmasi. Teknikker og formuleringer generelt finnes i *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Slike metoder omfatter trinnet å bringe i kontakt den aktive bestanddel med bæreren som utgjør én eller flere tilleggsbestanddeler. Generelt blir formuleringene fremstilt ved uniformt og tett å bringe i kontakt den aktive bestanddel med flytende bærere eller finkelte faste bærere eller begge og deretter, hvis nødvendig, å forme produktet.

[0118] Formuleringer av en forbindelse med formel I egnet for oral administrering kan

fremstilles som adskilte enheter så som piller, kapsler, pulverkapsler eller tabletter hver inneholdende en forutbestemt mengde av en forbindelse med formel I.

[0119] Sammenpressede tabletter kan fremstilles ved sammenpressing i en egnet maskin, den aktive bestanddel i en fri-strømmende form så som et pulver eller granuler, eventuelt blandet med et bindemiddel, glattemiddel, inert fortynningsmiddel, konserveringsmiddel, overflateaktivt eller dispergeringsmiddel. Støpte tabletter kan fremstilles ved støping i en egnet maskin, en blanding av den pulveriserte aktive bestanddel fuktet med et inert flytende fortynningsmiddel. Tablettene kan eventuelt være belagt eller laget med et hakk og eventuelt formulert for å gi langsom eller kontrollert frigjøring av den aktive bestanddel.

[0120] Tabletter, sugetabletter, pastiller, vandige eller oljesuspensjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, harde eller myke kapsler, f.eks. gelatinkapsler, siruper eller eliksirer kan fremstilles for oral anvendelse. Formuleringer av forbindelser med formel I ment for oral anvendelse kan fremstilles i henhold til hvilken som helst metode kjent på området for fremstilling av farmasøytiske preparater og slike preparater kan inneholde ett eller flere midler omfattende søtningsmidler, smaksgivende midler, fargemidler og konserveringsmidler, for å gi et tiltalende preparat. Tabletter inneholdende den aktive bestanddel i blanding med ikke-toksiske farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler som er egnet for fremstilling av tabletter er akseptable. Disse tilsetningsmidler kan være, f.eks. inerte fortynningsmidler, så som kalsium eller natriumkarbonat, laktose, kalsium eller natriumfosfat; granulerings og desintegreringsmidler, så som maisstivelse eller alginsyre; bindemidler, så som stivelse, gelatin eller akasie; og smøremidler, så som magnesiumstearat, stearinsyre eller talk. Tabletter kan være ubelagt eller kan belegges ved kjente teknikker omfattende mikroinnkapsling til forsinket desintegrering og adsorpsjon i mave-tarm-kanalen og gir derved en forlenget virkning over et lengre tidsrom. For eksempel kan et tidsforsinkende materiale så som glyceryl-monostearat eller glyceryl-distearat alene eller med en voks anvendes.

[0121] For behandling av øyet eller annet ytre vev, f.eks. munn og hud, kan formuleringene anvendes som en topisk salve eller krem inneholdende den aktive bestanddel(er) i en mengde på, f.eks. 0,075 til 20% vekt/vekt. Når formulert i en salve kan de aktive bestanddelene anvendes med enten en paraffinisk eller en vann-blandbar salvebase. Alternativt kan de aktive bestanddelene formuleres i en krem med en olje-i-vann krembase.

[0122] Om ønsket kan den vandige fasen av krembasen omfatte en polyhydriks alkohol, dvs. en alkohol som har to eller flere hydroksylgrupper så som propylenglykol, butan 1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol og polyetylglykol (omfattende PEG 400) og blandinger derav. De topiske formuleringer kan om ønsket omfatte en forbindelse som forbedrer absorpsjon eller penetrering av den aktive bestanddel gjennom huden eller andre påvirkede områder. Eksempler på slike dermalt penetrerings-forbedrere omfatter dimetylsulfoksid og relaterte analoger.

[0123] Den oljeaktige fasen i emulsjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være sammensatt fra kjente bestanddeler på en kjent måte. Fasen kan omfatte kun ett emulgeringsmiddel men omfatter ønskelig en blanding av minst ett emulgeringsmiddel med et fett eller en olje eller med både et fett og en olje. Fortrinnsvis er et hydrofilt emulgeringsmiddel omfattet sammen med et lipofilt emulgeringsmiddel som virker som en stabilisator. Det er også foretrukket å omfatte både en olje og et fett. Sammen utgjør emulgeringsmiddel(ene) med eller uten stabilisator(er) den såkalte emulgeringsvoks og voks sammen med oljen og fett utgjør den såkalte emulgeringssalvebase som danner den oljeaktige dispergerte fasen i kremformuleringer. Emulgeringsmidler og emulsjonsstabiliseringsmidler egnet for anvendelse i formuleringene ifølge oppfinnelsen omfatter Tween® 60, Span® 80, cetostearylalkohol, benzylalkohol, myristylalkohol, glyceryl mono-stearat og natriumlaurylsulfat.

[0124] Vandige suspensjoner med forbindelser med formel I inneholder de aktive materialer i blanding med tilsetningsmidler egnet for fremstilling av vandige suspensjoner. Slike tilsetningsmidler omfatter et suspenderingsmiddel, så som natriumkarboksymetylcellulose, croscarmellose, povidon, metylcellulose, hydroksypropyl metylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, gummi tragant og gummi akasie og dispergerings eller fuktemidler så som et naturlig forekommende fosfatid (f.eks. lecitin), et kondensasjonsprodukt av et alkyleneoksid med en fettsyre (f.eks. polyoksyetylenstearat), et kondensasjonsprodukt av etyleneoksid med en langkjedet alifatisk alkohol (f.eks. heptadecaetylenoksyecetanol), et kondensasjonsprodukt av etyleneoksid med en partiell ester avledet fra en fettsyre og et heksitol anhydrid (f.eks. polyoksyetylen sorbitan-monooleat). Den vandige suspensjonen kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler så som etyl eller n-propyl p-hydroksybenzoat, ett eller flere fargemidler, én eller flere smaksgivende midler og ett eller flere søtningsmidler, så som sukrose eller sakkarin.

[0125] De farmasøytiske preparater av forbindelser med formel I kan være i form av et

sterilt, injiserbart preparat, så som en steril injiserbar vandig eller oljeaktig suspensjon. Denne suspensjonen kan formuleres i henhold til kjente teknikk ved anvendelse av de egnede dispergerings eller fuktemidler og suspenderingsmidler som er nevnt ovenfor. Det sterile, injiserbare preparatet kan også være en steril injiserbar løsning eller suspensjon i en ikke-toksisk parenteralt akseptabelt fortynningsmiddel eller løsningsmiddel, så som en løsning i 1,3-butandiol eller fremstilt som et lyofilisert pulver. Blant de akseptable konstituenten og løsningsmidler som kan anvendes er vann, Ringers løsning og isotonisk natriumklorid-løsning. I tillegg kan sterile fikserte oljer konvensjonelt anvendes som et løsningsmiddel eller suspenderingsmedium. For dette formål kan hvilken som helst blandet fiksert olje anvendes omfattende syntetisk mono- eller diglycerider. I tillegg kan fettsyrer så som oleinsyre likeledes anvendes ved fremstilling av injiserbare preparater.

[0126] Mengden av aktiv bestanddel som kan kombineres med bærer materialet for å produsere en enkel doseform vil variere avhengig av verten som behandles og den spesielle administreringsmetode. For eksempel kan en tids-friggjørende formulering ment for oral administrering til mennesker inneholde omtrent 1 til 1000 mg aktivt materiale formulert med en passende og hensiktsmessig mengde av bærer materiale som kan variere fra ca. 5 til ca. 95% av det totale preparatet (vekt:vekt). Det farmasøytiske preparatet kan fremstilles for å gi lett målbare mengder for administrering. For eksempel kan en vandig løsning ment for intravenøs infusjon inneholde fra ca. 3 til 500 µg av den aktive bestanddel pr. milliliter løsning slik at infusjon av et egnet volum med en hastighet på ca. 30 ml/timer kan skje.

[0127] Formuleringer egnet for parenteral administrering omfatter vandige og ikke-vandige sterile injeksjonsløsninger som kan inneholde antioksidanter, buffere, bakteriostatisk midler og løsemidler som gjør formulering isotonisk med blodet til den tilsiktede mottager; og vandige og ikke-vandige sterile suspensjoner som kan omfatte suspenderingsmidler og fortykningsmidler.

[0128] Formuleringer egnet for topisk administrering til øyet omfatter også øyedråper hvor den aktive bestanddel blir oppløst eller suspendert i en egnet bærer, spesielt et vandig løsningsmiddel for den aktive bestanddel. Den aktive bestanddel er fortrinnsvis til stede i slike formuleringer i en konsentrasjon på ca. 0,5 til 20% vekt/vekt, f.eks. ca. 0,5 til 10% vekt/vekt, f.eks. ca. 1,5% vekt/vekt.

[0129] Formuleringer egnet for topisk administrering i munnen omfatter pastiller omfattende den aktive bestanddel i en smakssatt basis, vanligvis sukrose og akasie eller

tragant; pastiller omfattende den aktive bestanddel i en inert basis så som gelatin og glycerin eller sukrose og akasie; og munnvann omfattende den aktive bestanddel i en egnet flytende bærer.

[0130] Formuleringer for rektal administrering kan presenteres som et suppositorium med en egnet base omfattende f.eks. kakaosmør eller et salicylat.

[0131] Formuleringer egnet for intrapulmonal eller nasal administrering har en partikkelstørrelse f.eks. i området 0,1 til 500 mikron (omfattende partikkelstørrelser i et område mellom 0,1 og 500 mikron i inkremerter i mikron så som 0,5, 1, 30 mikron, 35 mikron, etc.), som blir administrert ved rask inhalering gjennom den nasale passasje eller ved inhalering gjennom munnen så som for å nå de alveolare sekker. Egnede formuleringer omfatter vandige eller oljeaktige løsninger av den aktive bestanddel. Formuleringer egnet for aerosol eller tørt pulver administrering kan fremstilles i henhold til konvensjonelle metoder og kan leveres med andre terapeutiske midler så som forbindelser hittil anvendt i behandlingen eller forebygging av lidelser som beskrevet nedenfor.

[0132] Formuleringer egnet for vaginal administrering kan presenteres som pessarier, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum eller sprayformuleringer inneholdende i tillegg til den aktive bestanddel slike bærere som er kjent å være passende på området.

[0133] Formuleringene kan pakkes i enhetsdose eller multidosebeholdere, f.eks. forseglede ampuller og medisinglass og kan lagres i en frysetørket (lyofilisert) tilstand som kun krever tilsetning av den sterile flytende bærer, f.eks. vann, for injeksjon umiddelbart før anvendelse. Ekstemporaninjeksjonsløsninger og suspensjoner blir fremstilt fra sterile pulvere, granuler og tabletter av typen tidligere beskrevet. Foretrukne enhetsdoseformuleringer er de som inneholder en daglig dose eller enhet daglig sub-dose, som her ovenfor angitt eller en passende fraksjon derav, av den aktive bestanddel.

[0134] Oppfinnelsen tilveiebringer videre veterinærpreparater omfattende minst én aktiv bestanddel som ovenfor definert sammen med en veterinær bærer. Veterinære bærere er materialer anvendelige for formålet administrering av preparatet og kan være faststoff, væske eller gassformige materialer som er inert eller akseptabelt i veterinærmedisinen og er kompatibel med den aktive bestanddel. Disse veterinærpreparater kan administreres parenteralt, oralt eller ved hvilken som helst annen ønsket rute.

[0135] Forbindelsene med formel I kan anvendes alene eller i kombinasjon med andre terapeutiske midler for behandling av en sykdom eller lidelse beskrevet her, så som en hyperproliferative lidelse (f.eks. kreft). I visse utførelsesformer er en forbindelse med formel I kombinert i en farmasøytisk kombinasjonsformulering eller doseringsregime som kombinasjonsterapi, med en andre forbindelse som har anti-hyperproliferative egenskaper eller som er anvendelige for behandling av en hyperproliferativ lidelse (f.eks. kreft). Den andre forbindelse i den farmasøytiske kombinasjonsformulering eller doseringsregimet har fortrinnsvis komplementær aktivitet til forbindelsen med formel I slik at de ikke negativt påvirker hverandre. Slike forbindelser er hensiktsmessig til stede i kombinasjon i mengder som er effektiv for det tilsiktede formålet. I én utførelsesform omfatter et preparat ifølge foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel I, i kombinasjon med et kjemoterapeutisk middel så som beskrevet her.

[0136] Kombinasjonsterapien kan administreres som et samtidig eller sekvensiell regime. Når administrert sekvensielt kan kombinasjonen administreres i to eller flere administreringer. Den samlede administrering omfatter coadministrering, ved anvendelse av separate formuleringer eller en enkelt farmasøytisk formulering og administrering i hvilken som helst rekkefølge, hvor det fortrinnsvis er en tidsperiode der begge (eller alle) aktive midler samtidig utøver sin biologiske aktiviteter.

[0137] Egnede doser for hvilken som helst av de ovenfor coadministrerte midler er de som anvendes i øyeblikket men kan nedsettes på grunn av den samlede virkning (synergi) av de nylig identifiserte middel og andre kjemoterapeutiske midler eller behandlinger.

[0138] Kombinasjonsterapien kan gi "synergi" og være "synergistisk", dvs. effekten oppnådd når de aktive bestanddelene anvendt sammen er større enn summen av effektene som er et resultat av ved anvendelse av forbindelsene separat. En synergistisk effekt kan oppnås når de aktive bestanddelene er: (1) co-formulert og administrert eller levert samtidig i en kombinert, enhetsdoseformulering; (2) levert alternerende eller samtidig som separate formuleringer; eller (3) ved andre regimer. Når levert ved alternerende terapi kan en synergistisk effekt oppnås når forbindelsene blir administrert eller levert sekvensielt, f.eks. ved forskjellige injeksjoner i separate sprøyter, separate piller eller kapsler eller separate infusjoner. Generelt, under alternerende terapi, blir en effektiv dose av hver aktiv bestanddel administrert sekvensielt, dvs. serielt, mens i kombinasjonsterapi, blir effektive doser av to eller flere aktive bestanddeler administrert sammen.

[0139] I en spesiell utførelsesform ved anti-kreft terapi, kan en forbindelse med formel I eller en stereoisomer, geometrisk isomer, tautomer, solvat, metabolitt eller farmasøytisk akseptabelt salt eller prodroge derav, kombineres med andre kjemoterapeutiske, hormonelle eller antistoffmidler så som de beskrevet her, så vel som kombinert med kirurgisk terapi og radioterapi. Kombinasjonsterapier ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter således administrering av minst én forbindelse med formel I eller en stereoisomer, geometrisk isomer, tautomer, solvat, metabolitt eller farmasøytisk akseptabelt salt eller prodroge derav og anvendelse av minst én annen kreftbehandlingsmetode. Mengdene av forbindelsen(e) med formel I og det andre farmasøytisk aktive kjemoterapeutiske middel (midler) og det relative tidsforløpet for administrering velges for å oppnå den ønskede kombinerte terapeutiske effekten.

[0140] Metabolittprodukter identifiseres typisk ved fremstilling av radioaktivt merkede (f.eks. ^{14}C eller ^3H) isotoper av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, administrering av dette parenteralt, i en detekterbar dose (f.eks. større enn ca. 0,5 mg/kg) til et dyr så som rotte, mus, marsvin, ape eller til mennesker, og å tillate tilstrekkelig tid for metabolisme (typisk ca. 30 sekunder til 30 timer) og isolering av dens omdannelsesprodukter fra urin, blod eller andre biologiske prøver. Disse produktene isoleres lett ettersom de er merket (de andre forbindelsene isoleres ved anvendelse av antistoffer i stand til å binde epitoper som overlever i metabolitten). Metabolittstrukturer blir bestemt på konvensjonell måte, f.eks. ved MS, LC/MS eller NMR analyse. Generelt utføres analyse av metabolitter på samme måte som konvensjonelle medikamentmetabolismeundersøkelser velkjent for fagfolk på området. Metabolittproduktene, så lenge de ikke på annen måte finnes *in vivo*, kan være anvendelige i diagnostiske forsøk for terapeutisk dosering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

[0141] I en annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en artikkel eller "sett", inneholdende materialer anvendelige for behandling av sykdommene og lidelser beskrevet ovenfor gitt. Settet omfatter en beholder omfattende en forbindelse med formel I. Settet kan videre omfatte en etikett eller pakningsvedlegg, på eller forbundet med beholderen. Betegnelsen "pakningsvedlegg" anvendes for å referere til instruksjoner normalt omfattet i kommersielle pakninger for terapeutiske produkter, som inneholder informasjon om indikasjoner, anvendelse, dose, administrering, kontraindikasjoner og/eller advarsler angående anvendelse av slike terapeutiske produkter. Egnede beholdere omfatter, f.eks. flasker, medisinglass, sprøyter, blisterpakninger, etc. Beholderen kan lages fra en rekke materialer så som glass eller plast. Beholderen kan inneholde en forbindelse med formel I eller II eller en formulering derav som er effektiv

for behandling av tilstanden og kan ha en steril tilgangsport (f.eks. kan beholderen være en intravenøs løsningspose eller et medisinglass som har en kork som er gjennomhullbar ved en hypodermisk injeksjonsnål). Minst ett aktivt middel i preparatet er en forbindelse med formelen I. Etiketten eller pakningsvedlegget indikerer at preparatet anvendes for behandling av den valgte tilstanden, så som kreft. I tillegg kan etiketten eller pakningsvedlegget indikere at pasienten som skal behandles er én som har en lidelse så som en hyperproliferativ lidelse, nevrodegenerasjon, hjertehypertrofi, smerte, migrene eller en nevrotraumatisk sykdom eller hendelse. I én utførelsesform indikerer etiketten eller pakningsvedlegget at preparatet omfattende en forbindelse med formel I kan anvendes for å behandle en lidelse som er et resultat av unormal cellevekst. Etiketten eller pakningsvedlegget kan også indikere at preparatet kan anvendes for å behandle andre lidelser. Alternativt eller i tillegg kan artikkelen videre omfatte en andre beholder omfattende en farmasøytisk akseptabel buffer, så som bakteriostatisk vann for injeksjon (BWFI), fosfat-bufret saltløsning, Ringers løsning og dekstroser løsning. Den kan videre omfatte andre materialer ønskelig fra et kommersielt og brukerståsted, omfattende andre buffere, fortynningsmidler, filtere, nåler og sprøyter.

[0142] Sett kan videre omfatte retningslinjer for administrering av forbindelsen med formel I og, hvis til stede, den andre farmasøytiske formuleringen. For eksempel, hvis settet omfatter et første preparat omfattende en forbindelse med formel I og en andre farmasøytisk formulering, kan settet videre omfatte retningslinjer for samtidig, sekvensiell eller separat administrering av det første og andre farmasøytiske preparater til en pasient med behov for dette.

[0143] I en annen utførelsesform er settet egnet for leveringen av faststoff orale former av en forbindelse med formel I eller II, så som tabletter eller kapsler. Et slikt sett omfatter fortrinnsvis flere enhetsdoser. Slike sett kan omfatte et kort som har dosene orientert i rekkefølge etter deres tilsiktede anvendelse. Et eksempel på et slikt sett er en "blisterpakning". Blisterpakninger er velkjent i pakeindustrien og er utstrakt anvendt for pakking av farmasøytiske enhetsdoseformer. Om ønsket kan hukommelseshjelpemidler være angitt, f.eks. i form av tall, bokstaver eller andre markeringer eller med et kalendarinlegg som angir de dagene i behandlingensregimet hvor dosene kan administreres.

[0144] I henhold til én utførelsesform kan et sett omfatte (a) en første beholder med en forbindelse med formel I inneholdt deri; og eventuelt (b) en andre beholder med en andre farmasøytiske formulering inneholdt deri, hvor den andre farmasøytiske formulering omfatter en andre forbindelse med anti-hyperproliferative aktivitet.

Alternativt eller i tillegg kan settet videre omfatte en tredje beholder omfattende en farmasøytisk akseptabel buffer, så som bakteriostatisk vann for injeksjon (BWFI), fosfat-bufret saltløsning, Ringers løsning og dekstroseløsning. Den kan videre omfatte andre materialer ønskelig fra et kommersielt og brukerståsted, omfattende andre buffere, fortynningsmidler, filtere, nåler og sprøyter.

[0145] I visse andre utførelsesformer hvor settet omfatter et preparat med formel I og et andre terapeutisk middel kan settet omfatte en beholder inneholdende de separate preparater så som en oppdelt flaske eller en oppdelt foliepakning. Imidlertid kan de separate preparater også være inneholdt i en enkel, ikke oppdelt beholder. Typisk omfatter settet retningslinjer for administrering av de separate komponenter. Settformen er spesielt fordelaktig når de separate komponenter fortrinnsvis blir administrert i ulike doseformer (f.eks. oral og parenteral), og blir administrert i ulike doseintervaller eller når titrering av de individuelle komponenter i kombinasjonen er ønsket av den forordnende lege.

[0146] Et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter sett omfattende en forbindelse med formel I, en beholder og eventuelt et pakningsvedlegg eller etikett som indikerer en behandling.

[0147] Benzoksazepinforbindelser med formel I kan syntetiseres ved synteseveier som omfatter prosesser analoge med de velkjent innen det kjemiske området, spesielt i lys av beskrivelsen inneholdt her. Utgangsmaterialene er generelt tilgjengelig fra kommersielle kilder så som Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) eller blir lett fremstilt ved anvendelse av metoder velkjent for fagfolk på området (f.eks. fremstilt ved metoder generelt beskrevet i Louis F. Fieser og Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.) eller Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, inklusive vedlegg (også tilgjengelig via the Beilstein online database).

[0148] I visse utførelsesformer kan forbindelser med formel I lett fremstilles ved anvendelse av velkjente prosedyrer for å fremstille benzoxepinforbindelser (Sekhar et al (1989) *Sulfur Letters* 9(6):271-277; Katsura et al (2000) *J. Med. Chem.* 43:3315-3321; Rueeger et al (2004) *Biorganic & Med. Chem. Letters* 14:2451-2457; Reiter et al (2007) *Biorganic & Med. Chem. Letters* 17:5447-5454; Banaszak et al (2006) *Tetrahedron Letters* 47:6235-6238;) og andre heterocykliske grupper, som er beskrevet i: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Ed. Katritzky og Rees, Elsevier, 1997, f.eks.

Volum 3; Liebigs Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985); Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958); Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990).

[0149] Forbindelser med formel I kan fremstilles som sådann eller som forbindelsesbiblioteker omfattende minst 2, f.eks. 5 til 1,000 forbindelser eller 10 til 100 forbindelser. Biblioteker av forbindelser med formel I kan fremstilles ved en kombinatorisk "split og mix" fremgangsmåte eller ved multiple parallele synteser ved anvendelse av enten løsningsfase eller fastfase kjemi, ved prosedyrer kjent for fagfolk på området. Således i henhold til et ytterligere aspekt ifølge oppfinnelsen tilveiebringes et forbindelsesbibliotek omfattende minst 2 forbindelser eller farmasøytisk akseptable salter derav.

[0150] For illustrative formål viser den generelle prosedyrer generelle metoder som kan anvendes for fremstilling av forbindelser med formel I, så vel som nøkkelmellomprodukter. Skjemaene og Eksempel kapitlene inneholder mer detaljert beskrivelse av individuelle reaksjonstrinn. Fagfolk på området vil forstå at andre synteseveier kan anvendes for å syntetisere de foreliggende forbindelser. Selv om visse utgangsmaterialer og ruter er vist i skjemaene, Generelle Prosedyrer og Eksempler, kan andre lignende utgangsmaterialer og ruter anvendes for å gi en rekke derivater og/eller reaksjonsbetingelser. I tillegg kan mange av forbindelsene fremstilt ved metodene beskrevet nedenfor modifiseres ytterligere i lys av denne beskrivelsen ved anvendelse av konvensjonell kjemi velkjent for fagfolk på området.

[0151] I fremstilling av forbindelser med formler I kan beskyttelse av fjertliggende funksjonalitet (f.eks. primært eller sekundært amin) i mellomprodukter være nødvendig. Behovet for slik beskyttelse vil variere avhengig av typen av den fjertliggende funksjonalitet og betingelsene i fremstillingsmetodene. Egnede amino-beskyttelsesgrupper omfatter acetyl, trifluoracetyl, t-butoksykarbonyl (BOC), benzyloksykarbonyl (CBz) og 9-fluorenylmetylenoksykarbonyl (Fmoc). Behovet for slik beskyttelse bestemmes lett av fagfolk på området. For en generell beskrivelse av beskyttelsesgrupper og anvendelse av dem, se T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, Tredje Ed., 1999.

[0152] Ved metodene for fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan det være fordelaktig å separere reaksjonsprodukter fra hverandre og/eller fra utgangsmaterialer. Det ønskede produkt i hvert trinn eller serie av trinn separeres og/eller renses (under beskrevet som separeres) til den ønskede grad av homogenitet ved vanlige teknikker på området. Typisk involverer slik separasjon multifaseekstraksjon,

krystallisering fra et løsningsmiddel eller løsningsmiddelblanding, destillering, sublimering eller kromatografi. Kromatografi kan involvere hvilke som helst antall metoder omfattende, f.eks.: omvendt-fase og normal fase; størrelseseksklusjon; ionebytte; høy, medium og lavtrykks væsekromatografimetoder og apparater; småskala analytiske metoder; simulert moving bed (SMB) og preparativ tynn eller tykksjikt kromatografi, så vel som teknikker med små skala tynnsjikt og flashkromatografi.

[0153] En annen klasse av separasjonsmetoder involverer behandling av en blanding med et reagens valgt for å binde til eller på annen måte gjøre produktene separable, uomsatt utgangsmateriale, reaksjon av produktet eller lignende. Slike reagenser omfatter adsorberende midler eller absorbenter så som aktivert karbon, molekylsikter, ionebyttermidler eller lignende. Alternativt kan reagensene være syrer i tilfellet av et basisk materiale, baser i tilfellet av et surt materiale, bindingsreagenser så som antistoffer, bindingsproteiner, selektive chelatorer så som kroneeterer, væske/væske ione ekstraksjonsreagenser (LIX) eller lignende.

[0154] Valg av passende metoder for separering avhenger av typen av materialene involvert, som for eksempel kokepunkt og molekylvekt ved destillering og sublimering, tilstedeværelse eller fravær av polare funksjonelle grupper i kromatografi, stabilitet av materialer i surt og basisk media ved multifase ekstraksjon og lignende. Fagfolk på området vil anvende teknikker med mest sannsynlighet for å oppnå den ønskede separasjon.

[0155] Diastereomere blandinger kan separeres til deres individuelle diastereomere på basis av deres fysikalsk-kjemiske forskjeller ved metoder velkjent for fagfolk på området, så som ved kromatografi og/eller fraksjonert krystallisering. Enantiomerer kan separeres ved omdannelse av de enantiomere blanding til en diastereomer blanding ved omsetning med en passende optisk aktiv forbindelse (f.eks. chiral hjelpeforbindelse; så som en chiral alkohol eller Mosher's syreklorid), separasjon av diastereomerene og omdannelse av (f.eks. hydrolysering av) de individuelle diastereoisomerer til de tilsvarende rene enantiomerer. Noen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også være atropisomerer (f.eks. substituerte biaryler) og betraktes som del av foreliggende oppfinnelse. Enantiomerer kan også separeres ved anvendelse av en chiral HPLC kolonne.

[0156] En enkelt stereoisomer, f.eks. en enantiomer, hovedsakelig fri for dens stereoisomer kan oppnås ved spaltning av den racemiske blanding ved anvendelse av en metode så som dannelsen av diastereomerene ved anvendelse av optisk aktive

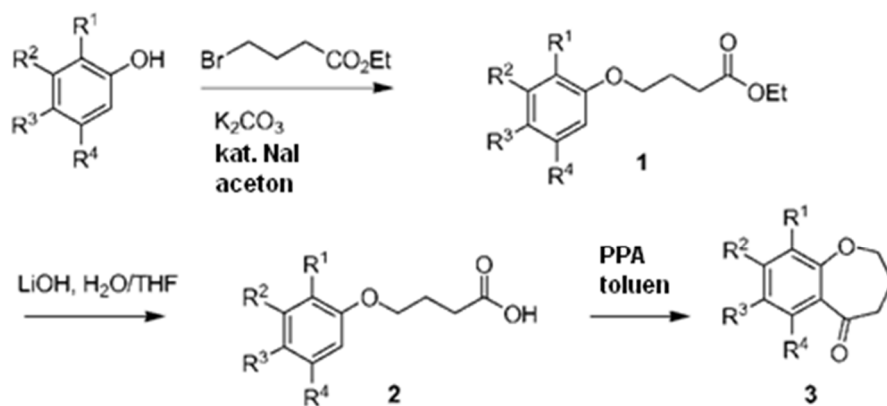
oppløsningsmidler (Eliel, E. og Wilen, S. " Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Racemiske blandinger av chirale forbindelser ifølge oppfinnelsen kan separeres og isoleres ved hvilken som helst egnet metode, omfattende: (1) dannelse av ioniske, diastereomere salter med chirale forbindelser og separasjon ved fraksjonert krystallisering eller andre metoder, (2) dannelse av diastereomere forbindelser med chirale derivatiseringsreagenser, separering av diastereomerene og omdannelse til de rene stereoisomerer og (3) separasjon av de hovedsakelig rene eller anrikede stereoisomerer direkte under chirale betingelser. Se: " Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

[0157] Ved metode (1) kan diastereomere salter dannes ved omsetning av enantiomert rene chirale baser så som brucin, kinin, efedrin, strychnin, α -metyl- β -fenyletylamin (amfetamin) og lignende med asymmetriske forbindelser som bærer sur funksjonalitet, så som karboksylsyre og sulfonsyre. Diastereomere salter kan induseres til separasjon ved fraksjonert krystallisering eller ionisk kromatografi. For separasjon av de optiske isomerer av aminoforbindelser kan tilsetning av chiral karboksylsyre eller sulfonsyrer, så som kamfersulfonsyre, vinsyre, mandelsyre eller melkesyre resultere i dannelse av diastereomere salter.

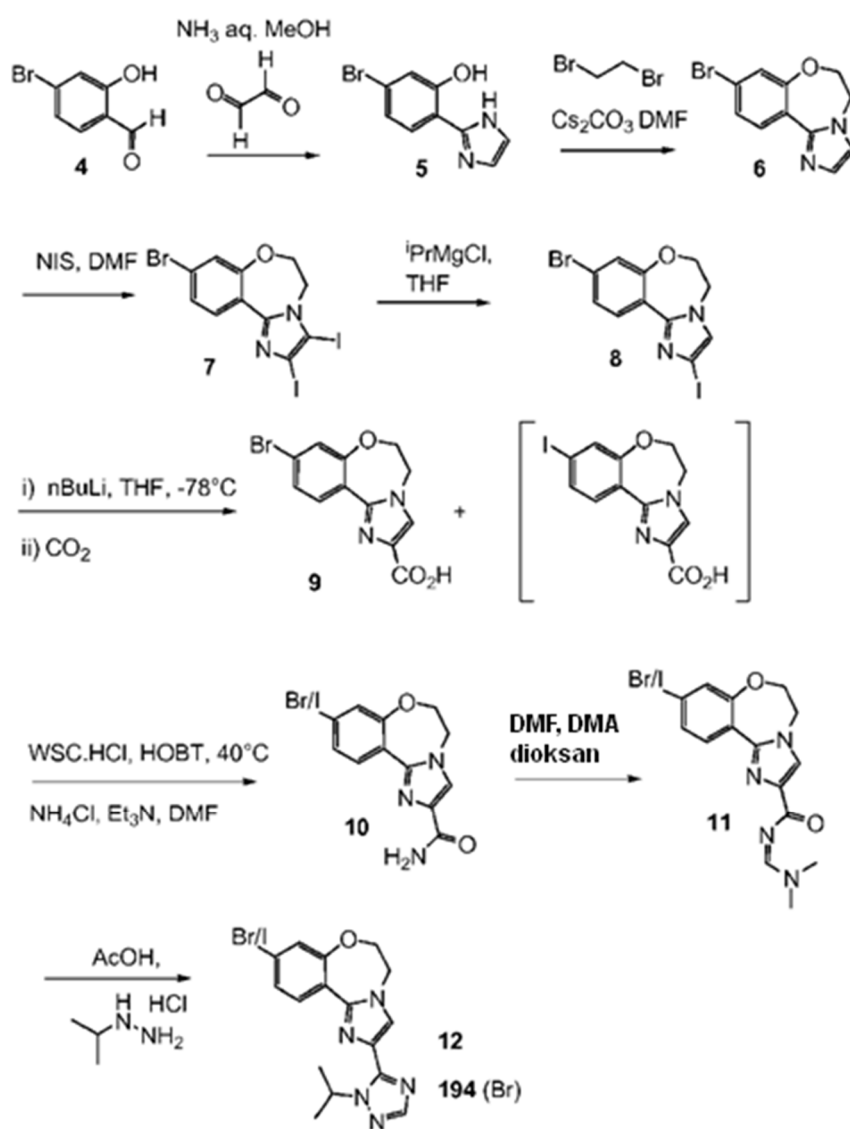
[0158] Alternativt ved metode (2) blir substratet som skal oppløses omsatt med én enantiomer av en chiral forbindelse for å danne et diastereomert par (E. og Wilen, S. " Stereochemistry of Organic Compounds ", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Diastereomere forbindelser kan dannes ved omsetning av asymmetriske forbindelser med enantiomert rene chirale derivatiseringsreagenser, så som mentyl-derivater, etterfulgt av separasjon av diastereomerene og hydrolyse, hvilket gir den rene eller anrikede enantiomer. En metode for å bestemme optisk renhet involverer å tilvirke chirale estere, så som en mentylester, f.eks. (-) mentylklorformiat i nærvær av base eller Mosher ester, α -metoksy- α -(trifluormetyl)fenylacetat (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), av den racemiske blanding og analysere ^1H NMR spektrumet for tilstedeværelsen av de to atropisomeriske enantiomerene eller diastereomerene. Stabile diastereomerer av atropisomeriske forbindelser kan separeres og isoleres ved normal- og omvendt-fase kromatografi ved anvendelse av metoder for separasjon av atropisomeriske naftyl-isokinoliner (WO 96/15111). Med metode (3) kan en racemisk blanding av to enantiomerer separeres ved kromatografi ved anvendelse av en chiral stasjonær fase ("Chiral Liquid Chromatography " (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman og Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Anrikede eller rensede

enantiomerer kan skjelnes ved metoder anvendt til å skjelne mellom andre chirale molekyler med asymmetriske karbonatomer, så som optisk rotasjon og sirkulær dikroisme.

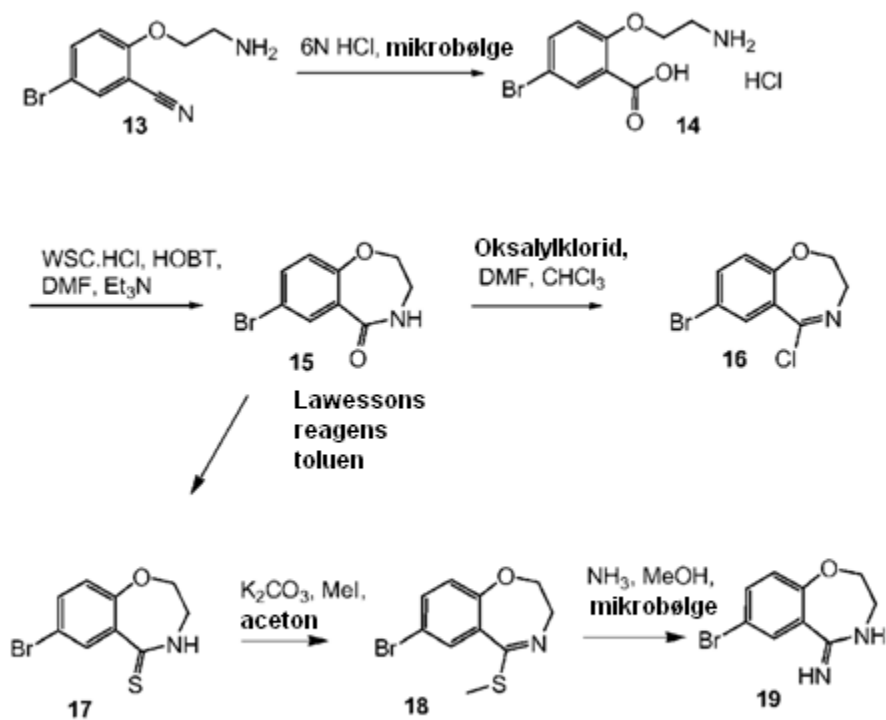
[0159] Følgende SKJEMAER illustrere mulig ruter for fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.



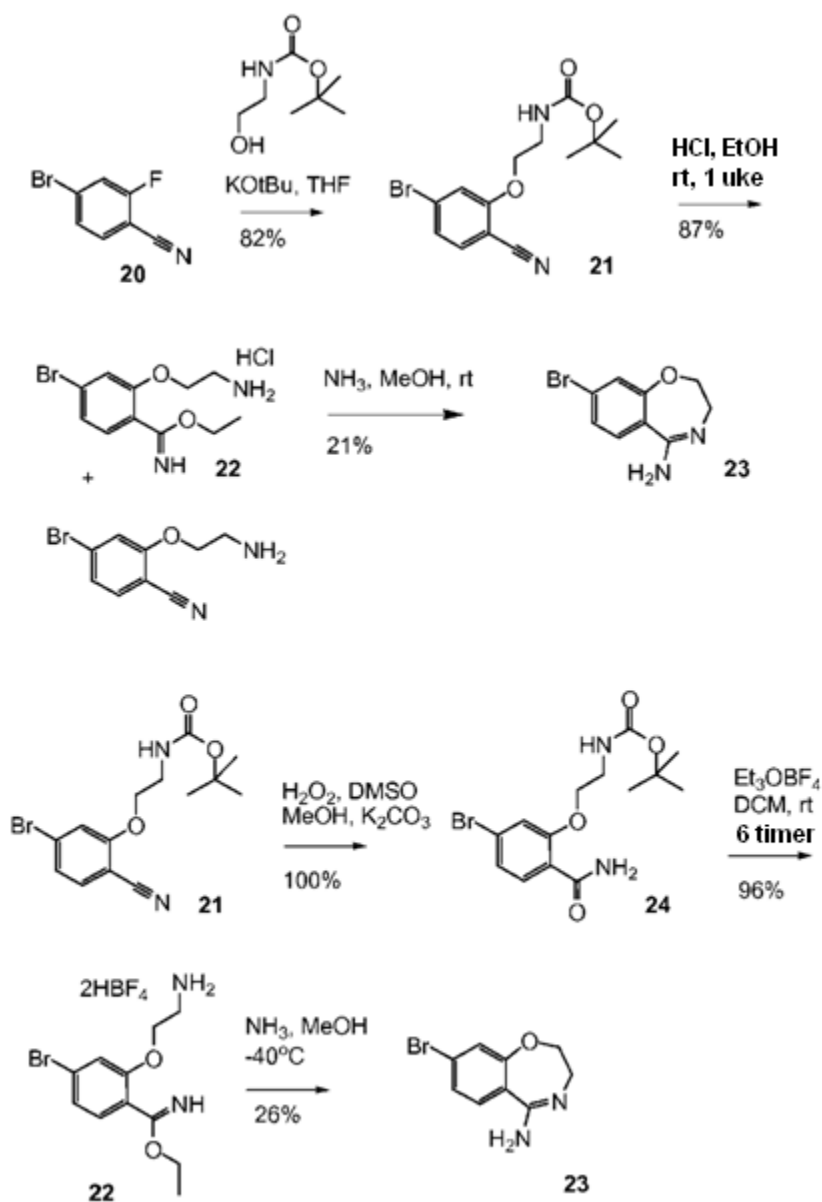
SKJEMA 1



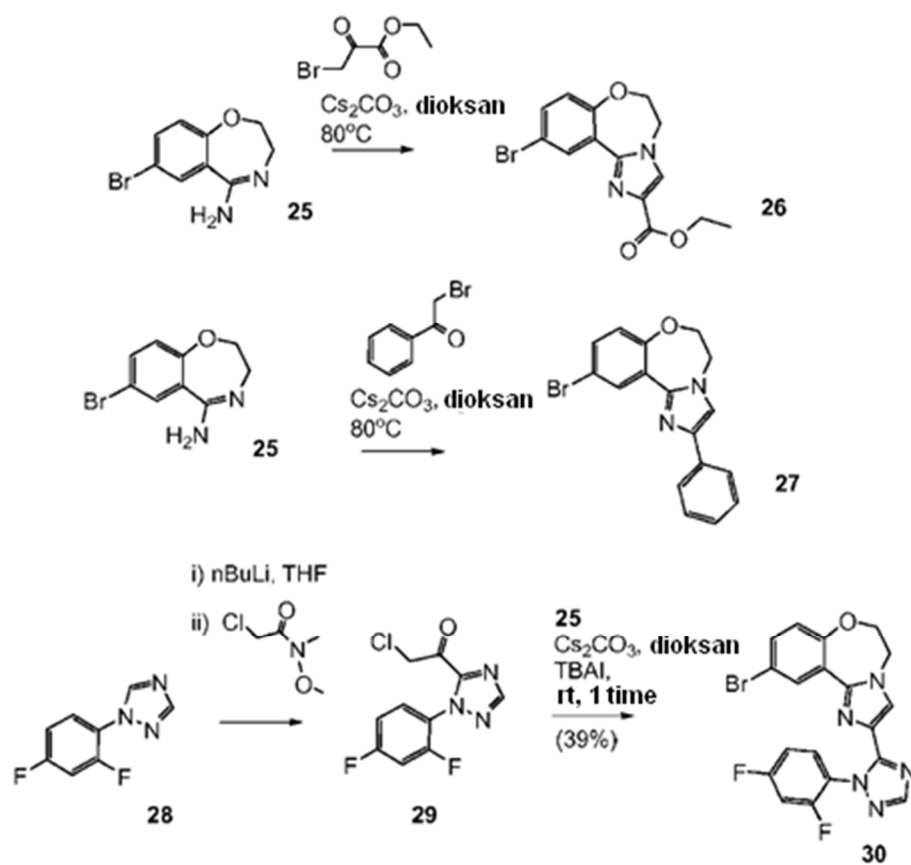
SKJEMA 2



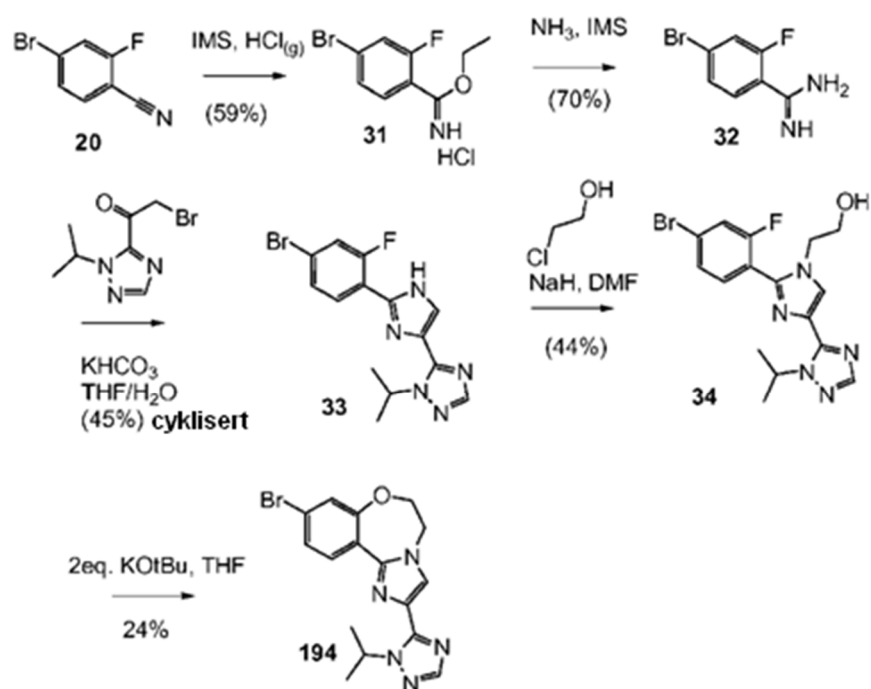
SKJEMA 3



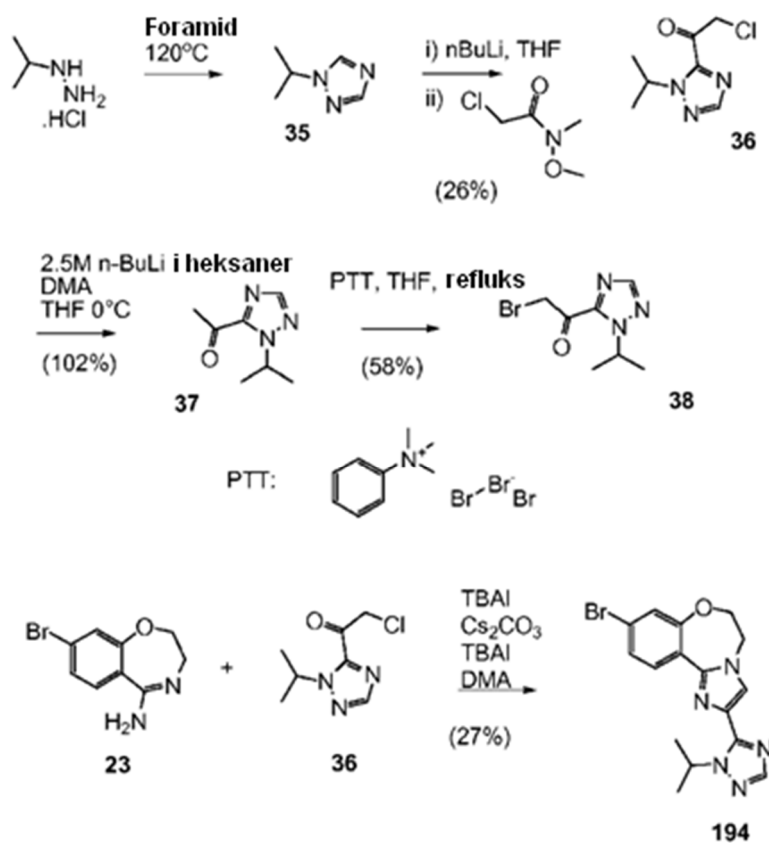
SKJEMA 4



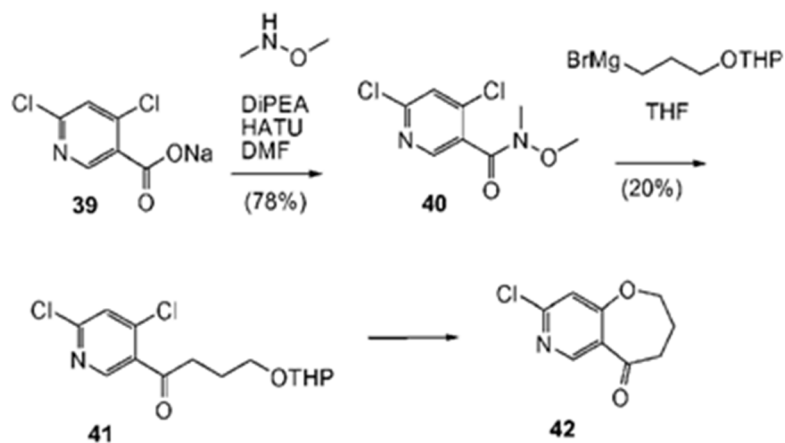
SKJEMA 5



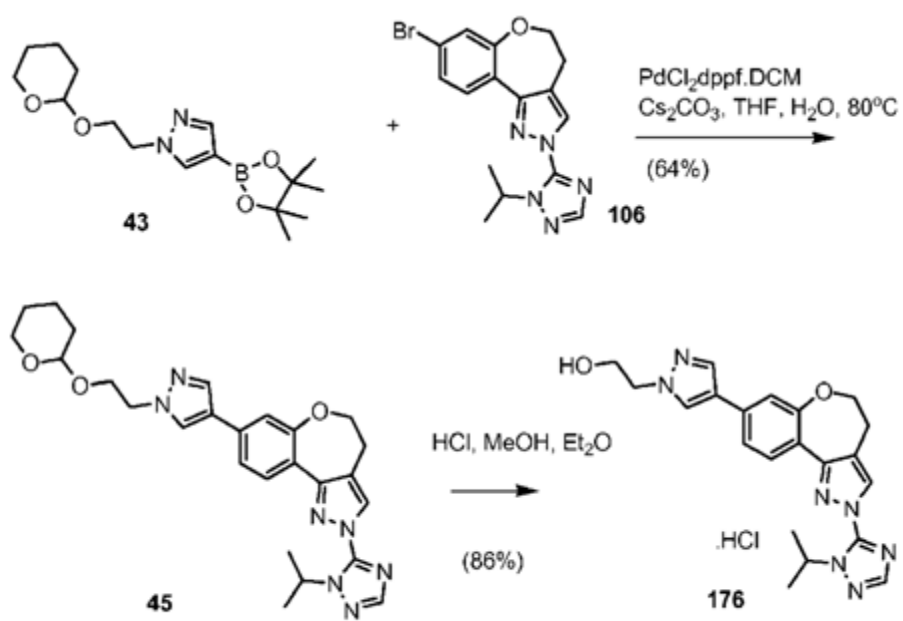
SKJEMA 6



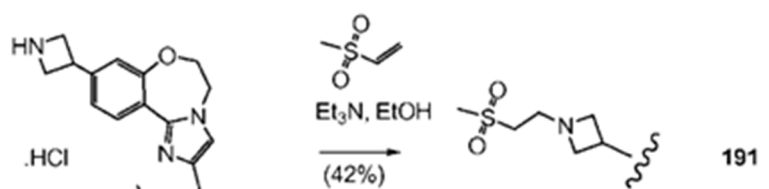
SKJEMA 7



SKJEMA 8

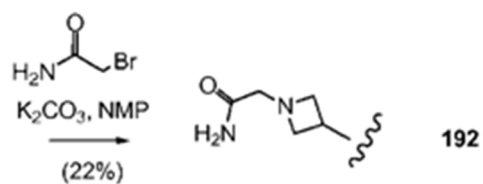


SKJEMA 9

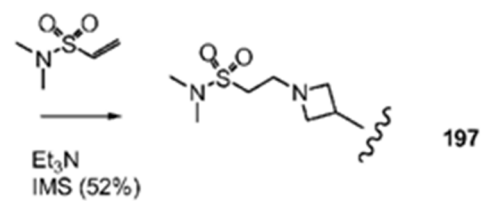


47

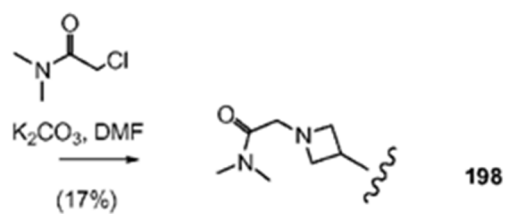
191



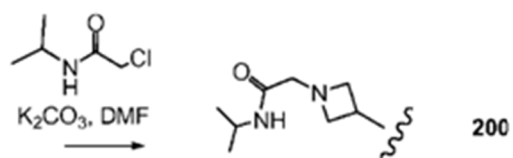
192



197

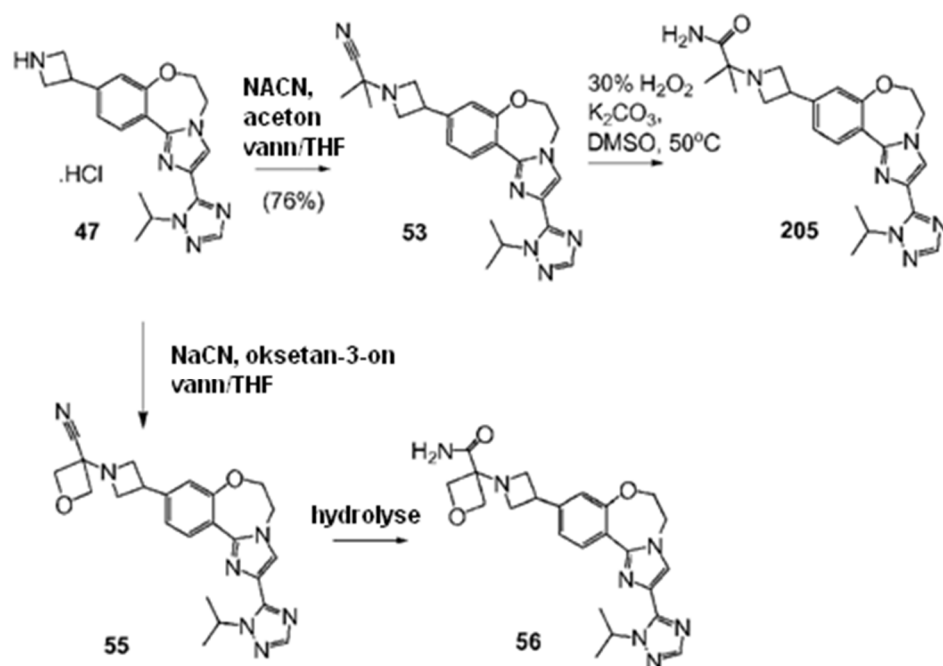


198

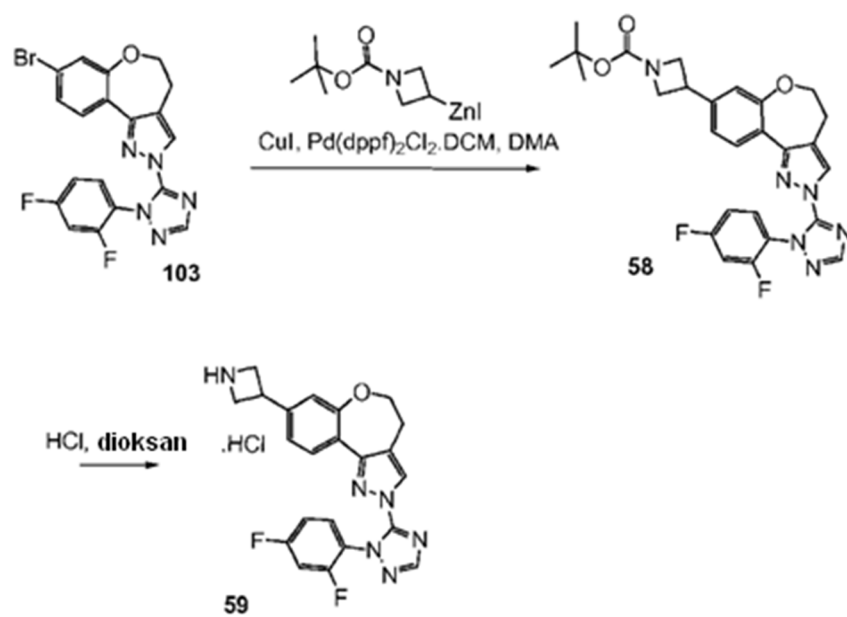


200

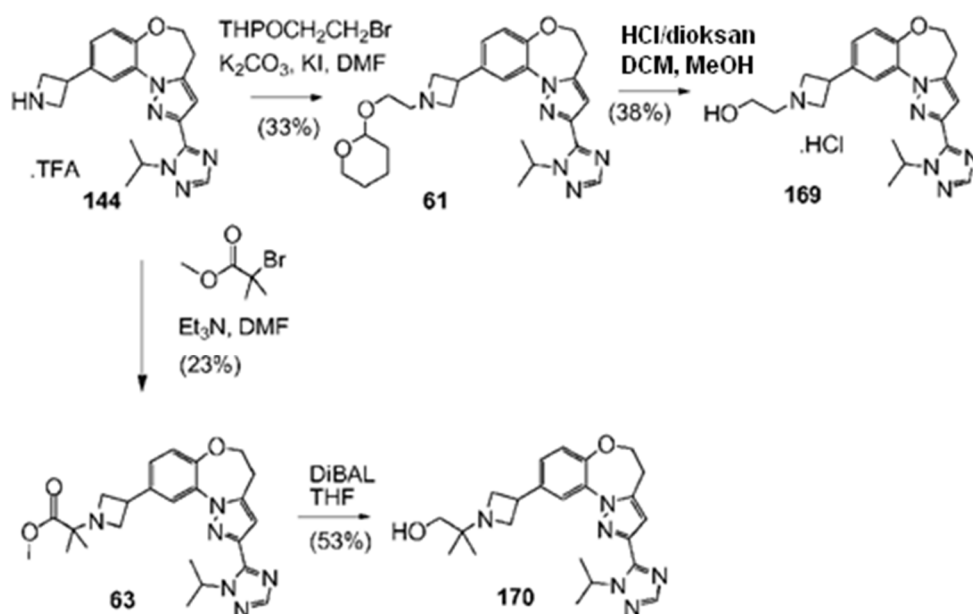
SKJEMA 10



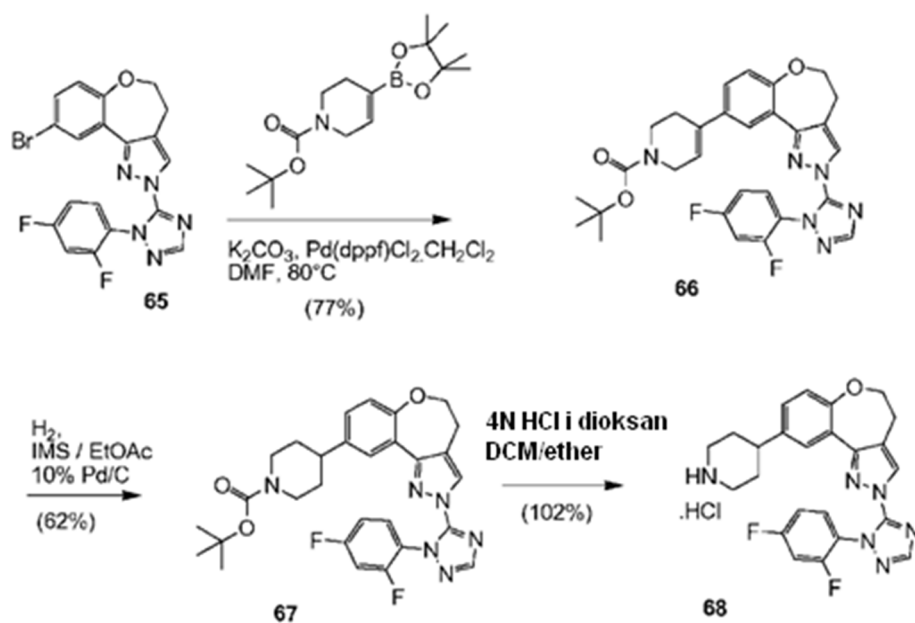
SKJEMA 11



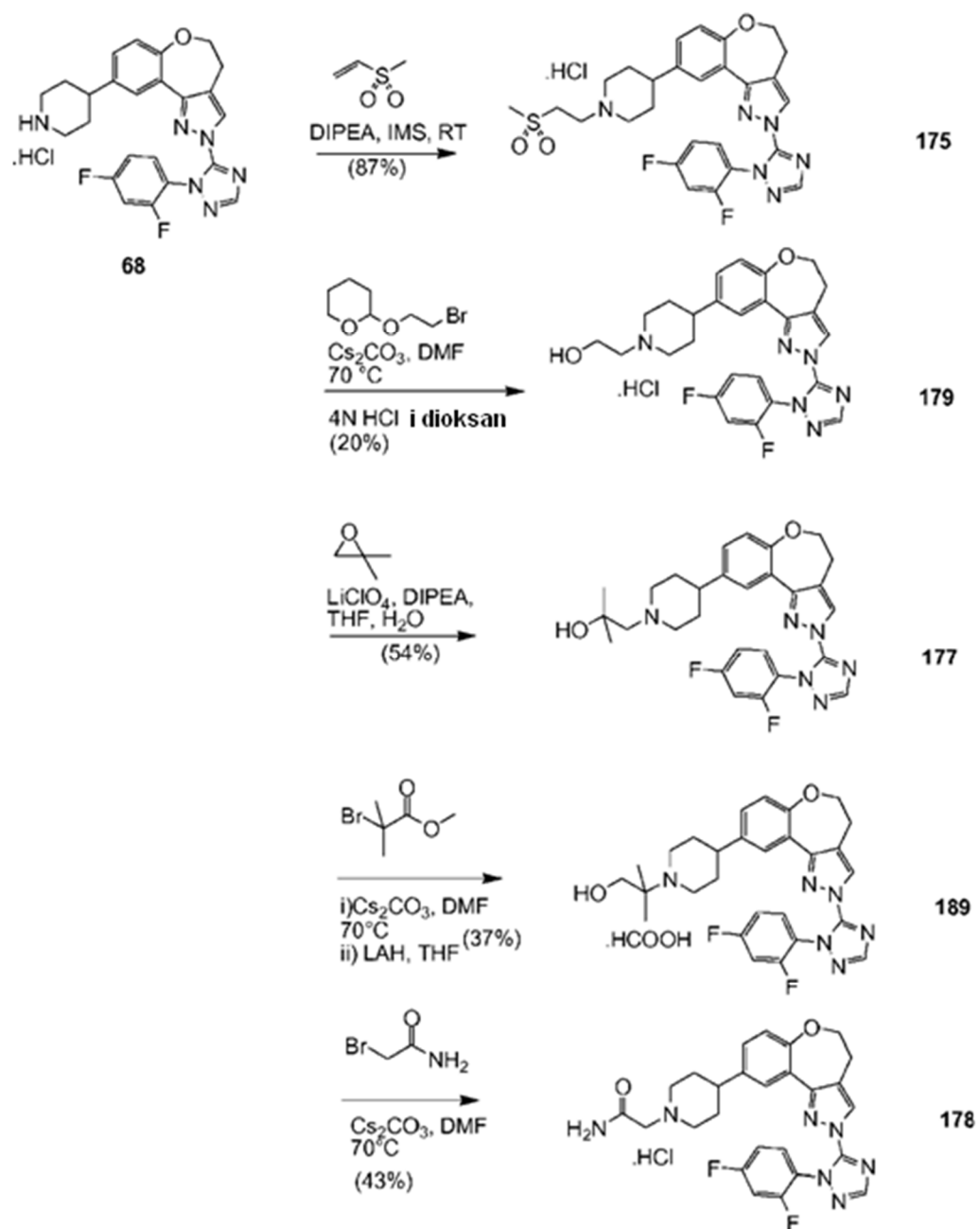
SKJEMA 12



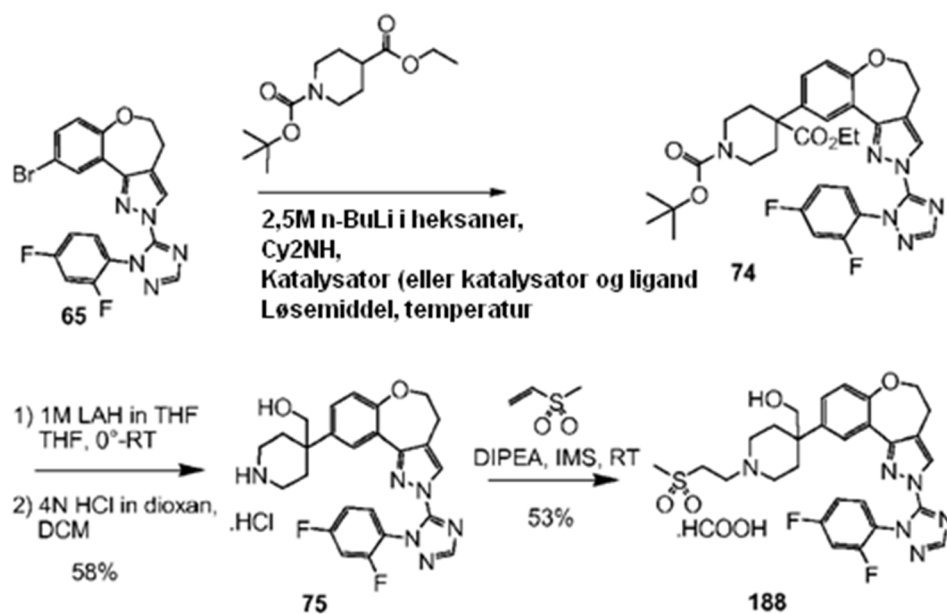
SKJEMA 13



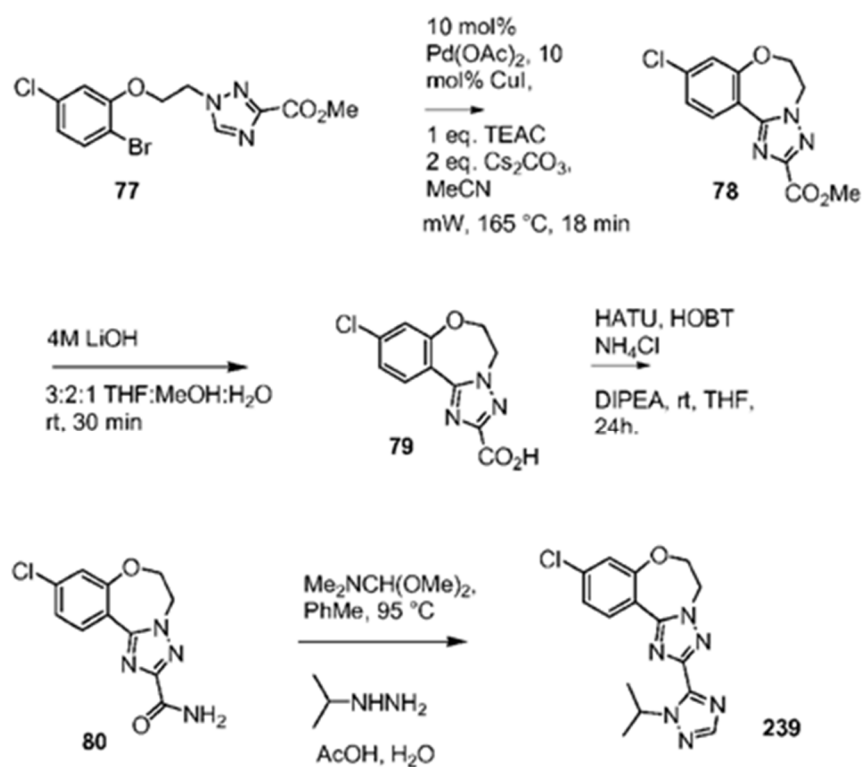
SKJEMA 14



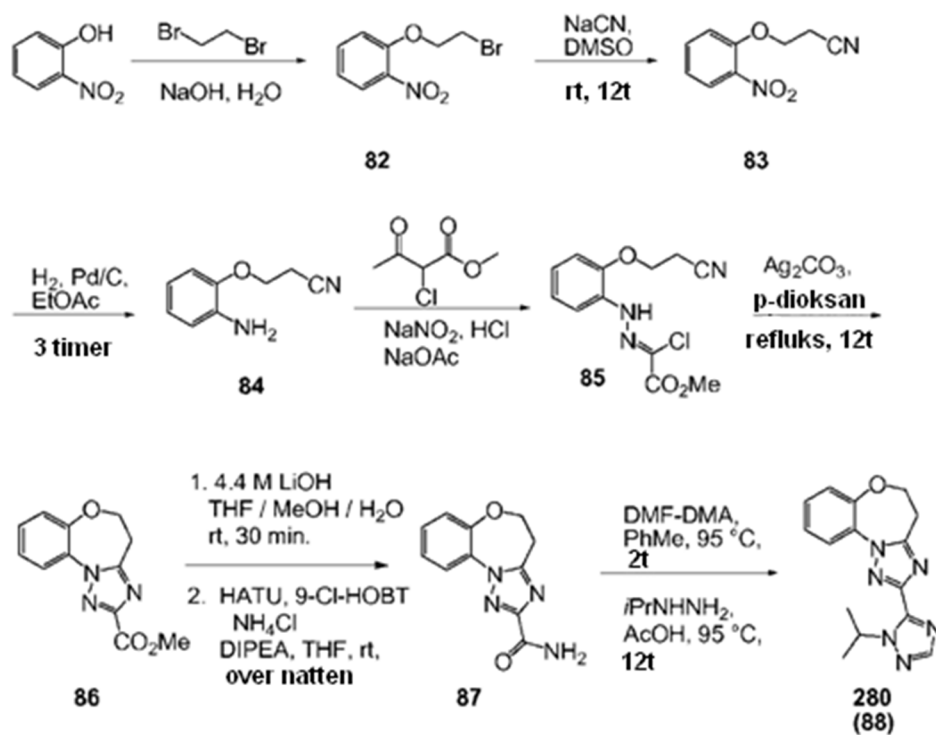
SKJEMA 15



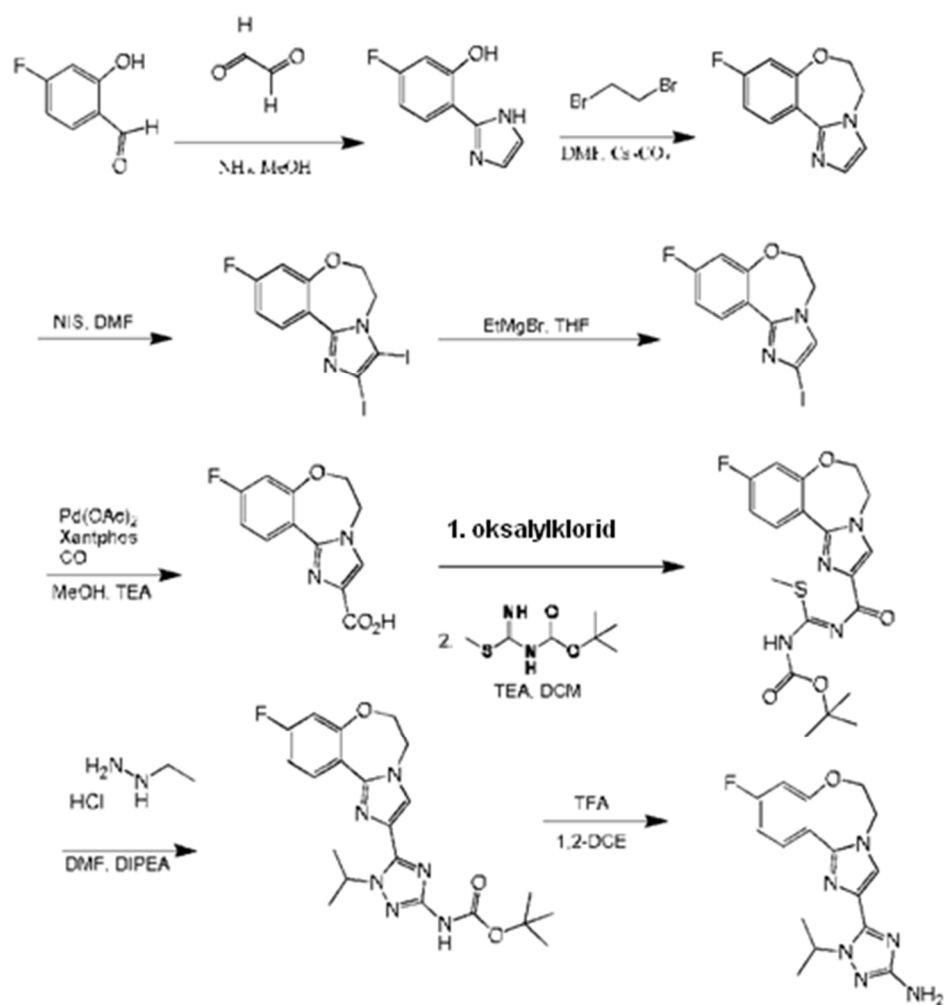
SKJEMA 16



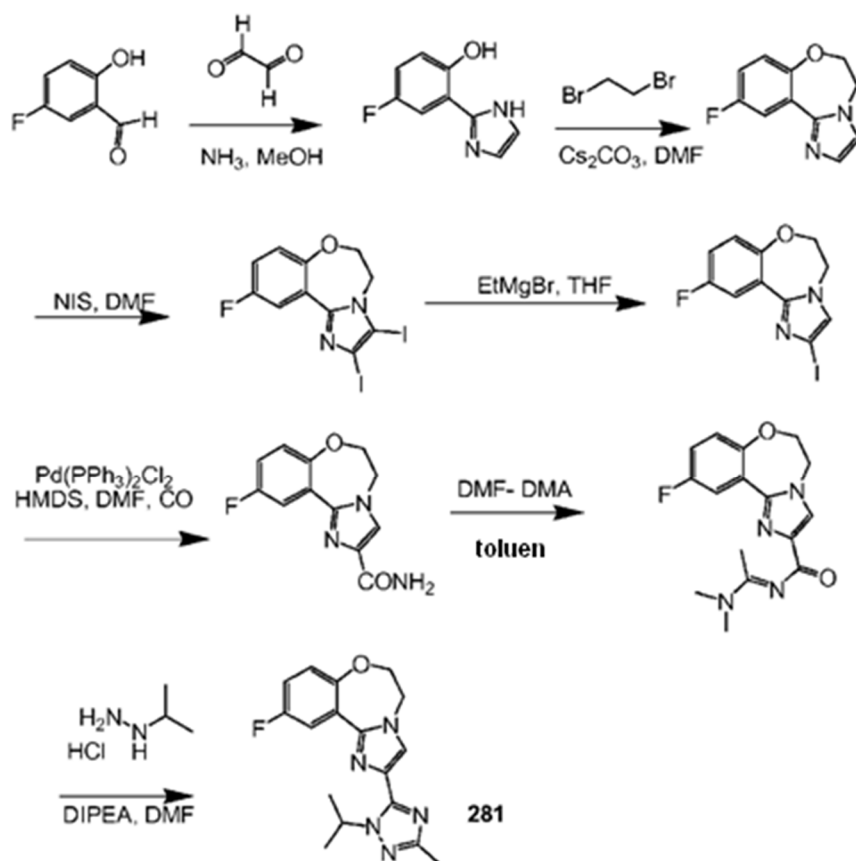
SKJEMA 17



SKJEMA 18



SKJEMA 19



SKJEMA 20

[0160] Et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter metoder for fremstilling, metoder for separasjon og metoder for rensning av forbindelser med formel I.

[0161] Et annet aspekt ved oppfinnelsen omfatter nye mellomprodukter anvendelige for fremstilling av Forbindelser med formel I.

EKSEMPLER

[0162] De kjemiske reaksjoner beskrevet i eksemplene kan lett tilpasses for å fremstille flere andre PI3K inhibitorer ifølge oppfinnelsen og alternative metoder for fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er ansett å være innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse. For eksempel kan syntesen av ikke-eksemplifisert forbindelser ifølge oppfinnelsen med hell utføres ved modifikasjoner kjent for fagfolk på området, f.eks. ved passende beskyttende interfererende grupper, ved anvendelse av andre egnede reagenser kjent på området forskjellig fra de beskrevne og/eller ved rutinemessige modifikasjoner av reaksjonsbetingelser. Alternativt vil andre reaksjoner beskrevet her eller kjent på området gjenkjennes å ha anvendelighet for fremstilling av andre forbindelser ifølge oppfinnelsen.

[0163] I eksemplene beskrevet nedenfor, hvis ikke annet er angitt er alle temperaturer angitt i grader Celsius. Reagenser ble anskaffet fra kommersielle leverandører så som Sigma Aldrich Chemical Company og ble anvendt uten ytterligere rensning hvis ikke annet er angitt. Reaksjonene angitt nedenfor ble utført generelt under et positivt nitrogen trykk eller argon eller med et tørkerør (hvis ikke annet er angitt) i vannfrie løsningsmidler, og reaksjonskolben ble typisk utstyrt med gummisepta for innføring av substrater og reagenser via sprøyte. Glassutstyret ble ovnstørket og/eller varmetørket. Kolonnekromatografi ble utført på et Biotage system (Produsent: Dyax Corporation) som har en silikagel-kolonne eller på en silika SEP PAK® patron (Waters). ¹H NMR spektra ble oppnådd ved 400 MHz i deuterert CDCl₃, d₆-DMSO, CH₃OD eller d₆-aceton løsninger (angitt i ppm), ved anvendelse av kloroform som referansestandard (7,25 ppm). Når toppmultiplisiteter er angitt anvendes følgende forkortelser: s (singlett), d (dublett), t (triplett), m (multippelt), br (utbredt), dd (dublett av dubletter), dt (dublett av trippletter). Koblingskonstanter, når gitt, er angitt i Hertz (Hz).

[0164] Væskechromatografi Massespektrometri (LCMS) analyser for å bestemme retensjonstider (RT) og assosierte masseioner ble utført ved anvendelse av forskjellige metoder kjent for fagfolk på området innen analytiske metoder for organiske forbindelser.

[0165] Kjemiske strukturer ble betegnet i henhold til: leverandørangivelser; IUPAC konvensjon; ChemDraw Ultra, Versjon 9,0,1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA; eller Autonom 2000 Name, MDL Inc. Det er velkjent for fagfolk på området at en forbindelse kan ha mer enn ett navn i henhold til ulike konvensjoner.

[0166] Følgende forkortelser ble anvendt: DCM: diklormetan eller metylenklorid; DMF: N,N-dimetylformamid; DMSO: dimetylsulfoksid; EtOAc: etylacetat; HATU: *N,N,N',N'*-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uranium heksafluorofosfat; t: time(r); IPA: isopropylalkohol; min: minutt(er); NIS: N-jod-succinimid; Pd(PPh₃)₄: tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(O); PPA: polyfosforsyre; RT: romtemperatur; TEA: trietylamin; TFA: trifluoreddiksyre; THF: tetrahydrofuran; IMS: Metanoldenaturert sprit.

Eksempel 1: 8-brom-3,4-dihydrobenzo[b]oxepin-5(2H)-on 1

Trinn 1: etyl4-(3-bromfenoksy)butanoat

[0167] Faststoff 3-bromfenol (10,0 g, 58 mmol) ble tilsatt porsjonsvis til en omrørt suspensjon av K₂CO₃ i aceton (100 ml) ved RT. Natriumjodid (NaI, 1,0 g) ble tilsatt, fulgt av etyl-4-brom-butytrat (9,2 ml, 64 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80°C natten over, avkjølt til romtemperatur, fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat, hvilket gir etyl 4-(3-bromfenoksy)butanoat **6**.

Trinn 2: 4-(3-bromfenoksy)smørsyre

[0168] Etyl 4-(3-bromfenoksy)butanoat **6** ble tatt opp i 100 ml THF og 50 ml vann og behandlet med litiumhydroksid LiOH (hydrat, 4,9 g). Det hele ble oppvarmet ved 50°C i 2 dager. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og surgjort til pH 1 med 2N HCl. Den vandige løsningen ble ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske faser ble vasket med saltvann og tørket over natriumsulfat, hvilket gir rå 4-(3-bromfenoksy)smørsyre som et klebrig fast stoff. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 7,24 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

Trinn 3:

[0169] Til en omrørt suspensjon av PPA (ca. 60 g) og Celite® (ca. 40 g) i 100 ml toluen ble tilsatt rå 4-(3-bromfenoksy)smørsyre **7** (ca. 58 mmol) i én porsjon, 10 ml toluen skylling. Den resulterende suspensjon ble oppvarmet ved 110°C i 5 timer. Toluenet ble dekantert gjennom en plugg av Celite® og den gjenværende oppslemning vasket gjentatte ganger med toluen og etylacetat. Elueringsmidlet ble konsentrert og rensset ved flash kolonnekromatografi (4:1 heks:EtOAc), hvilket gir **1** (7 g, ca. 50% y). ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,14 (m, 2H).

Eksempel 2: (Z)-8-brom-5-klor-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-4-karbaldehyd 2

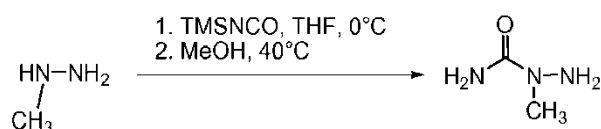
[0170] Fosforoksyklorid, POCl₃ (1,88 ml, 20,8 mmol) ble satt dråpevis til DMF (5 ml) ved 0°C. Etter 30 min ble en løsning av **1 8** (2,0 g, 8. 3 mmol) (Eksempel 1) i 8 ml DMF tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen fikk nå RT ved røring i 2 timer, deretter hellet langsomt over raskt omrørt isvann. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat og de kombinerte organiske faser ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir **2**.

Eksempel 3: 7-brom-3,4-dihydrobenzo[b]oxepin-5(2H)-on 3

[0171] Til en oppslemning av NaH (60% dispersjon i mineralolje) (1,48 g, 37,1 mmol) i THF (-50 ml) ved RT ble tilsatt 1-(5-brom-2-(2-brometoksy)fenyl)etanon (8,07 g, 25,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble langsomt oppvarmet til tilbakeløp og omrørt i 20 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum og det konsentrerte residuet ble absorbert på silikagel og renset ved kolonnekromatografi (4:1 EtOAc/petroleter). Produktet som en gul olje etter fjerning av løsningsmidlene gav 4,22 g (70%) av **3**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,87 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 2,6, 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,24 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,15-2,29 (m, 2H).

Eksempel 4: 4,7-dibrom-3,4-dihydrobenzo[b]oxepin-5(2H)-on 4

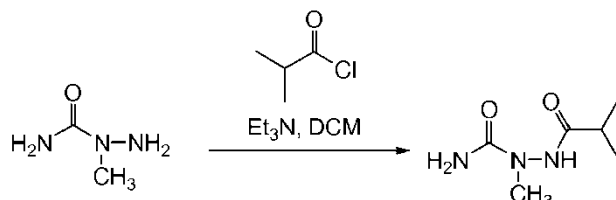
[0172] Til **3** (3 g, 12 mmol) i eter (110 ml) ble tilsatt brom (0,7 ml, 14 mmol) og omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og renset ved ISCO kromatografi (heksan til 20% heksan i EtOAc over 45 min). Fraksjoner oppsamlet og konsentrert, hvilket gir **4** (3,53 g, 89%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,52 (dt, *J* = 28,5, 14,2, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,7, 1H), 4,95 (dd, *J* = 7,6, 6,8, 1H), 4,53 - 4,36 (m, 1H), 4,17 (ddd, *J* = 12,8, 9,9, 4,4, 1H), 3,04 - 2,84 (m, 1H), 2,52 (ddt, *J* = 14,7, 7,8, 4,5, 1H)

Eksempel 5: 3-isopropyl-1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on 5**Trinn 1: 1-metylhydrazinkarboksamid****[0173]**

[0174] Metylhydrazin og trimetylsilylisocyanat ble omsatt i THF ved 0°C og deretter ble reaksjonen stoppet og hydrolysert med metanol, hvilket gir 1-metylhydrazinkarboksamid.

Trinn 2: 2-isobutyryl-1-metylhydrazinkarboksamid

[0175]



[0176] 1-metylhydrazinkarboksamid ble acylerte med isobutyrylchlorid i TEA og DCM, hvilket gir 2-isobutyryl-1-metylhydrazinkarboksamid.

Trinn 3:

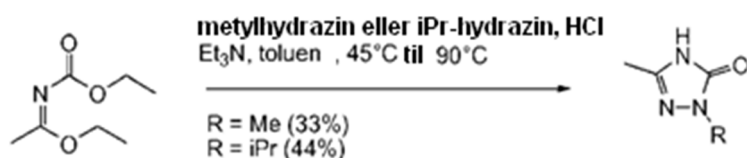
[0177]



[0178] 2-isobutyryl-1-metylhydrazinkarboksamid ble cyclisert med 10-kamfersulfonsyre ved tilbakeløp i etylacetat, hvilket gir **5**.

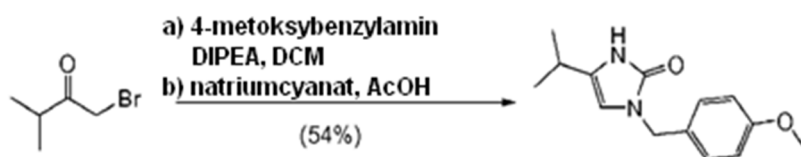
Eksempel 6: 1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on **6a** og 1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on **6b**

[0179]



[0180] Acetamid og etylklorformiat ble blandet ved 45°C, hvilket gir hydrokloridsaltet av etylacetimidat som videre ble omsatt med etylklorformiat, diisopropyletylamin og DCM ved 0°C, hvilket gir etyl N-etoksykarbonylacetimidat som ble omsatt med metylhydrazin eller isopropylhydrazin hydroklorid i TEA og toluen, hvilket gir henholdsvis **6a** og **6b**.

Eksempel 7: 4-isopropyl-1-(4-metoksybenzyl)-1H-imidazol-2(3H)-on **7**

[0181]

[0182] 3-metylbutan-2-on ble bromert med brom i metanol, hvilket gir 1-brom-3-metylbutan-2-on som ble omsatt med 4-metoksybenzylamin og cyclisert med natriumcyanat, hvilket gir 7.

Eksempel 8: Metyl 6,7-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-b][1,4]oksazepin-3-karboksylat 8

Trinn 1: 2-metyl-1-trityl-1H-imidazol

[0183] Trifenylmetylklorid (16,0 g, 57,5 mmol) ble tilsatt porsjonsvis til en løsning av 2-metylimidazol (4,10 g, 50,0 mmol) og TEA (9,02 ml, 64,7 mmol) i 20 ml *N,N*-dimetylformamid. Blandingen ble omrørt i 18 timer, blandet med 300 ml vann og ekstrahert med 1000 ml EtOAc. Det organiske ekstraktet ble vasket med 1 L vann, saltvann, tørket over $MgSO_4$ og konsentrert *i vakuum* til 50 ml volum. Et presipitat ble oppsamlet, vasket med EtOAc og tørket i høyvakuum i 18 timer. Vekt 15,0 g (92,5%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 - 7,29 (m, 9H), 7,16 - 7,11 (m, 6H), 6,90 (d, $J = 1,5$, 1H), 6,71 (d, $J = 1,5$, 1H), 1,65 (s, 3H).

Trinn 2: 2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)acetaldehyd

[0184] 1,6 M *n*-butyllitium i heksan (7,5 ml) ble satt dråpevis til en løsning av 2-metyl-1-trityl-1H-imidazol (3,244 g, 10,00 mmol) i THF (100,0 ml, 1233 mmol) ved $-76^\circ C$. Den mørkt røde blandingen ble omrørt i 45 min. Etylformiat (4,039 ml, 50,00 mmol) ble tilsatt raskt og blandingen (ble gulaktig) ble omrørt i 20 min. 6 ml 5% vandig sitronsyre ble tilsatt og blandingen ble blandet med 60 ml vandig sitronsyre og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med vann, saltvann, tørket over $MgSO_4$ og konsentrert *i vakuum*. Blekgult halvfast materiale (2,025 g, 57,5%) ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

Trinn 3: 2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)etanol

[0185] Rå 2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)acetaldehyd (2,025 g, 5,75 mmol) ble oppløst i MeOH/THF (1:1, 40 ml) og $NaBH_4$ (0,435 g, 11,5 mmol) ble tilsatt porsjonsvis til blandingen ovenfor. Blandingen ble omrørt i 18 timer, fortynnet med 100 ml vann og ekstrahert med 2x DCM. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann,

saltvann, tørket over Na_2SO_4 og konsentrert *i vakuum*. Vekt av residuet 1,915 g (94%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,35 - 7,31 (m, 9H), 7,12 (dd, $J = 6,7, 2,7, 6\text{H}$), 6,93 (d, $J = 1,0, 1\text{H}$), 6,74 (d, $J = 1,0, 1\text{H}$), 5,04 (br, 1H), 3,46 (t, $J = 5,4, 2\text{H}$), 2,00 (t, $J = 5,4, 2\text{H}$).

Trinn 4: Metyl 6-jod-5-(2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)etoksy)nikotinat

[0186] Diisopropyl-azodikarboksylat (1160 μL , 5,90 mmol) ble satt dråpevis til en blanding av 2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)etanol (1900 mg, 5,4 mmol), metyl 5-hydroksy-6-jodnikotinat (1570 mg, 5,63 mmol) og trifenyfosfin (1550 mg, 5,90 mmol) i THF (45,0 ml, 555 mmol) ved 0°C . Etter omrøring i 3 timer ble blandingen blandet med vann og ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO_4 og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble rensset på 40 g silikakolonne under eluering med 50% EtOAc i DCM, hvilket gir 1,45 g (44%) metyl 6-jod-5-(2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)etoksy)nikotinat. MS(ESI+): 616,0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (d, $J = 1,9, 1\text{H}$), 7,40 - 7,28 (m, 10H), 7,20 - 7,16 (m, 6H), 6,99 (d, $J = 1,5, 1\text{H}$), 6,81 (d, $J = 1,5, 1\text{H}$), 3,98 - 3,91 (m, 5H), 2,46 (t, $J = 7,3, 2\text{H}$).

Trinn 5: Metyl 5-(2-(1H-imidazol-2-yl)etoksy)-6-jodnikotinat

[0187] Trietylsilan (0,160 ml, 1,00 mmol) ble satt til en løsning av 1,45 g (2,36 mmol) metyl 6-jod-5-(2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)etoksy)nikotinat i TFA (30,0 ml, 389 mmol). Blandingen ble omrørt i 4 timer, konsentrert *i vakuum* og utgnidd med 50 ml vannfri etyleter. Det faste materialet ble oppsamlet, vasket med mange porsjoner eter og fordelt mellom 1 M vandig natriumkarbonat og EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir en rest (0,55 g, 62%) of metyl 5-(2-(1H-imidazol-2-yl)etoksy)-6-jodnikotinat. MS(ESI+): 374,0

Trinn 6:

[0188] En blanding av metyl 5-(2-(1H-imidazol-2-yl)etoksy)-6-jodnikotinat (373 mg, 1,00 mmol), kobber(I) oksid (14,3 mg, 0,10 mmol), ninhydrin (35,6 mg, 0,20 mmol) og kaliumkarbonat (290 mg, 2,10 mmol) i DMSO (10,0 ml) ble oppvarmet ved 110°C i 2 timer. Blandingen ble hellet over i 20 ml vann og ekstrahert med EtOAc (3x15 ml). De organiske ekstrakter ble vasket med vann (3x15 ml), saltvann, tørket over MgSO_4 og konsentrert. Residuet (0,220 g, 90%) ble anvendt uten ytterligere rensning i neste trinn. MS(ESI+): 246,0. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (d, $J = 1,9, 1\text{H}$), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 1,9, 1\text{H}$), 7,08 (s, 1H), 4,47 (t, $J = 5,1, 2\text{H}$), 3,97 (s, 3H), 3,46 (t, $J = 5,1, 2\text{H}$).

Eksempel 9: Metyl 9,10-dijod-6,7-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-b][1,4]oksazepin-3-karboksylat 9

[0189] N-Jodsuccinimid (394 mg, 1,75 mmol) ble satt til en løsning av metyl 5-(2-(1H-imidazol-2-yl)etoksy)-6-jodnikotinat (220 mg, 0,90 mmol) i DMF (8,0 ml, 100 mmol). Blandingen ble omrørt i 6 timer ved RT og 18 timer ved 60°C. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet ble fordelt mellom EtOAc og 1M vandig Na₂CO₃. Den organiske fasen ble vasket med vann, saltvann, tørket over Na₂SO₄ og konsentrert. Residuet ble rensset på en 4 g silika kolonne under eluering med 40% EtOAc i heptan. Vekt 130 mg. MS(ESI⁺): 497,9. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (d, *J* = 1,9, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,9, 1H), 4,65 (t, *J* = 6,4, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 6,4, 2H).

Eksempel 10: Methy110-jod-6,7-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-b][1,4]oksazepin-3-karboksylat 10

[0190] Etylmagnesiumbromid i etyleter (3,0 M, 0,104 ml) ble satt dråpevis til en suspensjon av **9** (130 mg, 0,26 mmol) i THF (5,0 ml, 62 mmol) ved -15°C. Blandingen ble omrørt i 15-20 min (fullføring av reaksjonen ble overvåket med LCMS), hellet over i 20 ml mettet vandig NH₄Cl og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann (2x20 ml), saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert *i vakuum*. Vekt 92 mg (94%). MS(ESI⁺): 372,0.

Eksempel 11: Metyl 9-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[3,2-b][1,4]oksazepin-3-karboksylat 11

[0191] En blanding av 1-isopropyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (117,1 mg, 0,4958 mmol), **10** (92,0 mg, 0,248 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklor-palladium(II), kompleks med DCM (1:1) (20,24 mg, 0,02479 mmol) og 1,0 M kaliumacetat i vann (0,49 ml) i 1,2-dimetoksyetan (5,0 ml, 48 mmol) ble avgasset. Reaksjonen ble mikrobølgebehandlet på 200 watt, 140°C i 40 min. Reaksjonsblandingen ble filtrert, vasket med DME, blandet med vann og ekstrahert med EtOAc. Kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med 1% vandig NaOH for å fjerne et fenolisk biprodukt, deretter 5% vandig sitronsyre, vann, saltvann, tørket over Na₂SO₄ og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble rensset på 4 g silika kolonne, under eluering med 60-70% EtOAc i heptan. Utbytte 21 mg. MS(ESI⁺): 354,2.

Eksempel 12: 9-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-b]-[1,4]oksazepin-3-karboksylsyre 12

[0192] En blanding av 21 mg (0,06 mmol) **11** og 1,0 ml 1 N vandig LiOH i 4 ml metanol og 4 ml THF ble omrørt i 6 timer. Blandingen ble surgjort til pH 3 ved tilsetning av 1 N HCl og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fordelt mellom EtOAc og vann. Den organiske fasen ble vasket med saltvann, tørket over Na₂SO₄ og konsentrert. Utbytte 17 mg. MS(ESI⁺): 340,1

Eksempel 13: Metyl 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylat 13

[0193] En blanding av **26** (370,1 mg, 1,000 mmol), 1-isopropyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (354 mg, 1,50 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II), kompleks med DCM (1:1) (40,8 mg, 0,0500 mmol) og 2,0 M kaliumacetat i vann (1,00 ml) i acetonitril (12 ml, 230 mmol) ble avgasset. Reaksjonen ble mikrobølgebehandlet ved 200 watt, 140°C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og EtOAc, filtrert, Den organiske fasen ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble rensset på 12 g silika kolonne under eluering med 35-40% EtOAc i heptan. Utbytte 119 mg (34%). MS: (ESI⁺): 353,1.

Eksempel 14: 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin-10-karboksylsyre 14

[0194] Ved å følge metoden i Eksempel 10, ble **13** hydrolysert, hvilket gir **14**. MS(ESI⁺): 339,4.

Eksempel 15: Metyl 2-(4-cyano-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat 15

Trinn 1: 5-amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-karbonitril

[0195] Natriummetoksid (2,139 g, 39,60 mmol) ble satt til en løsning av etoksymetylenmalonitril (2,198 g, 18,00 mmol) og isopropylhydrazin hydroklorid (2,212 g, 20,00 mmol) i etanol (50 ml, 800 mmol). Blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 18 timer. Løsningsmidlet ble fjernet *i vakuum*, residuet fordelt mellom EtOAc og vann. Den organiske fasen ble vasket med vann, saltvann, tørket over Na₂SO₄, konsentrert *i vakuum* og rensset på 25 g silika kolonne, under eluering med 25-30% av EtOAc i heptan, hvilket gir 5-amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-karbonitril (utbytte 1,77 g, 65%). MS(ESI⁺): 151,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, *J* = 6,4, 1H), 4,23 (ddd, *J* = 19,8, 16,6, 9,8, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,6, 7H).

Trinn 2: 5-Jod-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-karbonitril

[0196] Amylnitritt (13,00 g, 111,0 mmol) ble satt til en suspensjon av 5-amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-karbonitril (1,77 g, 11,8 mmol) i diiodmetan (56,0 ml, 695 mmol) ved -10°C i 30 min. Blandingen ble omrørt i 30 min ved RT og deretter oppvarmet ved 100°C i 2 timer. Blandingen ble deretter avkjølt og konsentrert i høyvakuum, hvilket gir en rest som ble fordelt mellom EtOAc og 5% Na₂S₂O₅. Den organiske fasen ble vasket med vann, 0,1% av vandig HCl, vann, saltvann, tørket og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renset på silikakolonne under eluering med 20-30% EtOAc i heptan. Utbytte 1,68 g (55%). MS(ESI⁺): 262,2

Trinn 3: Metyl 2-(tributylstannyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat

[0197] Isopropylmagnesiumklorid i THF (2,0 M, 1,5 ml, 3,00 mmol) ble satt dråpevis til en løsning av **40** (740 mg, 2,00 mmol) i THF (12 ml, 150 mmol) ved RT. Blandingen ble omrørt i 2,5 timer. Tributyltinklorid (0,8138 ml, 3,000 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 18 timer. Blandingen ble blandet med mettet vandig NH₄Cl og ekstrahert med ethylacetat. Den organiske fasen ble vasket med saltvann, tørket over Na₂SO₄ og renset på 25 g silika kolonne under eluering med 15-20% EtOAc i heptan. Utbytte 160 mg (15%). MS(ESI⁺): 535,2

Trinn 4:

[0198] En blanding av metyl 2-(tributylstannyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat (155 mg, 0,291 mmol), 5-amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-karbonitril (133 mg, 0,509 mmol) og Pd(PPh₃)₄ (16,8 mg, 0,0145 mmol) i toluen (6,0 ml, 56 mmol) ble oppvarmet i 18 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum*, residuet renset på 4 g silika kolonne under eluering med 30% EtOAc i heptan. Utbytte 65 mg (59%). MS(ESI⁺): 378,2

Eksempel 16: 2-(4-cyano-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylsyre 16

[0199] Ved å følge metoden i Eksempel 10, ble **15** hydrolysert, hvilket gir **16**. MS(ESI⁺): 364,3

Eksempel 17: 10-klor-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin 17**Trinn 1: 2-klor-5-(metoksymetoksy)pyridin**

[0200] Natriumhydrid, 60% dispersion i mineralolje (3:2, natriumhydrid:mineralolje, 2,32 g) ble tilsatt porsjonsvis til en løsning av 6-klor-pyridin-3-ol (5,00 g, 38,6 mmol) i en blanding av THF (10,0 ml, 123 mmol) og DMF (20,0 ml, 258 mmol). Blandingen dannet ble omrørt i 15 min og klormetylmetyler (3,66 ml, 48,2 mmol) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ovenfor ble omrørt i 6 timer (overvåket med LCMS), hellet over i vann og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO_4 og konsentrert *i vakuum*. Renset på 40 g silika kolonne under eluering med 10-40% EtOAc i heptan, hvilket gir 6,33 g 2-klor-5-(metoksymetoksy)pyridin.

Trinn 2: 2-klor-5-(metoksymetoksy)isonikotinaldehyd

[0201] tert-butyllitium i pentan (1,7 M, 19,0 ml) ble satt dråpevis til en løsning av 2-klor-5-(metoksymetoksy)pyridin (4,880 g, 28,11 mmol) i 100 ml etyleter ved -76°C . Noen presipitat ble dannet. Blandingen ble holdt ved -76°C i 20 min ble deretter ble DMF (2,938 ml, 37,95 mmol) tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt i 10 min ved -76°C og ble deretter oppvarmet til 0°C i 1 time. 10% vandig NH_4Cl ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den organiske løsningen ble vasket med vann, saltvann og tørket over Na_2SO_4 . Etter konsentrasjon *i vakuum* ble utbyttet av den rå 2-klor-5-(metoksymetoksy)isonikotinaldehyd 5,49 g. MS: 202,0, 172,0, og uten ytterligere rensning ble denne anvendt i neste trinn.

Trinn 3: 2-klor-4-(1H-imidazol-2-yl)-5-(metoksymetoksy)pyridin

[0202] Rå 2-klor-5-(metoksymetoksy)isonikotinaldehyd (5,20 g, 25,87 mmol) ble oppløst i 60 ml metanol og blandet med 40% vandig etandial (16,31 g, 112,4 mmol) og vandig ammoniakk (19,15 g, 337,3 mmol). Blandingen ble omrørt i 3 timer, konsentrert *i vakuum* og surgjort til $\text{pH} < 1$ med 60 ml 1 N vandig HCl. Den vandige løsningen ble ekstrahert med EtOAc (3x30 ml). De organiske ekstrakter ble kastet mens den vandige fasen ble gjort basisk ved tilsetning av mettet NaHCO_3 . Blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3x30 ml), kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket og konsentrert *i vakuum*. Residuet (rå 4,185 g) ble rensset på 40 g silika kolonne under eluering med 60-70% av EtOAc i heptan. Utbytte 2,06 g (33%). MS(ESI+): 208 (tap av H₂O). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10,56 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,54 (d, $J = 14,0$, 3H).

Trinn 4: 6-klor-4-(1H-imidazol-2-yl)pyridin-3-ol

[0203] Hydrogenklorid i dioksan (4 M, 40 ml) ble satt dråpevis til en løsning av 2,06 g (8,60 mmol) 2-klor-4-(1H-imidazol-2-yl)-5-(metoksymetoksy)pyridin i DCM (40 ml, 600 mmol). Suspensjonen ble omrørt i 2 timer og filtrert. Det faste stoffet ble vasket med

DCM, eter og tørket *i vakuum*. Utbytte 6-klor-4-(1H-imidazol-2-yl)pyridin-3-ol dihydroklorid 2,31 g (100%). MS(ESI⁺): 196,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,42 (s, 2H).

Trinn 5:

[0204] En blanding av 2,30 g (8,55 mmol) 6-klor-4-(1H-imidazol-2-yl)pyridin-3-ol dihydroklorid, 1,2-dibrometan (1,842 ml, 21,37 mmol) og cesiumkarbonat (19,46 g, 59,74 mmol) i 120 ml DMF ble oppvarmet i 3 timer ved 90°C. Blandingen ble filtrert og konsentrert i høyvakuum, hvilket gir **17**. Vekt 1,88 g (99%) MS(ESI⁺): 222,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 8,17(s, 1H), 7,24 (d, *J* = 1,0, 1H), 7,10 (d, *J* = 0,9, 1H), 4,51-4,45 (m, 4H).

Eksempel 18: 10-klor-2,3-dijod-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin 18

[0205] NIS (5,771 g, 25,65 mmol) ble satt til 1,89 g (8,55 mmol) **17** i DMF (28 ml, 360 mmol) og blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 48 timer. Et presipitat ble oppsamlet, vasket med DMF og etyleter og tørket i luft og deretter i høyvakuum. Vekt 2,85 g (70%). MS:473,9. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 2H), 4,45 - 4,38 (m, 2H).

Eksempel 19: 10-klor-2-jod-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin 19

[0206] Isopropylmagnesiumklorid i THF (2,0 M, 3,311 ml) ble satt dråpevis til en løsning av **18** (2,850 g, 6,020 mmol) i 110 ml THF ved -10°C. Blandingen ble oppvarmet til 10°C i 45 min og deretter blandet med 250 ml kald 10% NH₄Cl. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og tørket over Na₂SO₄. Konsentrasjon *i vakuum* ga 2,06 g (98,5%). MS: 348,0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, *J* = 10,1, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,46 (q, *J* = 5,8, 4H).

Eksempel 20: 10-klor-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-2-karboksamid 20

[0207] En blanding av **19** (2056 mg, 5,916 mmol), bis(trifenylfosfin)palladium(II) klorid (0,00210 mg, 0,300 mmol) og heksametyldisilazan (7,488 ml, 35,50 mmol) i 60 ml DMF ble underkastet karbonylering ved 1 atm med CO fra ballong. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 70°C i 1 time. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet fordelt mellom EtOAc og 1 M vandig natriumkarbonat. De organiske

ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over magnesiumsulfat, konsentrert i *vakuum* og rensset på en 12 g silikakolonne under eluering med 0-5% MeOH i DCM, hvilket gir 1300 mg (83%). MS(ESI⁺): 265,0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,56 (s, 4H).

Eksempel 21: 10-klor-N-((dimetylamino)metylen)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[4,3-f][1,4]oksazepin-2-karboksamid 21

[0208] En blanding av **20** (1,290 g, 4,875 mmol) og 1,1-dimetoksy-N,N-dimetylmetanamin (3,238 ml, 24,37 mmol) i 70 ml toluen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Etter avkjøling ble produktet utfelt fra reaksjonsblandingen oppsamlet, vasket med etyleter og tørket i luft. Vekt 0,705 g (85%). MS(ESI⁺): 320,1

Eksempel 22: 10-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]-pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin 22

[0209] En blanding av 660 mg (2,06 mmol) **21** og isopropylhydrazinhydroklorid (0,332 g, 3,00 mmol) i 44 ml eddiksyre ble oppvarmet ved 85°C i 3 timer. Blandingen ble avkjølt, filtrert og blandet med 15 ml vann. Et presipitat ble filtrert fra, vasket med vann og tørket i høyvakuum. Faststoffet over ble utgnidd med 10 ml EtOAc, filtrert fra, vasket med EtOAc, etyleter og tørket i luft. Utbytte 0,710 g. MS: 331,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,76 (dt, *J* = 13,1, 6,6, 1H), 4,62 (q, *J* = 5,6, 4H), 1,50 (d, *J* = 6,6, 6H).

Eksempel 23: Metyl 4-hydroksy-3-(1H-imidazol-2-yl)benzoat 23

[0210] Ved å følge metoden i Eksempel 22, ble metyl 3-formyl-4-hydroksybenzoat koblet med etanal og ammoniakk, hvilket gir **23**. Utbytte 78%. MS(ESI⁺): 219,1

Eksempler 24: Metyl 5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylat 24

[0211] Ved å følge metoden i Eksempel 17, ble **23** omsatt med 1,2-dibrometan, hvilket gir **24**. Utbytte 76%. MS(ESI⁺): 245,0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (d, *J* = 2,2, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,6, 2,2, 1H), 7,20 (t, *J* = 4,8, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,00 (d, *J* = 0,8, 1H), 4,53 - 4,48 (m, 2H), 4,43 - 4,39 (m, 2H), 3,91 (d, *J* = 5,9, 3H).

Eksempler 25: Metyl 2,3-dijod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylat 25

[0212] En blanding av **24** (2670 mg, 9,29 mmol) og NIS (5230 mg, 23,2 mmol) i 100 ml DMF ble oppvarmet ved 80°C i 3 timer. Blandingen ble blandet 300 ml vann og ekstrahert med 3x120 ml DCM. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med 5% vandig natriumbikarbonat, 2x50 ml 10% vandig natriumtiosulfat, vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert *i vakuum* til et lite volum. Fellingen ble filtrert, vasket med DCM og tørket *i vakuum*. Utbytte 3,86 g (84%). MS 497,0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,6, 2,1, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,6, 1H), 4,55- 4,46 (m, 2H), 4,38 (dd, *J* = 5,0, 2,9, 2H), 3,92 (s, 3H).

Eksempler 26: Metyl 2-jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylat 26

[0213] Ved å følge metoden i Eksempel 19 ble **25** omdannet til **26**. Utbytte 95%. MS(ESI⁺): 370,9. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (d, *J* = 2,1, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,6, 2,2, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,9, 1H), 4,48 (dd, *J* = 9,5, 5,5, 2H), 4,40 (dd, *J* = 9,4, 5,5, 2H), 3,92 (s, 3H).

Eksempel 27: Metyl 2-cyano-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylat 27

[0214] 2-Jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylat (370,1 mg, 1,0 mmol) og kobbercyanid (268,6 mg, 3,000 mmol) ble blandet i 8 ml DMF. Reaksjonen ble mikrobølgebehandlet ved 200 watt, 150°C, i 40 min. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom 25 ml 5% ammoniakk i vann og 25 ml EtOAc. Den vandige fasen ble i tillegg ekstrahert med 3x20 ml EtOAc, kombinerte ekstrakter ble vasket med vann, saltvann og tørket over MgSO₄, hvilket gir 225 mg **27**. Utbytte 81%. (MS: 270,0).

Eksempel 28: Metyl 2-karbamoyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylat 28

[0215] **27** (220 mg, 0,82 mmol) ble oppløst i 4,0 ml DMSO og behandlet med en løsning av kaliumkarbonat (136 mg, 0,980 mmol) i vann (1,60 ml, 88,8 mmol). Etter avkjøling ved 0°C ble hydrogenperoksid (0,751 ml, 9,80 mmol) tilsatt langsomt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble fortynnet med 20 ml vann og ekstrahert med EtOAc (3x20 ml). De organiske ekstrakter ble vasket med 5% natriumtiosulfat, mettet NaHCO₃, saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir 180 mg (77%) of rå **28**. MS(ESI⁺): 288,0.

Eksempel 29: Metyl 2-((dimetylamino)metylenkarbamoyl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylat 29

[0216] Ved å følge metoden i Eksempel 21 ble **28** omdannet til **29** Utbytte 82%.

MS(ESI⁺): 343,1

Eksempel 30: Metyl 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylat 30

[0217] Ved å følge metoden i Eksempel 22 ble **29** koblet med 2-klorfenylhydrazin

hydroklorid, hvilket gir **30**. Utbytte 59%. MS(ESI⁺): 422,1

Eksempel 31: 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylsyre 31

[0218] Ved å følge metoden i Eksempel 12 ble **30** hydrolysert, hvilket gir **31**. Utbytte

75%. MS(ESI⁺): 408,1

Eksempel 33: 9-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-karbaldehyd 33

[0219] Etylmagnesiumbromid i etyleter (3,0 M, 3,472 ml) ble satt dråpevis til en løsning av 9-brom-2-jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (1173 mg, 3,000 mmol) i 20 ml THF ved -30°C. Blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 20 min og ble oppvarmet til 15°C. Blandingen ble avkjølt til -25°C igjen og DMF (929,2 µL, 12,00 mmol) ble tilsatt. Blandingen fikk stå i 18 timer. Blandingen ble behandlet med mettett vandig NH₄Cl og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert *i vakuum*. Utbytte 0,92 g. MS: 293,1

Eksempel 34: 9-brom-2-(4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin 34

[0220] Ammoniakk i vann (16,0 M, 0,819 ml) ble satt til en løsning av **33** (640 mg, 2,2 mmol) og pyruvaldehyd (0,787 g, 4,37 mmol) i metanol (17 ml, 420 mmol) og THF (6 ml, 70 mmol). Etter 1 time ble samme mengde av pyruvaldehyd og 16,0 M ammoniakk i vann igjen tilsatt. Blandingen ble omrørt i 2 timer, konsentrert *i vakuum* og residuet fordelt mellom EtOAc og vann. Det organiske ekstraktet ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Residuet ble rensert på 4 g silikakolonne ved anvendelse av EtOAc gradient i DCM. Vekt 0,417 g. MS: 344,9.

Eksempel 35: 9-brom-2-(1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 35

[0221] Etandial (0,689 ml, 6,01 mmol) og 16,0 M ammoniakk i vann (1,50 ml) ble satt til **33** (550 mg, 1,5 mmol) i metanol (30,0 ml, 742 mmol). Etter 1 time ble ytterligere mengde av etandial og ammoniakk tilsatt og blandingen ble omrørt i 4 timer. Blandingen ble deretter konsentrert *i vakuum* og fordelt mellom 0,5 N HCl og EtOAc. Det organiske ekstraktet ble kastet, den sure vandige fasen gjort basisk ved forsiktig tilsetning av mettet NaHCO₃. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc, de organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket og konsentrert. Residuet ble utgitt med DCM for å gi et presipitat som ble oppsamlet, vasket med kald DCM og tørket, hvilket gir **35**. MS: (ESI+) = 331,2

Eksempel 36: 9-brom-2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oksazepin 36

[0222] Til en løsning av **35** (0,237 g, 0,716 mmol) og cesiumkarbonat (0,280 g, 0,859 mmol) i DMF (4,74 ml, 61,2 mmol) ble tilsatt isopropyljodid (0,0859 ml, 0,859 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt 18 timer ved 50°C. Reaksjonen ble stanset med vann deretter ekstrahert EtOAc 2x. Råproduktet ble rensset, hvilket gir **36**. MS: (ESI+) = 373,1

Eksempel 37: Metyl 3-hydroksy-4-(1H-imidazol-2-yl)benzoved 37

[0223] 4-Formyl-3-hydroksybenzosyre (5 g, 30 mmol) ble suspendert i metanol (70 ml) og behandlet dråpevis med tionylklorid (3,29 ml 45 mmol). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp natten over. Blandingen ble konsentrert til tørrhet og 50 ml toluen ble tilsatt og konsentrert igjen. Residuet ble omkrystallisert fra EtOAc -heksan. Totalt 4,8 g (85%) metyl 4-formyl-3-hydroksybenzoat ble oppnådd.

[0224] En blanding av metyl 4-formyl-3-hydroksybenzoat (4,8 g, 27 mmol), 40% vandig løsning av etandial (11,6 g, 79,93 mmol) og 50% vandig ammoniakk (6,8 g, 399 mmol) i metanol (50 ml) ble omrørt i 2 timer eller lenger inntil reaksjonen var ferdig. Løsningsmidlet ble fjernet ved rotasjonsinndampning og residuet ble fordelt mellom EtOAc og vann. Blandingen ble filtrert for å fjerne fellingene. pH ble justert til 5-6 ved forsiktig tilsetning av 1 N HCl. Den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc tre ganger. De komibnerte organiske faser ble vasket med vann, saltvann og tørket over MgSO₄. Residuet ble rensset ved flash kromatografi, hvilket gir **37** som et gult faststoff (4 g, 71%)

Eksempler 38: Metyl 5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat 38

[0225] En blanding av **37** (2,2 g, 10 mmol), 1,2-dibrometan (3,12 ml, 36 mmol) og cesiumkarbonat (13,14 g, 40 mmol) i DMF (100 ml) ble oppvarmet ved 90°C i 12 timer. Blandingen ble filtrert, moderluten ble konsentrert *i vakuum* og residuet ble fordelt mellom vann og EtOAc. Suspensjonen ble filtrert og det faste stoffet var rent biprodukt. Den organiske fasen ble vasket med vann, saltvann og tørket over MgSO₄ og konsentrert, hvilket gir rå **38** (2 g, 80%).

Eksempel 38a: 10-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 38a

[0226] Til en løsning av 10-brom-2-jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (9 g, 20 mmol) i THF (40 ml) ble tilsatt etylmagnesiumbromid i etyleter (22 ml) ved -20°C. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og i 1,5 timer fullføring av reaksjonen ble fulgt med LCMS. Reaksjonsblandingen ble hellet over i 10% NH₄Cl og ekstrahert med EtOAc. Organisk fase ble vasket med saltvann, tørket med MgSO₄ og konsentrert. Råproduktet ble renset med Isco kromatografi, hvilket gir **38a**. LC/MS (ESI+): m/z 265 (M+H).

Eksempel 38b: 10-(2-fluorpyridin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 38b

[0227] Til **38a** (140 mg, 0,53 mmol) i DMF (20 ml) og vann (2 ml) ble tilsatt 2-fluorpyridin-3-boronsyre (89 mg, 0,632 mmol), kaliumacetat (207 mg, 2,11 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (30 mg, 0,0264 mmol). Reaksjonsblandingen ble avgasset i 5 min og oppvarmet ved 100°C natten over. LCMS viste ønsket produkttopp. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med EtOAc og filtrert gjennom en tynn pute av Celite®. Filtratet ble vasket med vann fulgt av saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Det rå residuet ble renset ved Prep HPLC for å gi **38b**. LC/MS (ESI+): m/z 282 (M+H)

Eksempel 38c: 3-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on 38c

[0228] Til en løsning av **38b** (100 mg, 0,4 mmol) i DME (4 ml) ble tilsatt 10% vandig HCl (4 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt og oppvarmet ved 80°C natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble renset ved Prep HPLC for å gi **38c**. LC/MS (ESI+): m/z 280 (M+H). ¹H

NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,3$, 1H), 7,72 - 7,50 (m, 1H), 7,47 - 7,21 (m, 1H), 7,15 - 6,86 (m, 2H), 6,29 (t, $J = 6,6$, 1H), 4,44 (d, $J = 6,1$, 4H).

Eksempel 38d: 4-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on 38d

[0229] Ved å følge metodene i Eksemlene 38a-c, ble **38d** fremstilt. LC/MS (ESI+): m/z 280 (M+H). ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,70 (d, $J = 2,5$, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,5$, 2,5, 1H), 7,45 (d, $J = 6,8$, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,09 (dd, $J = 16,9$, 4,7, 2H), 6,57 - 6,36 (m, 2H), 4,47 (dd, $J = 11,6$, 5,6, 4H).

Eksempel 38e: 5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on 38e

[0230] Ved å følge metodene i Eksemlene 38a-c, ble **38e** fremstilt. LC/MS (ESI+): m/z 280 (M+H). ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,48 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 10,8$, 1H), 7,77 (d, $J = 8,7$, 1H), 7,21 (d, $J = 8,7$, 2H), 6,46 (d, $J = 9,8$, 1H), 4,65 (dd, $J = 24,3$, 4,8, 4H).

Eksempler 39: Metyl 2,3-dijod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat 39

[0231] En blanding av **38** (2 g, 8 mmol) og NIS (9,2 g, 41 mmol) i DMF ble oppvarmet ved 80°C natten over. Blandingen ble fortynnet med EtOAc og vann. Den tykke suspensjonen ble filtrert gjennom et glassfilter. Det faste stoffet ble vasket med EtOAc, deretter videre fortynnet med THF og tørket over MgSO_4 . LCMS anga at denne løsningen inneholdt rent produkt. Den brune løsningen ble vasket med 10% natriumtiosulfat, vann, saltvann tørket over MgSO_4 og konsentrert til lite volum. Fellingen ble filtrert og tørket, hvilket gir **39** (3,4 g, 81% utbytte).

Eksempler 40: Metyl 2-jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat 40

[0232] Frisk etylmagnesiumbromid i etyleter (3,0 M 1,1 ml) ble satt dråpevis til en suspensjon av **39** (1,1 g, 2,2 mmol) i THF ved -15°C. Blandingen ble omrørt og overvåket ved anvendelse av LC/MS. Etter 1 time var det ikke gjenværende utgangsmateriale og reaksjonsblandingen ble hellet over i mettet NH_4Cl og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO_4 og konsentrert. Etter denne prosessen, 0,7 g (80%) of **40** ble oppnådd.

Eksempel 41: Metyl 2-cyano-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat 41

[0233] **40** (740, 2,3 mmol) og kobbercyanid (537 mg, 6,9 mmol) ble blandet i DMF (8 ml). Reaksjonen ble mikrobølgebehandlet ved 200 watt, 150°C i 40 min.

Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom 15% ammoniakk i vann og EtOAc. Den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc tre ganger, kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann og tørket over MgSO₄ for å gi 0,46 g (74% utbytte) av **41**.

Eksempel 42: Metyl 2-karbamoyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat 42

[0234] **41** (0,46 g, 1,7 mmol)) ble omrørt med kaliumkarbonat (469 mg, 3,4mmmol), vann (1,2 ml) og hydrogenperoksid (408 mg, 6 mmol) i DMSO (7 ml) i 4 timer.

Blandingen ble fortynnet med 70 ml vann og ekstrahert med EtOAc. EtOAc løsningen ble vasket med vann, 5% Na₂S₂O₃, vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert under vakuum, hvilket gir **42** (0,37 g).

Eksempel 43: 9-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-karboksamid 43

Trinn 1: 5-brom-2-(1H-imidazol-2-yl)fenol

[0235] 4-brom-2-hydroksybenzaldehyd (1,0 g, 5 mmol), 40% vandig løsning av etandial (3,6 g, 24,87 mmol) og 50% vandig ammoniakk (2,5 g) i metanol (20 ml) ble omrørt i 2 timer eller lenger inntil reaksjonen var fullført. Løsningsmidlet ble konsentrert ved rotasjonsinndampning og residuet ble fordelt mellom EtOAc og vann. Blandingen ble filtrert for å fjerne fellingen. pH ble justert til 5-6 ved forsiktig tilsetning av 1 N HCl. Den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc tre ganger. De kombinerte organiske faser ble vasket med vann, saltvann og tørket over MgSO₄. Renset ved ISCO kromatografi (30% EtOAc/DCM) ga dette 5-brom-2-(1H-imidazol-2-yl)fenol som gult faststoff 0,9 g.

Trinn 2: 9-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

[0236] En blanding av 5-brom-2-(1H-imidazol-2-yl)fenol (0,9 g, 4 mmol), 1,2-dibrometan (1,3 ml, 15 mmol) og cesiumkarbonat (4,9 g, 15 mmol) i DMF (20 ml) ble oppvarmet til 90°C i 12 timer. Blandingen ble fordelt mellom vann og EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med vann, saltvann og tørket over MgSO₄ og konsentrert, hvilket gir 9-brom-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (0,8 g).

Trinn 3: 9-brom-2,3-dijod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

[0237] En blanding av 9-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (0,8 g, 3 mmol) og NIS (1,87 g, 8,3 mmol) i DMF ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Blandingen ble fortynnet med EtOAc, vasket med 5% natriumbikarbonat, 10% natriumtiosulfat, vann og saltvann og den organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og konsentrert til en faststoffrest. Renset ved ISCO kromatografi (30% EtOAc/Heptan) ga dette 9-brom-2,3-dijod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin 1,2 g.

Trinn 4: 9-brom-2-jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

[0238] En 3,0 M løsning av etylmagnesiumbromid i etyleter (1,1 ml) ble satt dråpevis til en suspensjon av 9-brom-2,3-dijod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (1,1 g, 2,2 mmol) i THF ved -15°C. Blandingen ble omrørt og fulgt ved LC/MS. Etter 1 time var utgangsmateriale borte og reaksjonsblandingen ble hellet over i mettet NH₄Cl og ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Det rå residuet ble renset ved flash kolonnekromatografi for å gi 9-brom-2-jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin som hvitt faststoff (0,7 g).

Trinn 5:

[0239] 9-brom-2-jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (1,5 g, 3,8 mmol) og bis(trifenylfosfin) palladium(II) klorid (142 mg, 0,202 mmol), DMF (45 ml) og heksametyldisilazan (4,34 ml, 20,6 mmol) ble blandet. Hele løsningen ble spylt med en CO-ballong og forseglet med den tilknyttede CO ballongen. Reaksjonskolben ble oppvarmet ved 70°C i 2 timer. LC/MS angir ren omdannelse. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og hellet over i 1 N HCl (30 ml). Blandingen ble omrørt i 5 min og nøytralisert med mettet vandig NaHCO₃ løsning. Ekstrahert tre ganger med EtOAc, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Utgnidd med IPA og de faste stoffene ble oppsamlet etter filtrering og EtOAc vask. Dette ga 734 mg (62% utbytte) of **43** som et gyldenbrunt, fast stoff. LC/MS (ESI+): m/z 310 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J= 8,5, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,24 (dd, J= 7,2, 4,2, 1H), 7,09 - 6,99 (m, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 4H).

Eksempel 44: 9-brom-N-formyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-karboksamid 44

[0240] 9-brom-2-jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oksazepin (10 g, 25,6 mmol) ble oppvarmet i formamid (200 ml) med Pd(dppf)Cl₂ (0,94 g, 1,28 mmol) og

DMAP (3,13 g, 25,6 mmol) under CO-ballong ved 70°C i 2,5 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med EtOAc og filtrert. Det resulterende utfelte stoff ble tørket for å oppnå **44** (6,7 g, 78 %). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,10 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 9,21 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 8,53 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 4,53-4,50 (m, 4H). LC-MS: (ESI, *m/z*) = 336 [M+H]⁺

Eksempel 46: 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre [1-dimetylamino-eth-(E)-yliden]-amid 46

[0241] Til en løsning av **51** (0,280 g, 0,000909 mol) i toluen (5 ml) ble tilsatt dimetylacetamid-dimetylacetal (0,405 ml, 0,00273 mol). Løsningen ble omrørt ved 95°C i 4 timer. Toluenet ble fjernet *i vakuum*, hvilket gir **46**. MS(ESI+) 377,1/379,1.

Eksempel 47: [5-(8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-karbaminsyre-tert-butylester 47

Trinn 1: 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre-metylester

[0242] 8-brom-2-jod-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (6,000 g, 0,01534 mol) etterfulgt av palladiumacetat (0,1722 g, 0,0007672 mol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetyl-xanthen (0,8879 g, 0,001534 mol) ble tilsatt sekvensielt til en tørr nitrogenfylt kolbe. Avgasset TEA (180 ml, 1,3 mol) og metanol (60 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble grundig spylt med en karbonmonoksidballong i ca. 3 min. To karbonmonoksidballonger ble festet til kolben og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 3 timer. Reaksjonen ble spylt med nitrogen, konsentrert *i vacuum*, og tørrlastet på silikagel. Råproduktet ble rensed ved flash kromatografi (40-100% EtOAc i heksaner fulgt av 5-15% MeOH i DCM), hvilket gir 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre-metylester (4,242 g) som et lysebrunt, fast stoff. MS(ESI+) 323,0/325,0

Trinn 2: 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre

[0243] Til en løsning av 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre-metylester (1,000 g, 0,003095 mol) i THF (7,50 ml) og vann (4,5 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (0,2964 g, 0,01238 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 45°C i 2 timer. Blandingen ble surgjort til pH=1 med 2N HCl. Det resulterende utfelte stoffet ble filtrert og skyllet med kaldt vann for å oppnå 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-

1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre (860 mg) som et gråhvitt, fast stoff.

MS(ESI+) 309,0/311,0

[0244] Alternativt, til en løsning av 8-brom-2-jod-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (10 g, 25,6 mmol) i THF (120 ml) ved -78°C ble tilsatt nBuLi (19,2 ml, 1,6 M i heksaner, 30,7 mmol) ved en slik hastighet at $T_{\text{maks}} < -73^{\circ}\text{C}$. Under tilsetningen ble knet den blå-røde fargen og et gyldenbrunt presipitat ble dannet. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 20 min. CO₂ fremstilt fra tørr-is og passert over tørkesilika ble boblet gjennom reaksjonsblandingen i 30 min. Temperaturen steg til -55°C før den falt ned til -78°C. Et tykt presipitat ble raskt dannet under tilsetning av CO₂.

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 1 time. Reaksjonen ble stanst ved å helle på 20 ml vann (FORSIKTIG: skumming). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur. pH i blandingen ble justert til -pH 8 ved tilsetning av mettet vandig NaHCO₃ og den vandige fasen vasket med EtOAc. Den vandige fraksjonen ble oppsamlet og pH justert til pH 4 ved tilsetning av AcOH. Fellingen dannet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket *i vakuum*, hvilket gir 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre som et beige, faststoff (4,38 g, 55%). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) 8,31 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,98 (1H, s), 7,32 (1H, dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 4,51-4,47 (4H, m). LCMS: $R_T = 3,67$ min, $M+H^+ = 309/311$ (40%), $M+Na^+ = 323/325$ (100%). ¹H NMR viste produkt å inneholde ~5% 8-jod-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre.

Trinn 3: {[**(E)**-8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karbonylimino]-metyltiometyl}-karbaminsyre-tert-butylester

[0245] Til en løsning av 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre (0,839 g, 0,00271 mol) og oksalyklorid (2M i DCM, 1,36 ml, 0,002714 mol), i DCM (16,70 ml), under nitrogen-atmosfære, ble tilsatt 1 dråpe DMF. Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonen ble konsentrert *i vakuum* og syrekloridet ble gjenoppløst i DCM (9,0 ml). Løsningen ble satt dråpevis til en løsning av N-tertbutoksykarbonyl-S-metylpseudotiourea (0,5164 g, 0,002714 mol) og TEA (1,173 ml, 0,008414 mol) i DCM (9,0 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. DCM og vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert 3x med DCM. Mettet natriumkarbonat ble deretter tilsatt og blandingen ble ekstrahert med kloroform. De organiske faser ble kombinert og konsentrert. Produktet ble gjenoppløst i DCM og metanol og filtrert. Filtratet ble oppsamlet, konsentrert og tørrlastet på silikagel og renset ved flash kromatografi (0-15% MeOH i DCM), hvilket gir {[**(E)**-8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karbonylimino]-metyltiometyl}-karbaminsyre-tert-butylester (658 mg) som et gråhvitt, fast stoff. MS(ESI+) 481,0/483,0

Trinn 4:

[0246] Til en løsning av {[*(E)*-8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[*e*]azulen-2-karbonyl-imino]-metyltiometyl}-karbaminsyre-tert-butylester (0,658 g, 0,00137 mol) i DMF (7,50 ml) ble tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (0,9524 ml, 0,005468 mol) og deretter isopropylhydrazin hydroklorid (0,2267 g, 0,002050 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Vann og DCM ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert 3x med DCM. De organiske faser ble kombinert, tørket med MgSO₄ og konsentrert. Råproduktet ble rensset ved flash kromatografi (0-10% MeOH i DCM), hvilket gir **47** (642 mg) et klebrig lett gult fast stoff. Materialet ble anvendt videre uten noen ytterligere rensning. MS(ESI+) 489,1/491,1

Eksempel 48: 8-brom-2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[*e*]azulen 48

[0247] Til en løsning av **46** (0,340 g, 0,000901 mol) i eddiksyre (3,0 ml, 0,053 mol) ble tilsatt isopropylhydrazin hydroklorid (0,1196 g, 0,001082 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 95°C i 3 timer. Eddiksyren ble fjernet i *vacuum* og produktet ble lastet som et faststoff på silika og rensset ved flash kromatografi (0-10% MeOH i DCM), hvilket gir **48** (293 mg) som et oransje, fast stoff. MS(ESI+) 388,1/390,1

[0248] Alternativt ble **48** fremstilt hvorved en blanding av 4-brom-2-fluor-benzamidin hydroklorid (5,67 g, 22,3 mmol), kalium hydrogenkarbonat (8,95 g, 89,4 mmol), THF (45 ml) og vann (10 ml) ble oppvarmet til tilbakeløp og en løsning av **91** (5,5 g, 22,3 mmol) i THF (15 ml) tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 18 timer før fjerning av flyktige løsningsmiddel i *vakuum*. Den resulterende suspensjon ble filtrert og residuet utgitt i varm dietyleter, hvilket gir 5-[2-(4-brom-2-fluor-fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-isopropyl-3-metyl-1H-[1,2,4]triazol som et gråhvitt, faststoff (6,4 g, 79%). ¹H NMR 400MHz (DMSO-*d*₆) δ: 7,97 (1 H, t, J = 8,30 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,76 (1 H, dd, J = 10,68, 1,92 Hz), 7,58 (1 H, dd, J = 8,42, 1,93 Hz), 5,79 (1H, br, m), 2,26 (3 H, s), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

[0249] En suspensjon av 5-[2-(4-brom-2-fluor-fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-isopropyl-3-metyl-1H-[1,2,4]triazol (2,9 g, 7,96 mmol) i toluen (50 ml) ble behandlet med etylenkarbonat (25 ml) og oppvarmet ved tilbakeløp i 5 timer. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM og ført gjennom en pute av silika under eluering med DCM og deretter 20% metanol i DCM. Metanoliske fraksjoner ble kombinert og konsentrert i *vakuum*, hvilket gir et blekt gyldenbrunt fast stoff. Det faste stoffet ble utgitt i dietyleter, hvilket gir 2-[2-(4-brom-2-fluor-fenyl)-4-(2-isopropyl-5-metyl-2H-

[1,2,4]triazol-3-yl)-imidazol-1-yl]-etanol som et hvitt, faststoff (2,3 g, 71%). LCMS: $R_T = 2,85$ min, $[M+H]^+ = 408/410$. 1H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ : 8,16 (1 H, s), 7,67-7,20 (3 H, m), 5,83 (1 H, m), 4,05 (2 H, t, $J = 5,10$ Hz), 3,92 (2 H, t, $J = 5,10$ Hz), 2,44 (3 H, s), 1,50 (6 H, d, $J = 6,65$ Hz).

[0250] En suspensjon av 2-[2-(4-brom-2-fluor-fenyl)-4-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-imidazol-1-yl]-etanol (2,3 g, 5,6 mmol) i DMF (50 ml) ble behandlet med natriumhydrid (60% dispersjon, 247 mg, 6,2 mmol) porsjonsvis over 5 min og blandingen omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonen ble stanset ved langsom tilsetning av vann (200 ml). Fellingen dannet ble filtrert fra, vasket med vann, hvilket gir **48** som et hvitt, faststoff (1,64 g, 53%). LCMS : $R_T = 3,43$ min, $[M+H]^+ = 388/390$. 1H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ : 8,37 (1 H, d, $J = 8,61$ Hz), 7,70 (1 H, s), 7,26-7,25 (2 H, m), 5,87-5,86 (1 H, m), 4,50-4,48 (2 H, m), 4,46-4,42 (2 H, m), 2,42 (3 H, s), 1,57 (6 H, d, $J = 6,64$ Hz)

Eksempel 49: 9-brom-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen 49

Trinn 1: 7-brom-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-on

[0251] Til en omrørt løsning av 5'-brom-2'-hydroksyacetoferon (10 g, 46,5 mmol) i metyletylketon (100 ml) ble tilsatt K_2CO_3 (13,5 g, 97,7 mmol) fulgt av 1,2-dibrometan (20 ml, 232,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved en mild tilbakeløpstemperatur i 16 timer og deretter avkjølt til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble filtrert og deretter konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i dietyleter/ EtOAc (4:1, 500 ml) og det utfelte faste stoff ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble vasket med 2 N NaOH (100 ml) og den organiske fasen tørket over Na_2SO_4 og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 1-[5-brom-2-(2-brom-etoksy)-fenyl]-etanon (8,07 g, 55%) som ble anvendt i de påfølgende trinn uten ytterligere rensning.

[0252] Til en oppslemning av NaH (60% dispersjon i mineralolje) (1,48 g, 37,1 mmol) i THF (50 ml) ved RT ble tilsatt [5-brom-2-(2-brom-etoksy)-fenyl]-etanon (8,07 g, 25,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble langsomt oppvarmet til tilbakeløp og omrørt i 20 timer. Løsningsmidlet ble fjernet *i vakuum* og residuet underkastet flash kromatografi (SiO_2 , 4:1 EtOAc/petroleter), hvilket gir 7-brom-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-on som en gul olje (4,22 g, 70%). 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,15-2,29 (2H, m), 2,89 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,24 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J = 2,6, 8,1$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

Trinn 2: 7-brom-4-[1-dimetylamino-meth-(E)-yliden]-3,4-dihydro-2H-benzo[b]-oxepin-5-on

[0253] 7-brom-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-on (10,0 g, 41,5 mmol) i dimetylformamid dimetylacetal (100 ml) ble oppvarmet ved 110°C i 18 timer.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og cykloheksan (100 ml) tilsatt. Det resulterende faststoff presipitat ble oppsamlet ved filtrering, vasket med cykloheksan og deretter tørket under vakuum ved 40°C, hvilket gir 7-brom-4-[1-dimetyl-amino-meth-(E)-yliden]-3,4-dihydro-2H-benzo[b]-oxepin-5-on som gule krystaller (8,19 g, 67%). ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 7,83 (1 H, d, J = 2,59 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,46 (1 H, dd, J = 8,51, 2,58 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 8,52 Hz), 4,27-4,19 (2 H, m), 3,14 (6 H, s), 2,76-2,69 (2 H, m).

Trinn 3:

[0254] Til en suspensjon av 8-brom-4-[1-dimetylamino-meth-(E)-yliden]-3,4-dihydro-2H-benzo[b]-oxepin-5-on (8,19 g, 27,7 mmol) i etanol (100 ml) ble tilsatt pulverisert hydrazindihydroklorid (5,81 g, 55,3 mmol) ved RT og blandingen omrørt i 3 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert til nær tørrhet *i vakuum* og isopropylalkohol (200 ml) og vann (100 ml) tilsatt. Den resulterende blandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 3 timer og deretter avkjølt til romtemperatur. Blandingens ble konsentrert *i vakuum* for å fjerne flyktig løsningsmiddel og deretter fortynnet til 400 ml med vann. Det resulterende faststoff presipitat ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket under vakuum ved 40°C, hvilket gir **49** som et blekgult, faststoff (7,8 g, 106%). ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8,27 (1 H, d, J = 2,45 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,32 (1 H, dd, J = 8,64, 2,41 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,64 Hz), 4,34-4,28 (2 H, m), 3,15-3,09 (2 H, m).

Eksempel 50: 8-brom-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen 50

Trinn 1: 8-brom-4-[1-dimetylamino-meth-(E)-yliden]-3,4-dihydro-2H-benzo[b]-oxepin-5-on

[0255] 8-brom-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-on (5,0 g, 20,7 mmol) i dimetylformamid dimetylacetal (15 ml) ble oppvarmet ved 110°C i 18 timer.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og cykloheksan (20 ml) tilsatt. Det resulterende faststoffet presipitatet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med cykloheksan og deretter tørket under vakuum ved 40°C, hvilket gir 8-brom-4-[1-dimetyl-amino-meth-(E)-yliden]-3,4-dihydro-2H-benzo[b]-oxepin-5-on som gule krystaller (5,32 g, 86%). ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 7,73 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,29 (1 H, dd, J = 8,29,

1,94 Hz), 7,18 (1 H, d, $J = 1,91$ Hz), 4,28-4,21 (2 H, m), 3,14 (6 H, s), 2,77-2,70 (2 H, m).

Trinn 2:

[0256] Til en suspensjon av 8-brom-4-[1-dimetylamino-meth-(E)-yliden]-3,4-dihydro-2H-benzo-[b]oxepin-5-on (5,32 g, 17,9 mmol) i isopropylalkohol (50 ml) ble tilsatt pulverisert hydrazindihydroklorid (3,77 g, 35,9 mmol) ved RT og blandingen ble deretter omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (20 ml) og deretter oppvarmet ved 100°C i 2 timer før avkjøling til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* for å fjerne flyktig løsningsmiddel. Den resulterende suspensjonen ble filtrert og filtratet vasket med vann og tørket under vakuum ved 40°C, hvilket gir **50** som et blekgult, faststoff (4,28 g, 90%). ^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 8,07 (1 H, d, $J = 8,52$ Hz), 7,64 (1 H, s), 7,30-7,24 (1 H, m), 7,21 (1 H, d, $J = 2,07$ Hz), 4,24 (2 H, dd, $J = 5,63, 4,50$ Hz), 3,00 (2 H, t, $J = 5,09$ Hz).

Eksempel 51: 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre amid 51

[0257] Til en løsning av 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre (8,27 g, 26,7 mmol), EDCI (6,66 g, 34,8 mmol), HOBt (4,69 g, 34,8 mmol) og ammoniumklorid (4,29 g, 80,2 mmol) i DMF (80 ml) ble tilsatt TEA (7,49 ml, 53,5 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved 45°C i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet utgitt med vann (250 ml). Det utfelte produktet ble oppsamlet ved filtrering og tørket *i vakuum* ved 45°C i 16 timer, hvilket gir **51** som et brungultfarget faststoff (7,67 g, 93%). ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) 8,40 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,42 (1H, br s), 7,32 (1H, dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,15 (1H, br s), 4,50-4,46 (4H, m). LCMS: $R_T = 3,07$ min, $M+H^+ = 308/310$. ^1H NMR viste at produktet inneholdt 5% 8-jod-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre amid.

[0258] Alternativt ble en løsning av 8-brom-2-jod-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (10,00 g, 0,02558 mol) i DMF (250 ml) grundig avgasset med N_2 . Bis(trifenyl-fosfin)palladium(II) klorid (0,807 g, 0,00115 mol) ble tilsatt fulgt av heksametyldisilazan (21,58 ml, 0,1023 mol). Løsningen ble spylt med CO i 2 min og deretter forseglest med en tilknyttet CO-ballong. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 70°C i 2,5 timer. DCM og mettet NH_4Cl ble tilsatt og blandingen ekstrahert 4 ganger med DCM. De organiske fasene ble kombinert, tørket med $MgSO_4$ og konsentrert. En liten mengde isopropanol ble tilsatt og blandingen ble utgitt natten over. Blandingene ble

filtrert, hvilket gir 5,97 g (76 % utbytte) of **51** som et fint brunt pulver. MS(ESI+) 308,0/310,0

Eksempel 52: 8-brom-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen 52

Trinn 1: 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre 1-dimetylamino-meth-(Z)-ylideneamid

[0259] Til en suspensjon av **51** (7,67 g, 24,9 mmol) i dioksan (150 ml) ble tilsatt DMF-DMA (9,92 ml, 74,7 mmol) og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 100°C i 1 time. Under reaksjonen ble de faste stoffene oppløst, hvilket gir en brun løsning. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og det faste residuet utgitt med dietyleter (~150 ml). Produktet ble oppsamlet ved filtrering og tørket *i vakuum* ved 45°C i 3 timer, hvilket gir 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre 1-dimetylamino-meth-(Z)-ylideneamid som et brungult farget faststoff (8,52 g, 94%). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) 8,56 (1H, s), 8,34 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,96 (1H, s), 7,32 (1H, dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, *J* = 2,1 Hz), 4,51-4,46 (4H, m), 3,16 (3H, s), 3,08 (3H, s). ¹H NMR viste at produktet inneholdt 5% 8-jod-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre 1-dimetylamino-met-(Z)-ylideneamid.

Trinn 2:

[0260] Til en løsning av 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre 1-dimetylamino-meth-(Z)-ylideneamid i eddiksyre ble tilsatt isopropylhydrazin hydroklorid. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 95°C i 3 timer. Eddiksyren ble fjernet *i vakuum* og produktet ble lastet som et faststoff på silika og renset ved flash kromatografi (0-10% MeOH i DCM), hvilket gir 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre 1-dimetylamino-met-(Z)-ylideneamid.

Eksempel 53: 1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-4-(tributylstannyl)-1H-imidazol 53a og 1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-5-(tributylstannyl)-1H-imidazol 53b

[0261] Isopropylmagnesiumklorid (iPrMgCl-LiCl, 4,3 ml 1,3 M) i THF ble satt dråpevis til en løsning av 4-jod-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-1H-imidazol (1,50 g, 4,66 mmol, blanding av regioisomerer) i THF (20 ml, 0,3 mol) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time. Tributyltinklorid (1,64 ml, 6,05 mmol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet til romtemperatur og omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble rotasjonsinndampet og behandlet med vann, fortynnet med DCM og filtrert over Celite®.

Den vandige fasen ble ekstrahert og den rå, konsentrerte organisk fasen renses ved flash kolonnekromatografi 50-100% etylacetat i heksaner. NMR viste et 2:1 forhold av **53a** og **53b** (antatt ved litteraturreferanser av lignende imidazolsubstitusjoner). Regioisomerer ble ikke separert.

Eksempel 54: 1-(4-brom-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol og 1-(5-brom-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol 54

[0262] Til en suspensjon av 4-brom-1H-imidazol (1,0 g, 6,8 mmol) og isobutylenoksid (0,665 ml, 7,48 mmol) i metanol (0,331 ml, 8,16 mmol) ble tilsatt cesiumkarbonat (0,63 g, 1,9 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet forsiktig i et forseglet kar ved 110°C i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med dietyleter og vasket 2 ganger med vann. De organiske faser ble vasket med saltvann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir et hvitt faststoff som ble flashrenset med 100% EtOAc for å oppnå de to distinkte mellomproduktene. Hoved regioisomen var 1-(4-brom-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (0,8 g, 54% utbytte, M+1 220) mens den mindre regioisomer var 1-(5-brom-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (0,32 g, 21% utbytte M+1 220).

Eksempel 55: N,N-dietyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin 55

[0263] Til en løsning av 4,4,5,5-tetrametyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3,2-dioksaborolan (250 mg, 1,29 mmol) og natriumhydrid (61,8 mg, 2,58 mmol) i THF ved 0°C ble tilsatt 2-brom-N,N-dietyletanamin (558 mg, 2,58 mmol). Reaksjonen ble oppvarmet opptil RT og overvåket ved LCMS. Etter 90 min var det ingen ytterligere reaksjon og kaliumjodid (1,71 g, 10,3 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet ved 50° C natten over. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med et stort volum EtOAc og vann og fordelt mellom fasene. Den organiske fasen inneholdende produktet ble vasket med saltvann og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir en klar tykk olje bekreftet gjennom LCMS å være 100% ren **55** (340 mg, utbytte 90%, M+1 294,2)

Eksempel 56: 1-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2-metylpropyl)-4-(trimetylstannyl)-1H-imidazol 56

Trinn 1: 2,4,5-trijod-1H-imidazol

[0264] Til en blanding av 1H-imidazol (50 g, 0,73 mol) i DMF (200 ml) ble porsjonsvis tilsatt NIS (328 g, 1,46 mol), reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4

timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i mettet Na_2CO_3 løsning, filtrert, residuet ble vasket med vann og tørket, hvilket gir 150 g 2,4,5-trijod-1H-imidazol (Utbytte = 46%).

Trinn 2: 4-jod-1H-imidazol

[0265] 2,4,5-trijod-1H-imidazol ble omsatt med Na_2SO_3 i DMF (250 ml) og omrørt ved 110°C natten over under N_2 atmosfære. Reaksjonsblandingen ble filtrert, filtratet ble konsentrert og hellet over i vann, deretter ekstrahert med EtOAc, den organiske fasen ble vasket med vann, tørket over Na_2SO_4 , konsentrert og renset ved silikagel kolonne, hvilket gir 4-jod-1H-imidazol (Utbytte = 55%). LC-MS: $m/z = 195$ [$\text{M}+\text{H}^+$]

Trinn 3: 1-(4-jod-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

[0266] En blanding av 4-jod-1H-imidazol, 0,5 ekv. Cs_2CO_3 i 2,2-dimetyl oxiran ble omrørt ved 120°C i 20 min under mikrobølgebestråling. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og renset, hvilket gir 1-(4-jod-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (Utbytte = 71 %). LC-MS: $m/z = 266$ [$\text{M}+\text{H}^+$] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,36 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 1,22 (s, 6 H).

Trinn 4: 1-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2-metylpropyl)-4-jod-1H-imidazol

[0267] 1-(4-jod-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol ble oppløst i DCM og lutidin ble tilsatt dråpevis ved 0°C . Blandingen ble omrørt ved 0°C i 30 min og deretter ble tert-butyldimetylsilyl triflat (TBSOTf) tilsatt dråpevis. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og hensatt i ca. 1 time, deretter behandlet med 30% eddiksyre, ekstrahert etylacetat, tørket og konsentrert, hvilket gir 1-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2-metylpropyl)-4-jod-1H-imidazol (Utbytte = 74%). LC-MS: $m/z = 381$ [$\text{M}+\text{H}^+$]

Trinn 5:

[0268] Til en blanding av 1-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2-metylpropyl)-4-jod-1H-imidazol i DCM ble tilsatt etylmagnesiumbromid (1,5 ekv) ved -78°C . Blandingen ble oppvarmet opptil ca. 10°C langsomt og avkjølt igjen. Trimetyltinklorid (1,6 ekv) ble tilsatt dråpevis ved -78°C . Etter tilsetningen ble temperaturen langsomt øket til RT. Reaksjonsblandingen ble hellet over i mettet NH_4Cl løsning, deretter ekstrahert med DCM. Den organiske fasen ble vasket med vann to ganger, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert, hvilket gir **56** (Utbytte = 74%). LC-MS: $m/z = 419$ [$\text{M}+\text{H}^+$] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,63 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 1,22 - 1,19 (s, 6 H), 0,86 (s, 9 H), 0,27 (s, 6 H), 0,02 (s, 6 H)

Eksempel 57: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 57

Trinn 1: 9-brom-2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin

[0269] Isopropyljodid (165 µL, 1,65 mmol) ble satt til en blanding av 417 mg (1,21 mmol) **34** og cesiumkarbonat (538 mg, 1,65 mmol) i 3 ml DMF. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer, blandet med vann og ekstrahert med EtOAc. Det organiske ekstraktet ble vasket med vann, saltvann, tørket over MgSO₄, konsentrert og renses på 4 g silika kolonne under eluering med 4-5% metanol i DCM, hvilket gir 210 mg 9-brom-2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin. MS: 387,1.

Trinn 2:

[0270] En løsning av 9-brom-2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (1,00 g, 0,00258 mol) og kaliumacetat (0,758 g, 0,00773 mol) i DMSO (8,5 ml, 0,12 mol) i en rundbunnet kolbe utstyrt med en magnetisk rørestav ble grundig spylt med nitrogen. Bispinacolesterboronat (0,719 g, 0,00283 mol) og [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II), kompleks med DCM (1:1) (0,210 g, 0,258 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet til 85°C under inert atmosfære. Reaksjonen ble overvåket ved LC/MS og var fullført etter 6 timer. Blandingen ble fordelt mellom vann og DCM og blandingen ble ekstrahert 3x med DCM. De organiske fasene ble kombinert, tørket med MgSO₄ og konsentrert. Dette ble lastet på silika og renses ved flash kromatografi (0-10% MeOH i DCM fulgt av 100% EtOAc), hvilket gir **57** (488 mg) som et beige, fast stoff. MS(ESI+) 436,2.

Eksempel 58: 9-brom-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen 58

[0271] **58** ble fremstilt på tilsvarende måte som 8-brom-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen fra **49** (450 mg, 1,7 mmol) og 5-klor-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol (369 mg, 2,55 mmol), hvilket gir **58** som et hvitt, faststoff (375 mg, 59%). LCMS R_T = 5,05 min M+H⁺ = 374/376

Eksempel 59: 9-brom-2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen 59

[0272] **59** ble fremstilt på tilsvarende måte som 8-brom-2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen fra 5-klor-1-(2,4-difluor-fenyl)-1H-[1,2,4]triazol (1,33 g, 6,16 mmol) og **49** (1,36 g, 5,13 mmol), råproduktet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 35% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir **59** (1,42 g, 62%). LCMS R_T = 4,80 M+H⁺ = 444/446.

Eksempel 60: 9-brom-2-[2-(2-klor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen 60

[0273] Ved å følge metoden for 1-(2,4-difluor-fenyl)-1H-[1,2,4]triazol (Eksempel 103), ble 2,4-diklorfenyl hydrazin hydroklorid omsatt med formamid, hvilket gir 1-(2-klor-fenyl)-1H-[1,2,4]triazol som et gråhvitt, fast stoff. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8,54 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 7,61-7,54 (2 H, m), 7,46-7,39 (2 H, m).

[0274] Ved å følge metoden for 5-klor-1-(2,4-difluor-fenyl)-1H-[1,2,4]triazol (Eksempel 103), ble 1-(2-klor-fenyl)-1H-[1,2,4]triazol omsatt med n-butyllitium og heksakloreten, hvilket gir 5-klor-1-(2-klor-fenyl)-1H-[1,2,4]triazol som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8,05 (1 H, s), 7,61-7,58 (1 H, m), 7,55-7,48 (1 H, m), 7,46-7,43 (2 H, m).

[0275] **60** ble fremstilt på tilsvarende måte som 8-brom-2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen fra 5-klor-1-(2-klor-fenyl)-1H-[1,2,4]triazol (2,25 g, 10,5 mmol) og **49** (1,9 g, 7 mmol), råproduktet ble underkastet flas kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 60% DCM (+10% EtOAc) i cykloheksan), hvilket gir **60** (1,3 g, 33%). LCMS R_T = 4,82 M+H⁺ = 442/444

Eksempel 61: 9-brom-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen 61

Trinn 1: 4-brom-1-but-3-ynyloksi-2-nitro-benzen 61_1

[0276] En blanding av 4-brom-1-fluor-2-nitrobenzen (20,0 g, 90 mmol), 3-butyn-1-ol (7,0 g, 99,8 mmol) og kaliumkarbonat (13,8 g, 99,8 mmol) i tørr DMF (20 ml) ble oppvarmet med 4Å molekylsikker i 43 timer. Blandingen ble avkjølt, fortynnet med vann til omtrent 500 ml og ekstrahert tre ganger med EtOAc. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann og deretter saltvann, tørket og konsentrert i *vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 5 til 10%

EtOAc i cykloheksan), hvilket gir **61_1** som et gult, faststoff (17,35 g, 71%). NMR viste en urenhet (19%) som ble ikke fjernet på dette trinnet. LCMS: $R_T = 4,41$ min, $[M+Na]^+ = 292/294$.

Trinn 2: 5-brom-2-but-3-ynyloksy-fenylamin **61_2**

[0277] 4-brom-1-but-3-ynyloksy-2-nitro-benzen (82% ren, 4,22 g, 12,5 mmol) ble oppvarmet i en blanding av IMS (40 ml) og iseddik (2 ml) ved ca. 50°C inntil en løsning ble dannet. Jernpulver (5,05 g, 89,8 mmol) og jern (III) kloridheksahydrat (0,56 g, 1,56 mmol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet under tilbakeløp i 18 timer. Den avkjølte blandingen ble filtrert gjennom Celite® og vasket gjennom med EtOAc. Filtratet ble vasket med vann, fulgt av saltvann, tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 10 til 20% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir **61_2** som en oransje olje (2,68 g, 89%). LCMS: $R_T = 4,10$ min, $M+H^+ = 240/242$.

Trinn 3: Klor-(5-brom-2-but-3-ynyloksyfenylhydrazono)eddiksyre-etyler **61_3**

[0278] 2-klor-3-okso-smørsyre-etyler (1,94 g, 11,2 mmol) og natriumacetat (1,45 g, 17,8 mmol) ble omrørt i IMS (100 ml), hvilket gir en klar løsning, deretter avkjølt til 0°C. Separat ble 5-brom-2-but-3-ynyloksy-fenylamin (2,68 g, 11,2 mmol) i 6M saltsyre (6,8 ml) avkjølt til 0°C og en løsning av natriumnitritt (0,77 g, 11,2 mmol) i vann (11,2 ml) tilsatt dråpevis med omrøring, mens temperaturen ble holdt under 5°C. Den vandige sure løsningen ble satt til IMS løsningen, vasket inn med en liten mengde vann, mens temperaturen ble holdt under 5°C. Etter 1 time ved 0-5°C, ble blandingen fortynnet med vann og ekstrahert mange ganger med EtOAc. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir **61_3** som et blekbrunt, faststoff (3,96 g, 95%). LCMS: $R_T = 4,97$ min, $[M+Na]^+ = 395/397/399$.

Trinn 4: 9-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre-etyler **61_4**

[0279] En blanding av klor-(5-brom-2-but-3-ynyloksyfenylhydrazono)eddiksyre-etyler (3,28 g, 8,78 mmol) og TEA (12,2 ml, 88 mmol) i tørr toluen (900 ml) ble oppvarmet ved forsiktig tilbakeløp (120°C) i 54 timer. Den avkjølte blandingen ble filtrert, residuet vasket med EtOAc og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 10 til 15% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir **61_4** som et gult, Faststoff (2,52 g, 85%). LCMS: $R_T = 4,52$ min, $M+H^+ = 337/339$, $[M+Na]^+ = 359/361$.

Trinn 5: 9-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre amid 61_5

[0280] 9-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre-etyler (1,51 g, 4,48 mmol) i 2M ammoniakk/metanol løsning (70 ml) ble oppvarmet i en trykkbombe ved omtrent 120°C (ytre temperatur) i 30 timer og ble deretter avkjølt. Blandingen ble filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 50 til 100% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir **61_5** som et blekgult, faststoff (1,11 g, 80%). LCMS: R_T = 4,00 min, M+H⁺ = 308/310, [M+Na]⁺ = 330/332.

Trinn 6: 9-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre 1-dimetylaminometylidenamid 61_6

[0281] En blanding av 9-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre amid (1,11 g, 3,60 mmol) og dimetylformamid dimetylacetal (1,44 ml, 10,8 mmol) i tørr 1,4-dioksan (25 ml) ble oppvarmet ved 100°C i 2 timer og deretter konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble utgitt i dietyler, hvilket gir **61_6** som et gult, faststoff (1,27 g, 97%). LCMS: R_T = 3,27 min, M+H⁺ = 363/365.

Trinn 7:

[0282] En blanding av 9-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre 1-dimetylaminometylidenamid (1,27 g, 3,5 mmol), isopropylhydrazin hydroklorid (0,48 g, 4,37 mmol) og iseddik (6 ml) ble oppvarmet ved 110°C i 6,5 timer og deretter avkjølt og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i vandig natriumbikarbonat og DCM og fasene ble separert. Den vandige fasen ble ekstrahert mange ganger med DCM, de kombinerte organiske ekstrakter tørket (MgSO₄) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 30 til 70% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir **61** (0,99 g, 76%). LCMS: R_T = 5,07 min, M+H⁺ = 374/376. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8,07 (1 H, d, J = 2,41 Hz), 7,96 (1 H, s), 7,39 (1 H, dd, J = 8,63, 2,43 Hz), 7,08 (1 H, d, J = 8,63 Hz), 6,91 (1 H, s), 5,73-5,65 (1 H, m), 4,53 (2 H, t, J = 5,91 Hz), 3,18 (2 H, t, J = 5,91 Hz), 1,60 (6 H, d, J = 6,62 Hz)

Eksempel 62: 9-brom-2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen 62

[0283] Ved å følge metoden i **61** ble 9-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre 1-dimetylaminometylidenamid omsatt med trifluoretyl

hydrazin (70% vandig), hvilket gir **62** som et hvitt, fast stoff. LCMS R_T = 4,49 min, $M+H^+$ = 414/416.

Eksempel 63: 8-Azetidin-3-yl-2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid 63

Trinn 1: 3-Azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester sink jodid 63_1

[0284] I en forseglet kolbe ble plassert sinkstøv (276 mg, 4,22 mmol) og Celpure P65 filtermiddel (60 mg) og blandingen oppvarmet ved 300°C under vakuum i 10 min. Kolben ble spylt med argon og avkjølt til romtemperatur. Til blandingen ble tilsatt DMA (2,4 ml), fulgt av dråpevis tilsetning av en blanding av klortrimetylsilan (TMSCl) og 1,2-dibrometan (84 µL, 7:5 v:v), hvilken forårsaker en lett eksoterm reaksjon og noe brusing. Reaksjonsblandingen ble aldret ved RT i 15 min før dråpevis tilsetning av 3-jod-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,96 g, 3,38 mmol) som en løsning i DMA (2 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer før filtrering, hvilket gir **63_1** som en fargeløs løsning i DMA.

Trinn 2: 3-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester 63_2

[0285] En løsning av 8-brom-2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen (1 g, 2,25 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklor-palladium(II), kompleks med DCM (183 mg, 0,22 mmol) og kobber (I) jodid (56 mg, 0,29 mmol) i DMA (10 ml) ble avgasset ved vakuum spyling og deretter argonbobling gjennom blandingen (x 3). Til den mørk røde blandingen ble tilsatt 3-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester sinkjodid (1,17 g, 3,38 mmol) som en løsning i DMA (4,4 ml) og blandingen ble oppvarmet ved 85°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble først grønn, deretter blek oransje og tilslutt sort. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (20 ml) og EtOAc (20 ml) og blandingen filtrert gjennom Celite®. Den organiske delen av filtratet ble separert og vannfasen ekstrahert med EtOAc (2 x 20 ml). De kombinerte organiske fraksjoner ble vasket med saltvann (100 ml), tørket ($MgSO_4$) og deretter konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 100% EtOAc i sykloheksan), hvilket gir **63_2** som en gul olje (1,1 g, 94%). LCMS: R_T = 4,81 min, $M+H^+$ = 521 (100%), $M+H^+-O^tBu$ = 465 (60%), $M+H^+-Boc$ = 421 (20%).

Trinn 3:

[0286] 3-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]-azulen-8-yl}-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (1,1 g, 2,11 mmol) ble oppløst i saltsyre i dioksan (10 ml, 4N) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 1 time. Etter omtrent 5 min ble et tykt hvitt presipitat dannet. Reaksjonen ble konsentrert *i vakuum*, hvilket gir **63** som et gult, faststoff (1,0 g, 100%). LCMS: $R_T = 3,00$ min, $M+H^+ = 421$.

Eksempel 64: 8-Azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid 64

Trinn 1: 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo-[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester

[0287] 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester ble fremstilt på tilsvarende måte som 3-{2-[2-(2,4-difluorfenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester fra 8-brom-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen og 3-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester sink jodid. LCMS: $R_T = 4,85$ min, $M+H^+ = 451$ (40%), $M+H^+-O^tBu = 395$ (100%), $M+H^+-Boc = 351$ (10%).

Trinn 2:

[0288] **64** ble fremstilt på tilsvarende måte som **63** fra 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester. LCMS: $R_T = 2,86$ min, $M+H^+ = 351$ (20%), $M+H^+-iPr = 308$ (100%).

Eksempel 65: 8-Azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid 65

Trinn 1: 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo-[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester

[0289] 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester ble fremstilt på tilsvarende måte som 3-{2-[2-(2,4-difluorfenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester fra **52** og 3-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester sink jodid. LCMS: $R_T = 4,61$ min, $M+H^+ = 451$.

Trinn 2:

[0290] **65** ble fremstilt på tilsvarende måte som **63** fra 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester. LCMS: $R_T = 2,44$ min, $M+H^+ = 351$

Eksempel 66: 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen trifluoreddiksyresalt 66

Trinn 1: 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo-[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester 66_1

[0291] 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester ble fremstilt på tilsvarende måte som 3-{2-[2-(2,4-difluorfenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester fra **52** (3,0 g, 8,0 mmol) og 4-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester sink jodid (12 mmol) (fremstilt på tilsvarende måte som 3-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester sink jodid), hvilket gir **66_1** (1,2 g, 31%). LCMS: $R_T = 5,06$ min, $M+H^+ = 479$

Trinn 2:

[0292] Til en løsning av 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (1,2 g, 2,51 mmol) i DCM (12 ml) ble tilsatt TFA (8 ml) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum*, residuet utgitt i dietyler, hvilket gir **66** som et grått, faststoff (1,34 g, 100%). LCMS: $R_T = 2,88$ min, $M+H^+ = 379$

[0293] Alternativt ble 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid fremstilt ved at **52** (2,1 g, 5,4 mmol), 3,6-dihydro-2H-pyridin-1-N-Boc-4-boronsyre pinacol ester (2,59 g, 8,3 mmol) og kaliumkarbonat (1,92 g, 13,9 mmol) ble blandet med DMF (13 ml) og spylt med argon. $PdCl_2dppf$.DCM (310 mg, 0,42 mmol) ble tilsatt, spyling gjentatt og blandingen oppvarmet til 80°C i 18 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom Celite®, vasket med EtOAc og filtratet konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fordelt mellom EtOAc og vann, Den organiske fasen ble separert, tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 2% metanol i EtOAc), hvilket gir 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-

butylester (2,56 g, 96%). LCMS R_T = 4,79, $[M+H]^+$ = 477. 1H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ : 8,45 (1 H, d, J = 8,46 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,19 (1 H, dd, J = 8,37, 1,80 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 1,87 Hz), 6,15 (1 H, s), 6,04-5,96 (1 H, m), 4,51-4,43 (4 H, m), 4,09 (2 H, d, J = 3,68 Hz), 3,64 (2 H, t, J = 5,64 Hz), 2,52 (2 H, s), 1,59 (6 H, d, J = 6,63 Hz), 1,49 (9 H, s)

[0294] 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksylsyre-tert-butylester ble behandlet med saltsyre, hvilket gir 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid. 1H NMR 400MHz (DMSO- d_6) δ : 9,08 (2 H, s), 8,37 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 8,18 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 7,06 (1 H, dd, J = 8,35, 1,80 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 1,80 Hz), 5,85 (1 H, m), 4,53 (4 H, m), 3,35 (2 H, d, J = 12,46 Hz), 2,98 (2 H, m), 2,87 (1 H, m), 1,93 (4 H, m), 1,50 (6 H, d, J = 6,57 Hz)

Eksempel 67: 2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid 67

Trinn 1: 4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksylsyre-tert-butylester 67_1

[0295] 4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]-azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksylsyre-tert-butylester ble fremstilt på tilsvarende måte som 4-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo-[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksylsyre-tert-butylester fra **59** (1,55 mg, 1,13 mmol), hvilket gir **67_1** som en fargeløs gummi (1,47 g, 77%). LCMS R_T = 5,01 min, $M+H^+$ = 547

Trinn 2:

[0296] 2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid ble fremstilt på tilsvarende måte som 9-piperidin-4-yl-2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen fra 4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]-azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksylsyre-tert-butylester (2,06 g, 3,77 mmol), hvilket gir **67** som et hvitt, faststoff (1,15 g, 62%). LCMS R_T = 3,04 min, $M+H^+$ = 449

Eksempel 68: (4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-4-yl)-metanol hydroklorid 68

Trinn 1: 4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1,4-dikarboksylysyre 1-tert-butylester 4-etyler 68_1

[0297] Til en løsning av dicykloheksylamin (291 µL, 1,463 mmol) i vannfri toluen (3 ml) ble tilsatt 2,5M n-butyllitium i heksaner (563 µL, 1,575 mmol) dråpevis ved RT under nitrogen. Etter fullstendig tilsetning ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 10 min og deretter ble etyl N-Boc-piperidin-4-karboksylyat (305 µL, 1,24 mmol) tilsatt dråpevis ved RT og blandingen omrørt i 30 min. Blandingen ble satt til **59** (500 mg, 1,13 mmol), di(dibenzylideneacetone)-palladium (35 mg, 0,06 mmol), tri-tert-butylfosfonium tetrafluorborat (17,4 mg, 0,06 mmol) ved RT under nitrogen og deretter oppvarmet til 100°C. Etter oppvarming i 17 timer ble blandingen avkjølt til romtemperatur og underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 50 % EtOAc i sykloheksan), hvilket gir **68_1** (200 mg, 29 %). LCMS R_T = 4,93 min, M+H⁺ = 621.

Trinn 2:

[0298] Til en løsning av 4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1,4-dikarboksylysyre 1-tert-butylester 4-etyler (200 mg, 0,323 mmol) i vannfri THF (10 ml) ved 0°C under nitrogen ble dråpevis tilsatt 1M litiumaluminiumhydrid i THF (485 µL, 0,485 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C i 15 min deretter ble oppvarmet til romtemperatur. Etter ytterligere 60 min ble 1 M litium-aluminiumhydrid i THF (485 µL, 0,485 mmol) tilsatt og omrøring fortsatt. Etter 2 timer ble blandingen avkjølt til 0°C og forsiktig behandlet med mettet NH₄Cl løsning. Blandingen ble ekstrahert med DCM og den organiske fasen vasket med vann, deretter saltvann, tørket (Na₂SO₄) og løsningsmidlene fjernet *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i DCM (10 ml) og behandlet med 4N HCl i dioksan (2 ml) ved RT. Etter omrøring i 5 timer ble løsningsmidlet fjernet *i vakuum*, det faste stoffet utgitt med dietyleter og oppsamlet ved filtrering, hvilket gir **68** (97 mg, 58%). LCMS R_T = 2,84 min, M+H⁺ = 479

Eksempel 69: 2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo [e] azulen-9-karbaldehyd 69

Trinn 1: 2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksylysyre-metylester

[0299] En suspensjon av **62** (2,18 g, 5,28 mmol), molybdenum heksakarbonyl (696 mg, 2,64 mmol), trans-di(mu-acetato)bis[o-(di-o-tolylfosfino)benzyl]dipalladium (II) (240 mg, 0,24 mmol), tri-tert-butylfosfonium tetrafluorborat (156 mg, 0,52 mmol) og DBU (792 µL, 5,28 mmol) i metanol (15 ml) og dioksan (15 ml) ble avgasset, deretter oppvarmet ved 150°C i 30 min ved anvendelse av mikrobølgebestråling.

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (20 ml), filtrert og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 30 til 60% EtOAc i sykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (1,02 g, 49%). ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8,69 (1 H, d, J = 2,12 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,96 (1 H, dd, J = 8,48, 2,12 Hz), 7,22 (1 H, d, J = 8,50 Hz), 6,94 (1 H, s), 5,57 (2 H, dd, J = 16,24, 8,12 Hz), 4,62-4,56 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 3,29-3,23 (2 H, m).

Trinn 2: 2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksylsyre

[0300] Til en løsning av 2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksylsyre-metylester (553 mg, 1,4 mmol) i dioksan (12,5 ml) og vann (12,5 ml) ble tilsatt litiumhydroksid (67 mg, 2,8 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* for å fjerne dioksanet og den resulterende løsningen surgjort til pH 1 ved tilsetning av HCl (12 N). Fellingen dannet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket *i vakuum* ved 40°C, hvilket gir tittelforbindelsen (519 mg, 98%). LCMS: R_T = 4,04 min, M+H⁺ = 380

Trinn 3: {2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl} -metanol

[0301] Til en løsning av 2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksylsyre-metylester (393 mg, 1 mmol) i THF (10 ml) ved -70°C ble tilsatt DIBAL (3 ml, 1 M løsning i toluen, 3 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved 0°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med metanol (5 ml) og deretter med mettet vandig natrium kaliumtartratløsning. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 × 20 ml) og deretter ble de kombinerte organiske fraksjoner tørket (MgSO₄) og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen (370 mg, 100%).

Trinn 4:

[0302] Til en løsning av {2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-metanol (370 mg, 1 mmol) i DCM (20 ml) ble tilsatt Dess-Martin periodinan (467 mg, 1,1 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 30 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM (20 ml) og løsningen vasket med natriumhydroksid-løsning (1 M, vandig). Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO₄) og deretter konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 90% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir **69** som et hvitt, faststoff (253 mg, 70%). LCMS: R_T = 4,10, M+H⁺ = 364

Eksempel 70: 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre 70

Trinn 1: 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo-[e]azulen-9-karboksytsyre-metylester

[0303] 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre-metylester ble fremstilt på tilsvarende måte som 2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]-triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre-metylester fra **61** (0,99 g, 2,65 mmol). Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (20 ml), filtrert og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 50 til 100% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir tittelforbindelsen (0,32 g, 34%). LCMS: R_T = 4,73, M+H⁺ = 354.

Trinn 2: [2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]-azulen-9-yl]-metanol

[0304] [2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl]-metanol ble fremstilt på tilsvarende måte som {2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl} - metanol fra 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre-metylester (0,50 g, 1,42 mmol), hvilket gir tittelforbindelsen (360 mg, 78%). LCMS: R_T = 3,81, M+H⁺ = 326.

Trinn 3: 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo-[e]azulen-9-karbaldehyd

[0305] 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karbaldehyd ble fremstilt på tilsvarende måte som **69** fra [2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl]-

metanol (360 mg, 1,11 mmol). Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM (20 ml) og løsningen vasket med natriumhydroksid-løsning (1 M, vandig). Den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO_4) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , 100% EtOAc), hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, faststoff (410 mg, 114%). LCMS: $R_T = 4,15$, $M+H^+ = 324$.

Trinn 4:

[0306] 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre ble fremstilt på tilsvarende måte som 2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre fra 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre-metylester (720 mg, 2,04 mmol). Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* for å fjerne dioksan og den resulterende løsningen surgjort til pH 1 ved tilsetning av HCl (12 N). Fellingen dannet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket *i vakuum* ved 50°C, hvilket gir **70** (584 mg, 84%). LCMS: $R_T = 4,61$ min, $M+H^+ = 340$.

Eksempel 72: 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksytsyre 72

Trinn 1: Metyl 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylat

[0307] Til en løsning av 1-(2-klorfenyl)-1H-imidazol (0,133 g, 0,743 mmol) i THF (5,43 ml, 66,9 mmol;) ved -78°C ble dråpevis tilsatt 1,60 M n-butyllitium i heksan (0,464 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 1 time og deretter ble 0,50 M sinkdiklorid i THF (1,48 ml) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur 30min og deretter tilsatt $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0780 g, 0,0675 mmol), løsning av **26** (0,250 g, 0,675 mmol) i 2 ml THF. Reaksjonen ble tilbaketøpskocht i 2 timer fulgt av behandling med ytterligere 0,50 M sinkdiklorid i THF 2,2 ml og tilbaketøpskocht 3 timer. Blandingen ble fortynnet med EtOAc og deretter vasket med mettet Na_2CO_3 og saltvann. Den organiske fasen ble tørket over Na_2SO_4 , konsentrert *i vakuum*. Råproduktet, metyl 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylat, ble rensset ved kromatografi. MS: (ESI+) = 421,2

Trinn 2:

[0308] Til en løsning av metyl 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylat (0,100 g, 0,238 mmol) i

THF (5,56 ml, 68,5 mmol) og vann (5,56 ml, 308 mmol) ble tilsatt litiumhydroksid, monohydrat (0,0399 g, 0,950 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble konsentrert. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 1M HCl og deretter ekstrahert med DCM (3X). De kombinerte organiske faser ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert, hvilket gir **72**. MS: (ESI+) = 407,2

Eksempel 74: 10-brom-2-(1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 74

Trinn 1: 10-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-karbaldehyd 10-brom-2-jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin ble formylert, hvilket gir 10-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-karbaldehyd. Utbytte 84%. MS: 293,1

Trinn 2:

[0309] 10-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-karbaldehyd ble koblet med etandial i nærvær av ammoniakk, hvilket gir **74**. Utbytte 37%. MS: 331,0

Eksempel 82: 1-(2-brometoksy)-2-nitrobenzen 82

[0310] Til 2-nitrofenol (25,0 g, 0,180 mol) i natriumhydroksid (14,4 g, 359 mmol) og vann (6,0 ml, 330 mmol) i en 500 ml kolbe ved 107°C med en tilbakeløpskjøler ble tilsatt 1,2-dibrometan (61,9 ml, 719 mmol) og kolben ble oppvarmet ved 107°C i tre dager (Skjema 18). Deretter ble produktet ekstrahert to ganger med 100 ml DCM, vasket med 2M NaOH og saltvann, tørket med natriumsulfat og konsentrert. Silikagel kromatografi under eluering med heksaner og EtOAc ga bromidet **82** i 63% utbytte. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (dd, J= 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (td, J= 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 4,45 - 4,34 (m, 2H), 3,67 (t, J= 6,5 Hz, 2H), i henhold til: WO 2002076926

Eksempel 83: 3-(2-nitrofenoksy)propannitril 83

[0311] Til natriumcyanid (0,398 g, 8,13 mmol) i DMSO (29,0 ml, 409 mmol) ved 45°C ble tilsatt bromid **82** (2,00 g, 8,13 mmol) i én porsjon og reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer ved 70°C (Skjema 18). Deretter ble reaksjonen ekstrahert med EtOAc og de organiske fasene ble tørket med natriumsulfat og konsentrert. Silikagel kromatografi under eluering med heksaner og EtOAc ga nitrilet **83** i 43% utbytte. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (dd, J= 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,11 (dd, J= 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,36 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J= 6,6 Hz, 2H), i henhold til Vitale et al (1994) Anales de la Asociacion Kimica Argentina 82(1):19-23.

Eksempel 84: 3-(2-aminofenoksy)propannitril 84

[0312] Til palladium (0,00748 g, 0,0702 mmol) i en 50 ml kolbe med magnetrøring ble tilsatt EtOAc (11,7 g, 133 mmol) under nitrogen og deretter ble nitril **83** (0,675 g, 3,51 mmol) tilsatt (Skjema 18). Kolben ble utstyrt med en ballong inneholdende hydrogen og nitrogeninntaket ble fjernet. Reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig i 4 timer og deretter filtrert gjennom Celite®, vasket med EtOAc. Produktet **84** trengte ingen ytterligere rensning, 98% utbytte. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6,85 - 6,77 (m, 1H), 6,74 - 6,62 (m, 3H), 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,94 - 3,74 (m, 2H), 2,72 (t, J = 6,1 Hz, 2H). LRMS m/z Beregnet. for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$: 162,07931, funnet: 163,1 $[\text{M}+1]$.

Eksempel 85: (E/Z)-metyl 2-klor-2-(2-(2-cyanoetoksy)fenyl)hydrazono)acetat 85

[0313] Til anilin **84** (1,65 g, 10,2 mmol) i eddiksyre (6,80 ml, 120 mmol) og 2 M hydrogenklorid i vann (13,59 ml) ble deretter natriumnitritt (1,0290 g, 14,914 mmol;) tilsatt under kraftig omrøring ved 0°C (Skjema 18). Etter 20 min ble 2-kloracetoacetat metylester (1,5317 g, 10,173 mmol) tilsatt dråpevis via sprøyte og blandingen ble oppvarmet til romtemperatur over 5 timer. Deretter ble den organiske fasen ekstrahert to ganger med 100 ml dietyleter og tørket med natriumsulfat og konsentrert. Råproduktet **85** ble anvendt videre i neste trinn. LRMS m/z Beregnet. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$: 281,05672, funnet: 282,1 $[\text{M}+1]$.

Eksempel 86: Metyl 4,5-dihydrobenzo[b] [1,2,4]triazolo[1,5-d] [1,4]oksazepin-2-karboksyilat 86

[0314] Til klorhydrazon **85** (2,87 g, 10,2 mmol) i en 200 ml kolbe ble tilsatt 1,4-dioksan (100 ml) og sølvkarbonat (4,22 g, 15,3 mmol) under nitrogen (Skjema 18). Kolben ble utstyrt med en tilbakeløpskjøler og pakket i tinnfolie (for å holde lyset ute). Reaksjonen ble så tilbakeløpskokt under omrøring i 4 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert, konsentrert og rensset ved silikagel kromatografi for å gi ester **86** i 7% utbytte over to trinn. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,50 (t, J = 5,7 Hz, 2H). LRMS m/z Beregnet. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$: 245,08004, funnet: 246,1 $[\text{M}+1]$.

Eksempel 87: 4,5-dihydrobenzo[b] [1,2,4]triazolo[1,5-d] [1,4]oksazepin-2-karboksamid 87

[0315] Ester **86** (0,166 g, 0,677 mmol) ble oppløst i 3:2:1 THF:MeOH:H₂O (31,2 ml), behandlet med 4 N vandig litiumhydroksid (1,32 ml) og blandingen omrørt i 30 min ved 25°C (Skjema 18). Reaksjonen ble stanset med 1 N vandig HCl (20 ml) og løsningen ekstrahert tre ganger med 20 ml EtOAc. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket med natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir rå 4,5-dihydrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-2-karboksytsyre som ble anvendt videre i neste trinn. LRMS *m/z* Beregnet. for C₁₂H₉N₃O₃: 231,06439, funnet: 232,1 [M+1].

[0316] Til rå 4,5-dihydrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-2-karboksytsyre (0,177 g) i DMF (1,55 ml, 20,0 mmol) ble tilsatt N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium heksafluorofosfat (0,761 g, 2,00 mmol) og 6-klor-1-hydroksybenzotriazol (0,339 g, 2,00 mmol) (Skjema 18). Reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig og til reaksjonen ble tilsatt ammoniumklorid (0,285 g, 5,34 mmol). Deretter ble N,N-diisopropyletylamin (0,465 ml, 2,67 mmol) tilsatt etter 10 min. Etter 3 timer ble reaksjonsblandingen inndampet til tørrhet. Preparativ HPLC (acetonitril / vann) ga amid **87** (0,0485 gram, 31% over to trinn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,30 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,22 (t, *J*= 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,49 (t, *J*= 5,7 Hz, 2H), 3,48 (t, *J*= 4,0 Hz, 2H). LRMS *m/z* Beregnet. for C₁₂H₁₀N₄O₂: 230,08038, funnet: 231,08 [M+1].

Eksempel 89: tert-butyl 5-(9-fluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylkarbamat 89

Trinn 1:

[0317] 4-fluor-2-hydroksybenzaldehyd (1,918 g, 0,01369 mol), etandial (1,884 ml, 0,04107 mol), 14,8 M ammoniumhydroksid i vann (14 ml, 0,21 mol) og metanol (34 ml, 0,84 mol) ble samlet i en rundbunnet kolbe og reaksjonsblandingen omrørt natten over ved RT. Reaksjonen ble fulgt med LCMS. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og det rå faste stoffet oppløst i 1 M HCl inntil pH var 8 med pH papir. Produktet ble ekstrahert med EtOAc, vasket med saltvann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert *i vakuum* igjen. Renset ved flash kromatografi i med ISCO 0% til 50% EtOAc i heptaner og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 5-fluor-2-(1H-imidazol-2-yl)fenol (0,92 g, 37,7% utbytte).

Trinn 2:

[0318] 5-fluor-2-(1H-imidazol-2-yl)fenol (0,90 g, 5,0 mmol) ble oppløst i DMF (40 ml, 500 mmol). Cesiumkarbonat (6,6 g, 20 mmol) ble tilsatt, fulgt av 1,2-dibrometan (1,7 ml, 20 mmol) og oppvarmet ved 90°C med en vigreux kondensasjonskolonne tilknyttet i

3 timer. Reaksjonen ble fulgt med LCMS. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc. Den vandige fasen ble surgjort til pH -5 med HCl og ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske faser ble konsentrert *i vakuum* og rensset ved flash kromatografi på ISCO 0-50% EtOAc i heksaner og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 9-fluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (0,69 g, 67% utbytte)

Trinn 3:

[0319] 9-fluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (0,69 g, 3,4 mmol), NIS (2,83 g, 12,6 mmol) og DMF ble plassert i en rundbunnet kolbe og rørt i fire dager. Blandingen ble fortynnet med EtOAc og fordelt mellom mettet natriumbikarbonat og vann (50/50). Den vandige fasen ble ekstrahert ytterligere én gang med EtOAc og de kombinerte organiske faser tørket over magnesiumsulfat og konsentrert *i vakuum* og rensset ved flash kromatografi på ISCO 0-40% EtOAc i heksaner, hvilket gir 9-fluor-2,3-dijod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (1,25 g, 81% utbytte)

Trinn 4:

[0320] 9-fluor-2,3-dijod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (1,24 g, 2,74 mmol) ble oppløst i THF (25 ml, 310 mmol) og avkjølt til -78°C i et tørt is/acetone bad. 3,0 M etylmagnesiumbromid i eter ble tilsatt (1,37 ml og reaksjonen oppvarmet opptil -40°C og rørt i 4 timer. Fullstendig reaksjon ble testet med LCMS. Blandingen ble fortynnet med 100 ml mettet ammoniumklorid og ekstrahert med EtOAc. Blandingen ble tørket over magnesiumsulfat, konsentrert *i vakuum* og rensset ved flash kromatografi på ISCO 0-40% EtOAc i heksaner, hvilket gir 9-fluor-2-jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (0,794 g, 88% utbytte)

Trinn 5:

[0321] En rundbunnet kolbe inneholdende 9-fluor-2-jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (0,794 g, 2,40 mmol) ble spylt grundig med nitrogen. Palladium (II) acetat (27 mg, 0,12 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetyl-xanthen (139 mg, 0,24 mmol) ble tilsatt sekvensielt med mer spyling. Metanol (10 ml, 200 mmol) og TEA (30 ml, 200 mmol) spylt med nitrogen ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble spylt med karbonmonoksid i 5 min. To karbonmonoksidballonger ble tilknyttet og reaksjonsblandingen oppvarmet ved 50°C i 4,5 timer. Fullstendig dannelsen av metylesteren ble bekreftet ved LCMS. Reaksjonen ble spylt med nitrogen og blandingen konsentrert *i vakuum*. Esteren ble rensset ved flash kromatografi på ISCO 0 til 50% EtOAc i heptan og konsentrert *i vakuum*. Esteren ble oppløst i THF (20 ml, 200 mmol) og 1 M Litiumhydroksid ble tilsatt (7,22 ml) og reaksjonsblandingen omrørt i tre

dager. Fullstendig hydrolyse ble testet ved LCMS. Blandingen ble justert til pH -5 med 1 M HCl og produktet ekstrahert ut med DCM og 5% metanol, hvilket gir 9-fluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-karboksytsyre (0,386 g, 64,6% utbytte)

Trinn 6:

[0322] 9-fluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-karboksytsyre (0,65 g, 2,6 mmol) ble suspendert i DCM (15 ml, 230 mmol) og tilsatt 2,0 M oksalyklorid i DCM (2,0 ml) fulgt av DMF (81 µL) og siden reaksjonsblandingen fortsatt ikke var løst ble toluen tilsatt (15 ml, 140 mmol) og blandingen oppvarmet med en varmepistol inntil omtrent halvparten var oppløst. Blandingen ble rørt i 30 min og konsentrert *i vakuum* for å gi syrekloridet. Denne ble oppløst i 20 ml DCM og mellomproduktet tilsatt (0,50 g, 2,6 mmol) og TEA (1,1 ml, 7,8 mmol) i DCM (50 ml, 800 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer og reaksjonen vurdert som nesten fullstendig med LCMS. Vann ble tilsatt og blandingen ekstrahert med DCM 3X. Blandingen ble vasket med saltvann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert *i vakuum* og renset ved flash kromatografi på ISCO 0-50% EtOAc i heptan, hvilket gir acyltiourea mellomprodukt (0,20 g, 18% utbytte).

Trinn 7:

[0323] Acyltiourea mellomprodukt (200 mg, 0,4 mmol) ble oppløst i DMF (10 ml, 100 mmol) og N,N-diisopropylamin (0,29 ml, 1,662 mmol) ble tilsatt fulgt av isopropylhydrazin hydroklorid (68,92 mg, 0,62 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Fullstendig reaksjon ble bekreftet med LCMS. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med DCM 3 ganger. De kombinerte organiske faser ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Produktet ble renset ved flash kromatografi på ISCO 0 til 10% metanol i DCM, hvilket gir **89** (200 mg, 100% utbytte)

Eksempel 90: 10-fluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-karboksamid 90

Trinn 1: 4-fluor-2-(1H-imidazol-2-yl)fenol

[0324] 5-fluor-2-hydroksybenzaldehyd (5,0 g, 36 mmol), etandial (4,912 ml, 107 mmol), 14,8 M ammoniumhydroksid i vann (40 ml, 600 mmol) og metanol (90 ml, 2000 mmol) ble blandet i en rundbunnet kolbe og rørt ved RT natten over. Fullstendig reaksjon ble bekreftet ved LCMS. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og tilsatt 1 M HCL inntil pH var ~8. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc, vasket med saltvann, tørket over

magnesiumsulfat og konsentrert *i vakuum*. Renset ved flash kromatografi 0 til 50% EtOAc i heptan, hvilket gir 4-fluor-2-(1H-imidazol-2-yl)fenol (2,24 g, 35% utbytte)

Trinn 2:

4-fluor-2-(1H-imidazol-2-yl)fenol ble omdannet til 90.

Eksempel 91: 2-brom-1-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon 91

Trinn 1:

[0325] Eddiksyrehydrazid (100 g, 1,35 mol) ble suspendert i aceton (991 ml, 13,5 mol) og cykloheksan (1,5 L). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 55°C i 16 timer, under hvilken de faste stoffene løstes, hvilket ga en fargeløs løsning. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum*, hvilket gir eddiksyre isopropylidenehydrazid som et hvitt, faststoff (153 g, 100%). ¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 8,25 (1H, br s), 2,26 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,83 (3H, s)

Trinn 2:

[0326] Til en løsning av eddiksyre isopropylidenehydrazid (153 g, 1,35 mol) i IMS (1,5 L) ble tilsatt platinaoksid (0,66 g) og reaksjonsblandingen omrørt under en atmosfære av hydrogen ved RT inntil ¹H NMR viste fullstendig forbruk av eddiksyre isopropylidenehydrazid (~48 timer). Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en plugg av Celite® og filtratet konsentrert *i vakuum*, hvilket gir eddiksyre N'-isopropylhydrazid som en fargeløs olje som krystalliserte ved henstand (154,6 g). ¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 3,12 (1H, sept, J = 6,3 Hz), 1,96 (3H, s), 1,04 (6H, d, J = 6,3 Hz)

Trinn 3:

[0327] Til en løsning av etyltiooksamat (29,6 g, 0,22 mol) i DCM (260 ml) ved RT ble tilsatt trimetyloksoniumtetrafluorborat (34,5 g, 0,23 mol) og blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Under denne tiden bleknet den gule fargen og et tykt hvitt presipitat ble dannet. Eddiksyre N'-isopropylhydrazid (27,1 g, 0,23 mol) og TEA (30,9 ml, 0,22 mol) ble tilsatt som en løsning i DCM (75 ml) hvilken forårsaker at fellingen løstes. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved tilbakeløp i 5 timer og deretter ved RT i 10 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann og den vandige fasen ekstrahert med DCM (2 x 50 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann, tørket (MgSO₄) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0-100% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir 2-isopropyl-5-metyl-2H-

[1,2,4]triazol-3-karboksytsyre-etylster som en blekgul olje som krystalliserte ved henstand (15,6 g, 32%). ^1H NMR 400MHz (CDCl_3) δ : 5,49 (1H, sept, $J = 6,7$ Hz), 4,45 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,43 (3H, s), 1,50 (6H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,44 (3H, t, $J = 7,2$ Hz)

Trinn 4:

[0328] Til en løsning av 2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-karboksytsyre-etylster (12,09 g, 61,3 mmol) og dibrommetan (8,63 ml, 122,6 mmol) i THF (500 ml) ved -78°C ble dråpevis tilsatt metyllitium (40,9 ml, 122,6 mmol, 3M løsning i dietoksymetan). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 15 min. Eddiksyre (3 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc (3 x 30 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann, tørket (MgSO_4) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0-100% EtOAc i sykloheksan), hvilket gir **91** som en fargeløs olje som krystalliserte ved henstand (11,26 g, 75%). ^1H NMR 400MHz (CDCl_3) δ : 5,41 (1H, sept, $J = 6,6$ Hz), 4,67 (2H, s), 2,44 (3H, s), 1,49 (6H, d, $J = 6,6$ Hz)

Eksempel 92: 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-ol 92

Trinn 1: 4-klor-5-jod-pyridin-2-ylamin

[0329] Til en løsning av 2-amino-4-klorpyridin (150 g, 0,78 mol) i DMF (1,5 L) ble tilsatt NIS (341 g, 1,52 mol) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 18 timer før konsentrering *i vakuum* til 300 ml volum. Det resulterende residuet ble hellet over i 10% vandig natriumtiosulfat-løsning (1,2 L), omrørt i 15 min og fellingen dannet oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og deretter tørket ved 35°C *i vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen som et blekbrunt, faststoff (185 g, 62%). ^1H NMR 400MHz (CDCl_3) δ : 8,33 (1 H, s), 6,68 (1 H, s), 4,52 (2 H, s).

Trinn 2: 4-klor-5-jod-2-metoksy-pyridin

[0330] Til en løsning av 4-klor-5-jod-pyridin-2-ylamin (64,2 g, 0,25 mol) i metanol (1,1 L) og TFA (93,7 ml, 1,26 mol) ble tilsatt tert-butyl nitritt (150 ml, 1,26 mol) for å opprettholde en temperatur på mindre enn 3°C . Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 16 timer. Reaksjonen ble stanset ved forsiktig tilsetning av vann og deretter konsentrert *i vakuum* til $\frac{1}{4}$ volum. Det resulterende residuet ble behandlet med vann (1 L) og fellingen dannet oppsamlet ved filtrering og tørket *i vakuum* ved 35°C , hvilket gir

tittelforbindelsen (62,3 g, 92%). Inneholdt 16% urenhet. ^1H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ : 8,56 (1 H, s), 7,20 (1 H, s), 3,86 (3 H, s).

Trinn 3: 4-klor-6-metoksy-nikotinonitril

[0331] En suspensjon av 4-klor-5-jod-2-metoksy-pyridin (30,5 g, 0,11 mol), sink (II) cyanid (7,97 g, 68 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,56 g, 5,66 mmol) og DMF (450 ml) ble avgasset og deretter oppvarmet ved 120°C i 1 time før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble behandlet med vann og deretter ekstrahert med DCM, den organiske ekstrakten tørket (MgSO_4), filtrert, og deretter konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble krystallisert fra DCM, hvilket gir tittelforbindelsen (10,1 g, 54%). Moderluten ble konsentrert *i vakuum* og residuet underkastet flash kromatografi (SiO_2 gradient 0 til 100% EtOAc i cykloheksan) og deretter krystallisering fra cykloheksan, hvilket gir den neste tittelforbindelse (5,16 g, 28%, 82% total). ^1H NMR 400MHz (CDCl_3) δ : 8,45 (1 H, s), 6,90 (1 H, s), 4,01 (3 H, s).

Trinn 4: 4-klor-6-metoksy-nikotinamidin hydroklorid

[0332] Til en løsning av 4-klor-6-metoksy-nikotinonitril (10,1 g, 59,7 mmol) i THF (300 ml) ved -78°C ble dråpevis tilsatt LiHMDS (65,7 ml) og reaksjonsblandingen omrørt i 30 min før oppvarming til romtemperatur og omrøring i ytterligere 1 time. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av 1N HCl (til pH ~ 1) og deretter ekstrahert tre ganger med EtOAc. Den vandige fasen ble konsentrert *i vakuum* hvilket ga et brunt, faststoff som ble azeotrop-behandlet med toluen, hvilket gir tittelforbindelsen som et gyldenbrunt, fast stoff. Blanding med ammoniumklorid ga 72% tittelforbindelse etter vekt. (15,2 g, 83%). ^1H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ : 9,68 (4 H, d, $J = 15,79$ Hz), 8,46 (1 H, s), 7,47 (5 H, t, $J = 50,66$ Hz), 7,27 (1 H, s), 3,95 (3 H, s).

Trinn 5: 4-klor-5-[4-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2-metoksy-pyridin

[0333] En suspensjon av 4-klor-6-metoksy-nikotinamidin hydroklorid (18,4 mmol) og kaliumbikarbonat (7,37 g, 73,6 mmol) i THF (42 ml) og vann (8,5 ml) ble oppvarmet til tilbakeløp og behandlet med en løsning av **91** (4,53 g, 18,4 mmol) i THF (14 ml) tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 18 timer før fjerning av flyktig løsningsmiddel *i vakuum*. Den resulterende suspensjon ble filtrert og residuet vasket med vann og deretter tørket, hvilket gir tittelforbindelsen som et brunt, faststoff (5,91 g, 97%). LCMS : $R_T = 2,68$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333/335$. ^1H NMR 400MHz (CDCl_3) δ : 10,41 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 6,87 (1 H, s), 5,91 (1 H, m), 4,00 (3 H, s), 2,41 (3 H, s), 1,55 (6 H, d, $J = 6,71$ Hz).

Trinn 6: 2-[2-(4-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-4-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-imidazol-1-yl]-etanol

[0334] En suspensjon av 4-klor-5-[4-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2-metoksy-pyridin (5,9 g, 17,7 mmol) i toluen (20 ml) ble behandlet med etylenkarbonat (50 ml) og oppvarmet ved 130°C i 2,5 timer. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og deretter fortynnet med DCM og ført gjennom en pute av silika under eluering med DCM og deretter 20% metanol i DCM. Metanoliske fraksjoner ble kombinert og konsentrert *i vakuum* og det resulterende residuet underkastet omkrystallisering fra acetonitril, hvilket gir tittelforbindelsen som et blekt gyldenbrunt faststoff (2,27 g, 34%). LCMS: $R_T = 2,53$ min $[M+H]^+ = 377/379$. 1H NMR 400MHz (CDCl₃) δ : 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, s), 6,92 (1H, s), 5,82-5,80 (1H, m), 4,00 (3H, s), 3,97 (2H, t, $J = 4,92$ Hz), 3,88 (2H, t, $J = 4,92$ Hz), 2,38 (3H, s), 1,48 (6H, d, $J = 6,63$ Hz).

Trinn 7: 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-metoksy-4,5-dihydro-6-oksa-1, 3 a, 9-triaza-benzo [e] azulen

[0335] En løsning av 2-[2-(4-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-4-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-imidazol-1-yl]-etanol (2,25 g, 5,97 mmol) i DMF (30 ml) ble avkjølt til 0°C og behandlet med natriumhydrid (239 mg, 5,97 mmol), reaksjonsblandingen omrørt ved 0°C i 30 min og deretter oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble re-avkjølt til 0°C og behandlet med vann (400 ml), det utfelte produktet filtrert fra og vasket med vann og deretter tørket *i vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, faststoff (1,02 g, 50%). LCMS $R_T = 2,68$ min, $[M+H]^+ = 341$. 1H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ : 9,15 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 5,84 (1 H, m), 4,57-4,56 (4 H, m), 3,89 (3 H, s), 2,25 (3 H, s), 1,46 (6 H, d, $J = 6,60$ Hz).

Trinn 8:

[0336] En løsning av 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-metoksy-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen (1,0 g, 2,97 mmol) i 48% vandig HBr (5 ml) og eddiksyre (5 ml) ble oppvarmet ved 80°C i 7,5 timer før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble suspendert i vann (10 ml) og pH justert til -6 ved anvendelse av 5N vandig NaOH. Fellingen dannet ble filtrert fra, vasket med vann deretterog tørket *i vakuum*, hvilket gir **92** som et hvitt, faststoff (1,01 g, 100%). LCMS $R_T = 2,01$ min, $[M+H]^+ = 327$. 1H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ : 8,42 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 5,85 (1 H, s), 5,69-5,65 (1 H, m), 4,55-4,54 (2 H, m), 4,50-4,46 (2 H, m), 2,27 (3 H, s), 1,44 (6 H, d, $J = 6,59$ Hz).

Eksempel 93: 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triazabenzo[e]azulen-8-ol 93

Trinn 1: 4-klor-5-[4-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2-metoksy-pyridin

[0337] En suspensjon av 4-klor-6-metoksy-nikotinamidin hydroklorid (50,9 mmol) og kaliumbikarbonat (20,4 g, 202,5 mmol) i THF (128 ml) og vann (21 ml) ble oppvarmet til tilbakeløp og behandlet med en løsning av 2-klor-1-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon (9,55 g, 50,9 mmol) i THF (25 ml) tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp i 24 timer før fjerning av flyktig løsningsmiddel *i vakuum*. Det resulterende residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc. De kombinerte ekstrakter ble tørket (Na₂SO₄), behandlet med trekull (15 g), filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir et fast stoff. Det faste stoffet ble utgitt med 10% dietyler i pentan og deretter tørket ved 50°C *i vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen som et blekbrunt, faststoff (8,74 g, 54%). LCMS RT= 2,86 min, [M+H]⁺= 319/321. ¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 9,03 (1 H, s), 7,89 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,26 (1 H, s), 6,88 (1 H, s), 4,01 (3 H, s), 1,58 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Trinn 2: 2-[2-(4-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-4-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-imidazol-1-yl]-etanol

[0338] Til oppvarmet etylenkarbonat (34 g) ble tilsatt 4-klor-5-[4-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2-metoksy-pyridin (8,74 g, 27,4 mmol) og blandingen oppvarmet ved 130°C i 3 timer. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM og lastet på silika (150 g). Silikaen ble vasket med DCM og deretter 5% metanol i DCM. Metanoliske fraksjoner ble kombinert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir tittelforbindelsen som et brunt skum (7,52 g, 75%). LCMS RT= 2,65, [M+H]⁺= 363/365. ¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 8,27 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 6,93 (1 H, s), 5,98-5,82 (1 H, m), 4,00 (5 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 5,11 Hz), 1,51 (6 H, d, J = 6,62 Hz).

Trinn 3: 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-metoksy-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triazabenzo[e]azulen

[0339] En løsning av 2-[2-(4-klor-6-metoksy-pyridin-3-yl)-4-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-imidazol-1-yl]-etanol (7,52 g, 20,7 mmol) i DMF (100 ml) ble avkjølt til 0°C og behandlet med natriumhydrid (804 mg, 20,1 mmol), reaksjonsblandingen omrørt ved 0°C i 10 min og deretter oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 72 timer. Ytterligere natriumhydrid (150 mg) ble tilsatt og omrøring fortsatt inntil intet

utgangsmateriale var igjen før fjerning av løsningsmiddel *i vakuum*. Residuet ble oppløst i EtOAc og den resulterende løsningen vasket tre ganger med mettet saltvann deretter tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble utgitt i pentan/dietyler (5:1), hvilket gir tittelforbindelsen som et brunt, faststoff (5,38 g, 79%). LCMS RT= 2,86, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 327$. ^1H NMR 400MHz (CDCl_3) δ : 9,35 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 6,03-6,02 (1 H, m), 4,54-4,53 (2 H, m), 4,53-4,33 (2 H, m), 3,99 (3 H, s), 1,57 (6 H, d, $J = 6,63$ Hz).

Trinn 4:

[0340] En løsning av 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-metoksy-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen (1,0 g, 2,97 mmol) i eddiksyre (40 ml) ble behandlet med 48% vandig HBr (37,7 ml) og oppvarmet ved 80°C i 5 timer før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble suspendert i vann (60 ml) og pH justert til -6 ved anvendelse av 5N vandig NaOH. Fellingen dannet ble filtrert fra, vasket med vann deretter tørket *i vakuum*. Det resulterende faste stoffet ble utgitt i aceton, hvilket gir **93** som et beige, faststoff (3,58 g, 69%). LCMS RT= 2,04 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 313$. ^1H NMR 400MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,42 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 5,84 (1 H, s), 5,78 (1 H, m), 4,71-4,30 (4 H, m), 1,45 (6 H, d, $J = 6,60$ Hz).

Eksempel 94: 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen hydroklorid 94

Trinn 1: Trifluor-metansulfonsyre 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-ylester

[0341] En suspensjon av **93** (238 mg, 0,76 mmol) i DMF (2,2 ml) ble behandlet med natriumhydrid (65% dispersjon i mineralolje, 34 mg, 0,91 mmol), reaksjonsblandingen oppvarmet ved 40°C i 1,5 timer og deretter avkjølt til romtemperatur. Benzenbis(trifluormetan) sulfonamid (327 mg, 0,91 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 24 timer før fortynning med EtOAc (60 ml) og vasket med saltvann (4 x 20 ml). Den resulterende løsningen ble tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir et faststoff som ble utgitt i dietyler, hvilket gir trifluor-metansulfonsyre 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-ylester som et hvitt, faststoff (44 mg). Moderluten fra utgittning ble konsentrert *i vakuum*, det resulterende residuet omkrystallisert fra metanol hvilket ga ytterligere forbindelse (39 mg, 25% total). LCMS RT= 3,27 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445$. ^1H NMR 400MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,32 (1 H, s), 8,04 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 7,36 (1 H, s), 5,89 (1 H, m), 4,74 (2 H, m), 4,63 (2 H, m), 1,48 (6 H, d, $J = 6,58$ Hz)

Trinn 2:

[0342] Til en blanding av trifluor-metansulfonsyre 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-di-hydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-ylester (83 mg, 0,19 mmol) og 2N vandig natriumkarbonat (600 µL) i DMF (1,2 ml) ble tilsatt palladium bis(dibenzylideneacetone) (6 mg, 0,01 mmol), trifenylfosfin (4 mg, 0,015 mmol) og 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (75 mg, 0,24 mmol). Reaksjonsblandingen ble avgasset og deretter oppvarmet ved 90°C under en atmosfære av argon i 2 timer før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble fordelt mellom EtOAc og vann, den vandige fasen ekstrahert med EtOAc (x 3) og de kombinerte organiske ekstrakter tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 10% metanol i EtOAc), hvilket gir 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester som et hvitt, faststoff (41 mg, 45%). LCMS (*) R_T = 3,24 min, [M+H]⁺ = 478. ¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 9,65 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 7,89 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 6,84 (1 H, s), 4,60 (2 H, s), 4,50 (2 H, s), 4,18 (2 H, s), 3,67 (2 H, s), 2,62 (2H, s), 1,59 (6 H, d, J = 6,62 Hz), 1,50(9H,s)

Trinn 3:

[0343] En blanding av 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]-azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (89 mg, 0,19 mmol) i IMS (10 ml) ble behandlet med platinaoksid (10 mg) og reaksjonsblandingen avgasset og omrørt ved romtemperatur under en atmosfære av hydrogen i 72 timer. Ytterligere platinaoksid (10 mg) ble tilsatt og omrøring fortsatt ved RT i 18 timer før filtereting gjennom Celite® og konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 5% metanol i DCM), hvilket gir 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo-[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (58 g, 64%). LCMS (*) R_T = 2,72, [M+H]⁺ = 480

Trinn 4:

[0344] En løsning av 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (58 mg, 0,12 mmol) i DCM (0,5 ml) og metanol (0,3 ml) ble behandlet med 4M HCl i dioksan (0,8 ml) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer før konsentrering *i*

vakuum. Det resulterende residuet ble utgnidd med dietyleter, hvilket gir **94** (66 mg, 100%). LCMS R_T = 1,68 min, $[M+H]^+$ = 380

Eksempel 102: 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid 102

[0345] Oksalyklorid i DCM (2,00 M, 3,0 ml) ble satt til en suspensjon av **31** (112 mg, 0,178 mmol) i 30 ml DCM. Katalytiske mengder av DMF (1,0 μ L, 0,013 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt i 2 timer. Blandingen ble filtrert, filtratet ble konsentrert *i vakuum* og residuet tørket i høyvakuum i 1 time. Residue over ble oppløst i N,N-dimetylacetamid (3,0 ml, 32 mmol) og mettet med gassformig ammoniakk. Blandingen ble omrørt i 20 min, konsentrert *i vakuum*, oppløst i vandig metanol og underkastet RP HPLC rensning. Utbytte 18,5 mg (26%), MS: 407,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (d, J = 2,2, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 - 7,51 (m, 6H), 7,29 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,5, 1H).

Eksempel 103: 2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-brom-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol 103

[0346] En løsning av 2,4-difluorfenyl hydrazin (20 g, 0,14 mol) i formamid (60 ml) ble oppvarmet ved 120°C i 18 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding ble fortynnet med mettet vandig natriumhydrogenkarbonat og EtOAc og dannet en emulsjon. Emulsjonen ble filtrert gjennom Celite® og den vandige fasen ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum* og det resulterende faste stoffet underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 100% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir 1-(2,4-difluor-fenyl)-1H-[1,2,4]triazol som et hvitt, faststoff (15,7 g, 62%). ^1H NMR δ (ppm)(CDCl_3): 8,60 (1 H, d, J = 2,83 Hz), 8,12 (1 H, s), 7,91-7,83 (1 H, m), 7,10-7,04 (2 H, m).

Under en atmosfære av nitrogen ble en løsning av 1-(2,4-difluor-fenyl)-1H-[1,2,4]triazol (15,7 g, 86,7 mmol) i THF (300 ml) ved -78°C dråpevis behandlet med n-butyllitium (38 ml, 2,5 M, 95,3 mmol). Etter omrøring i 1,5 timer ble en løsning av heksakloreten (22,6 g, 95,3 mmol) i THF (30 ml) tilsatt dråpevis. Den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt i 1,5 timer før oppvarming til romtemperatur og stopping av reaksjonen med vann. Den resulterende blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc, de kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir en olje som krystalliserer ved henstand. Det faste stoffet ble omkrystallisert fra cykloheksan, hvilket gir 5-klor-1-(2,4-difluor-fenyl)-1H-[1,2,4]triazol (12,4 g, 66%). ^1H NMR δ (ppm)(CDCl_3): 8,04 (1 H, s), 7,51-7,43 (1 H, m), 7,10-7,04 (2 H, m).

Til en løsning av **50** (2,12 g, 7,99 mmol) og 5-klor-1-(2,4-difluor-fenyl)-1H-[1,2,4]triazol (2,58 g, 12,0 mmol) i THF (10 ml) ble tilsatt cesiumkarbonat (3,9 g, 12,0 mmol) og

reaksjonsblandingen oppvarmet ved 180°C i 60 min ved anvendelse av mikrobølgestråling. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc, de kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann, deretter tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble utgitt i varm cykloheksan, hvilket gir **103** (1,62 g, 46%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,45 (s, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 7,84-7,77 (m, 1 H); 7,66-7,58 (m, 1 H); 7,37-7,30 (m, 1 H); 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 7,13 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1 H); 4,26 (t, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,06 (t, J = 5,0 Hz, 2 H)

Eksempel 104: 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 104

[0347] Ved å følge metoden i **243**, ble 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylsyre, ammoniumklorid, HATU, diisopropyletylamin og DMF omsatt, hvilket gir **104**. Utbytte 51%. MS: 407,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,21 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,0, 1H), 7,69 - 7,54 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 4,48 (d, J = 7,6, 4H)

Eksempel 105: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-(pyrazol-4-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol 105

[0348] 8-brom-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oks-1,2-diaza-benzo[e]-azulen (53 mg, 0,14 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (36 mg, 0,18 mmol), tris(dibenzylideneacetone) di-palladium (0) (2,2 mg, 1,7 mol%), 2,4',6'-diisopropyl-1,1'-bifenyl-2-ylidicykloheksylfosfin (5,3 mg, 9 mol%) og K₃PO₄ (89 mg, 0,42 mmol) ble blandet i et reaksjonsmedisinglass, atmosfæren evakuert og tilbake-fyllt med nitrogen. Dioksan (1 ml) og vann (0,1 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet ved tilbakeløp i 18 timer. Ytterligere 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (36 mg, 0,18 mmol), tris(dibenzylideneacetone) di-palladium (0) (2,2 mg, 1,7 mol%) og 2,4',6'-diisopropyl-1,1'-bifenyl-2-ylidicykloheksylfosfin (5,3 mg, 9 mol%) ble tilsatt og oppvarmning fortsatt i ytterligere 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc, dekantert og deretter konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 10 til 60% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir **105** som et hvitt, faststoff (12 mg, 24%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 7,90 (s, 2 H); 7,80 (s, 1 H); 7,30 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 5,73-5,59 (m, 1 H); 4,42-4,35 (m, 2 H); 3,20-3,13 (m, 2 H); 1,62 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). 1 Utskiftbare protoner ble ikke observert. LCMS (Metode D*): R_T = 9,48 min, M+H⁺ = 362

Eksempel 106: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-brom-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino-[4,5-d]pyrazol 106

Trinn 1: 1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol

[0349] En løsning av isopropyl hydrazin hydroklorid (60 g, 0,54 mmol) i formamid (270 ml) ble oppvarmet ved 130°C i 3 dager. Den avkjølte løsningen ble fortynnet med mettet saltvann (700 ml) og ekstrahert med EtOAc (4 x 1L). De kombinerte organiske faser ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir en olje. Oljen ble underkastet destillasjon under redusert trykk (25 mbar kp 85-90°C), hvilket gir 1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol som en fargeløs olje (54 g, 90%). ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8,10 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 4,63-4,50 (1 H, m), 1,56 (6 H, d, J = 6,69 Hz).

Trinn 2: 5-klor-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol

[0350] Under en atmosfære av nitrogen ble en løsning av 1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol (19 mmol) i THF (50 ml) ved -78°C dråpevis behandlet med n-butyllitium (11,4 ml, 2,5 M, 28,5 mmol) hvilket gir en kremgul suspensjon. Ytterligere n-butyllitium (3,8 ml, 2,5 M, 9,5 mmol) ble tilsatt etter 1 time og omrøring fortsatt i ytterligere 1,5 timer. 1,1,2-triklortrifluoetan (4,57 ml, 38 mmol) ble tilsatt dråpevis hvilket gir en mørk brun løsning. Den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt i 15 min før den ble stoppet ved tilsetning av mettet vandig NaHCO₃ (20 ml) og deretter oppvarmet til romtemperatur. Den resulterende blandingen ble ekstrahert to ganger med dietyleter, de kombinerte organiske ekstrakter tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 5-klor-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol som en mørk olje (3,9 g) som ble anvendt i de påfølgende trinn uten ytterligere rensning. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 7,85 (1 H, s), 4,73-4,63 (1 H, m), 1,54-1,46 (6 H, m).

[0351] En is-avkjølt suspensjon av natriumhydrid (60% dispersjon 1,09 g, 38 mmol) ble behandlet porsjonsvis med **50** (3,6 g, 13,6 mmol) hvilket gir en dyp rød suspensjon. 5-klor-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol (19 mmol) ble tilsatt og blandingen oppvarmet ved 80°C under nitrogen i 72 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding ble behandlet med vann og ekstrahert to ganger med EtOAc. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og deretter konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 15% EtOAc i cykloheksan). Passende fraksjoner ble samlet og omkrystallisert fra metanol og cykloheksan/ EtOAc, hvilket gir **106** som et gyldenbrunt, faststoff (789 mg, 16%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,15-8,11 (m, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 7,80 (s, 1 H); 7,28-7,23 (m, 2 H); 5,65-5,53 (m, 1 H); 4,38-4,31 (m, 2 H); 3,18-3,10 (m, 2 H); 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Eksempel 107: 2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-8-karboksamid 107

[0352] Til en suspensjon av 8-brom-2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen (80 mg, 0,18 mmol), hydroksylamin-hydroklorid (25 mg, 0,36 mmol), molybdenum heksakarbonyl (24 mg, 0,09 mmol), tri-tert-butylfosfin tetrafluorborat (5 mg, 10 mol%), trans-di-μ-acetatobis[2-(di-otolyfosfino)benzyl]dipalladium(II) (8,4 mg, 5 mol%) i dioksan (4 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (27 μL, 0,18 mmol) og DIPEA (62 μL, 0,36 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 150°C under mikrobølgebestråling i 30 minutter og fortynnet med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med vann, mettet vandig natriumbikarbonat-løsning fulgt av saltvann, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, 20 til 90% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir en fast stoff, som ble omkrystallisert fra metanol, hvilket gir **107** som et hvitt, faststoff (17 mg, 23%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,48 (s, 1 H); 8,31 (s, 1 H); 7,98 (s, 1 H); 7,87-7,79 (m, 1 H); 7,69-7,61 (m, 1 H); 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 7,43 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1 H); 7,40-7,32 (m, 3 H); 4,27 (t, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,09 (t, J = 5,0 Hz, 2 H). LCMS (Metode D*): R_T = 8,72 min, M+H⁺ = 409

Eksempel 108: 2-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrazol-4yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol 108

[0353] En suspensjon av **58** (78 mg, 0,21 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3,2-dioksaborolan (61 mg, 0,31 mmol), tetrakis(trifenylfosfin) palladium (0) (24 mg, 0,021 mmol) og natriumkarbonat (45 mg, 0,42 mmol) i acetonitril (6 ml) og vann (3 ml) under nitrogen ble oppvarmet ved 140°C i 25 min ved anvendelse av mikrobølgebestråling. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc og vann, den organiske fasen isolert og vasket med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 50 % EtOAc i cykloheksan) fulgt av omkrystallisering fra acetonitril og utgnidning i pentan, hvilket gir **108** som et gråhvitt, faststoff (16 mg, 20%). (67261) ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,91 (s, 1 H); 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 8,32 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 7,97 (s, 2 H); 7,52 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H); 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 5,41-5,26 (m, 1 H); 4,35-4,26 (m, 2 H); 3,17-3,08 (m, 2 H); 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LCMS: R_T = 9,38 min, M+H⁺ = 362

Eksempel 109: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin-10-karboksamid 109

[0354] En løsning av 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin-10-karboksytsyre (0,170 g, 0,000501 mol) oppløst i DMF (7,84 ml, 0,101 mol) ble behandlet sekvensielt med N,N-diisopropyletylamin (0,524 ml, 0,00300 mol) ammoniumklorid (0,107 g, 0,00200 mol) og deretter N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium heksafluorofosfat (0,228 g, 0,000601 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonen ble stanset med mettet natriumbikarbonat og deretter ekstrakt med EtOAc (3x). De organiske faser ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir **109** rensset på revers HPLC. MS: (ESI+) = 339,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,82 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,56 (s, 4H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Eksempel 110: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-metyl-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino [4,5-d] pyrazol-9-karboksamid 110

[0355] **58** ble omsatt med N,O-dimetylhydroksylamin-hydroklorid, hvilket gir **110** som et hvitt, faststoff (29 mg, 31%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,75 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 8,44-8,38 (m, 1 H); 8,33 (s, 1 H); 8,05 (d, J = 0,6 Hz, 1 H); 7,73 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1 H); 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 5,31-5,21 (m, 1 H); 4,35 (t, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,13 (t, J = 5,0 Hz, 2 H); 2,78 (d, J = 4,5 Hz, 3 H); 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LCMS (Metode D*): R_T = 8,24 min, M+H⁺ = 353

Eksempel 111: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-(2-hydroksyetyl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-karboksamid 111

[0356] Ved å følge metoden i **107**, ble **58** omsatt med etanolamin, hvilket gir **111** som et hvitt, faststoff (23 mg, 22%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,71 (d, J = 2,29 Hz, 1 H); 8,35 (t, J = 5,57 Hz, 1 H); 8,29 (s, 1 H); 8,00 (d, J = 0,60 Hz, 1 H); 7,71 (dd, J = 8,51, 2,33 Hz, 1 H); 7,06 (d, J = 8,49 Hz, 1 H); 5,29-5,21 (m, 1 H); 4,65 (t, J = 5,60 Hz, 1 H); 4,30 (t, J = 4,98 Hz, 2 H); 3,47 (q, J = 5,99 Hz, 2 H); 3,28 (t, J = 4,93 Hz, 2 H); 3,09 (t, J = 4,98 Hz, 2 H); 1,46 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LCMS R_T = 7,41 min, M+H⁺ = 383

Eksempel 112: (2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oksazepin-10-yl)(S-dioksotiomorfolino)metanon 112

[0357] Ved å følge metoden i **116** ble 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre omsatt med tiomorfolin dioksid, hvilket gir **112**. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 8,04

(d, $J = 0,6$ Hz, 1 H); 7,50 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1 H); 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); 6,92 (s, 1 H); 5,67-5,54 (m, 1 H); 4,57 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H); 3,35-3,26 (br m, 8H); 3,24 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H); 1,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H). LCMS: $R_T=8,24$ min, $M+H^+ = 457$

Eksempel 113: (4-(2-hydroksypropan-2-yl)piperidin-1-yl)(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon 113

[0358] Ved å følge metoden i **109** ga 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylsyre og 2-(piperidin-4-yl)propan-2-ol **113**. MS: (ESI+) = 465,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,87 - 5,69 (m, 1H), 4,56 (s, 4H), 4,15 (s, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 7H), 1,19 (dd, $J = 23,3, 11,1$ Hz, 2H), 1,05 (s, 7H)

Eksempel 114: 9-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-b][1,4]oksazepin-3-karboksamid 114

[0359] En blanding av 17 mg (0,05 mmol) **12**, 30 mg, (0,061 mmol) HATU og 0,022 ml (0,155 mmol) TEA i 2 ml DMF ble omrørt i 10 min. Ammoniakk (gass) ble boblet gjennom blandingen i 5 min. Blandingen ble omrørt i 1 time, konsentrert i *vakuum* og fordelt mellom EtOAc og 0,01 N vandig HCl. Den organiske fasen ble konsentrert og residuet renses på 4 g silika kolonne under eluering med 7-8% metanol i DCM, hvilket gir **114**. Utbytte 2,4 mg. MS(ESI+) 339,2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}+\text{D}_2\text{O}$) δ 8,70 (d, $J = 1,8$, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 1,8$, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,48 (d, $J = 1,6$, 1H), 5,16 (dd, $J = 13,2, 6,6$, 1H), 4,56 (t, $J = 5,1$, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 1,49 (d, $J = 6,6$, 6H).

Eksempel 115: 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oksazepin-10-karboksamid 115.

[0360] Ved å følge metoden i Eksempel 51 ble **14** koblet med ammoniakk, hvilket gir **115**. MS(ESI+): 338,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (d, $J = 2,2$, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,5, 2,2$, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 1,4$, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 8,5$, 1H), 6,40 (d, $J = 1,7$, 1H), 5,34 (dt, $J = 13,0, 6,4$, 1H), 4,52 (dd, $J = 11,0, 5,6$, 4H), 1,44 (d, $J = 6,6$, 6H).

Eksempel 116: N-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 116

[0361] 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre (0,2 g, 0,59 mmol) ble suspendert i DMF (5 ml) og DIPEA (0,21 ml, 1,2 mmol) tilsatt. Den resulterende løsningen ble behandlet med HATU (0,23 g, 0,6 mmol) og HOBt (81 mg, 0,6 mmol) før tilsetning av 1-amino-2-metylpropan-2-ol (52,5 mg, 0,59 mmol) og deretter omrørt i 18 timer ved RT. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og det resulterende residuet fordelt mellom DCM og vann. Den vandige fasen ble ekstrahert tre ganger med DCM og de kombinerte organiske ekstrakter vasket med vann, tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 10% MeOH i EtOAc) og omkrystallisering fra EtOAc, hvilket gir **116** (163 mg, 67%). ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,46 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 7,94 (s, 1 H); 7,72 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 6,66 (s, 1 H); 5,74-5,61 (m, 1 H); 4,57 (t, J = 5,7 Hz, 2 H); 3,50 (d, J = 5,9 Hz, 2 H); 3,22 (t, J = 5,7 Hz, 2 H); 2,18 (s, 1 H); 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 6 H); 1,31 (s, 6 H). LCMS: R_T=9,53 min, M+H⁺= 411

Eksempel 117:(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)(S-dioksotiomorfolino)metanon 117

[0362] 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre ble omsatt med tiomorfolindioksid, hvilket gir **117**. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 8,04 (d, J = 0,6 Hz, 1 H); 7,50 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H); 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,92 (s, 1 H); 5,67-5,54 (m, 1 H); 4,57 (t, J = 5,9 Hz, 2 H); 3,35-3,26 (br m, 8H); 3,24 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LCMS: R_T=8,24 min, M+H⁺= 457

Eksempel 118:(4-hydroksypiperidin-1-yl)(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metanon 118

[0363] Ved å følge metoden i **116** ble 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre omsatt med 4-hydroksy piperidin, hvilket gir **118** som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 7,94 (s, 1 H); 7,35 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 5,76-5,62 (m, 1 H); 4,58 (t, J = 5,8 Hz, 2 H); 4,19 (br s, 1 H); 4,07-3,98 (m, 1 H); 3,82 (br s, 1 H); 3,37 (br s, 2 H); 3,20 (t, J = 5,8 Hz, 2 H); 1,95 (br s, 2 H); 1,70 (d, J = 3,9 Hz, 1 H); 1,67-1,54 (d, J = 6,6 Hz, 8 H). LCMS: R_T=8,77 min, M+H⁺= 423

Eksempel 119: N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid 119

[0364] Ved å følge metoden i **109** ga 2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksytsyre og 2-(metylsulfonyl)-etanamin **119**. MS: (ESI+) = 485,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,78 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,94 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 4,58 (s, 4H), 3,69 (dd, J = 12,7, 6,5 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H)

Eksempel 120: (4-isopropylpiperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon 120

[0365] Ved å følge metoden i **109** ga 2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksytsyre og 1-isopropylpiperazin **120**. MS: (ESI+) = 490,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,87 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 4,57 (s, 4H), 3,49 (s, 4H), 2,68 (dt, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 4H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H)

Eksempel 121: N-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid 121

[0366] Ved å følge metoden i **109** ga 2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksytsyre og 2-amino-2-metylpropan-1-ol **121**. MS: (ESI+) = 451,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,94 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 4,91 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 10,9, 5,6 Hz, 4H), 3,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H)

Eksempel 122: (4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon 122

[0367] Ved å følge metoden i **109** ga 2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksytsyre og 2-(piperazin-1-yl)etanol **122**. MS: (ESI+) = 492,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,39 (d, J = 2,0 Hz,

1H), 8,10 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 7,38 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,89 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,57 (s, 4H), 4,40 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,06 (q, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,51 (dd, $J = 11,6, 6,0$ Hz, 4H), 3,17 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 5H)

Eksempel 123: Morfolino(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon 123

[0368] Ved å følge metoden i **109** ga 2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksytsyre og morfolin **123**. MS: (ESI+) = 449,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,40 (dt, $J = 21,4, 10,7$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,89 (q, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,57 (s, 4H), 3,61 (s, 4H), 3,52 (s, 4H)

Eksempel 124: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d] - [1,4]oksazepin-9-yl)(4-(2,2,2-trifluoretyl)piperazin-1-yl)metanon 124

[0369] Ved å følge metoden i **116** ble 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre omsatt med 1-(2,2,2-trifluoretyl)piperazin dihydroklorid, hvilket gir **124** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 8,02 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 7,35 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1 H); 7,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 5,73-5,60 (m, 1 H); 4,58 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H); 3,94-3,44 (br m, 4H); 3,20 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H); 3,04 (q, $J = 9,4$ Hz, 2 H); 2,74 (br s, 4 H); 1,58 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H). LCMS: $R_T = 10,93$ min, $M+H^+ = 490$

Eksempel 125: N-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 125

[0370] Ved å følge metoden i **126** ble 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre omsatt med 4-amino-1-(2-hydroksyetyl)-pyrazol, hvilket gir **125** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,50 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H); 8,38 (s, 1 H); 8,10 (s, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 7,78-7,73 (m, 1 H); 7,56 (s, 1 H); 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 6,81 (s, 1 H); 5,60-5,47 (m, 1 H); 4,57 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H); 4,23 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H); 4,01 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H); 3,20 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H); 1,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H). 1 Utskiftbare protoner ikke observert. LCMS: $R_T = 9,27$ min, $M+H^+ = 449$

Eksempel 126: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(isoksazol-3-yl)-4,5-dihydrobenzo-[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 126

[0371] Til en is-avkjølt suspensjon av 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre (0,15 g, 0,44 mmol) i DCM (3,5 ml) ble tilsatt oksalyklorid (79 µL, 0,93 mmol) og DMF (25 µL) og blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 timer. 3-amino-isoksazol (185 mg, 2,2 mmol) og TEA (0,12 ml, 0,88 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt ved romtemperatur i 18 timer før tilsetning av mettet vandig natriumhydrogenkarbonat. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med DCM og deretter 5% MeOH i DCM og de kombinerte ekstrakter tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 10% MeOH i DCM) fulgt av utgnidning i dietyler, hvilket gir **126** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,49 (s, 1 H); 8,65 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H); 8,30 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H); 7,96 (d, $J = 0,7$ Hz, 1 H); 7,86 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1 H); 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 7,23 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 5,72-5,59 (m, 1 H); 4,61 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H); 3,25 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H); 1,58 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H). LCMS: $R_T=10,24$ min, $M+H^+= 406$

Eksempel 127: N-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 127

[0372] Ved å følge metoden i **126** ble 2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre omsatt med 4-amino-pyrazol-1-karboksytsyre-tert-butylester. Mellomproduktet, karboksytsyre-tert-butylester ble oppløst i DCM (5 ml) og behandlet med TFA (2 ml) før reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblanding ble konsentrert *i vakuum* og det resulterende residuet utgitt i vann, hvilket gir **127** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 10,53 (s, 1 H); 8,51 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H); 8,23 (s, 1 H); 7,96 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1 H); 7,84 (s, 2 H); 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 5,77 (q, $J = 8,7$ Hz, 2 H); 4,59 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H). 3 Protoner obscured by vann topp. LCMS: $R_T=9,11$ min, $M+H^+= 445$

Eksempel 128: 2-(4-((2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)piperazin-1-yl)etanol 128

[0373] En løsning av **69** (175 mg, 0,48 mmol) og piperazin etanol i DCE (15 ml) ble behandlet med natriumtriacetoksyborhydrid (153 mg, 0,72 mmol) og katalytisk eddiksyre og deretter omrørt ved romtemperatur i 72 timer. Den resulterende blanding ble fortynnet med DCM og vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonat og deretter tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir en fargeløs gummi som ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0-10% MeOH i DCM). De

passende fraksjoner ble samlet, konsentrert *i vakuum* og det resulterende residuet oppløst i dietyleter og behandlet med 1M HCl i dietyleter (2 ml, 2 mmol). Det resulterende utfelte stoff ble filtrert fra, vasket med eter og tørket *i vakuum*, hvilket gir **128** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR (DMSO- d_6 pluss deuterert TFA, 400 MHz): δ 8,22 (s, 1 H); 8,16-8,12 (m, 1 H); 7,66-7,60 (m, 1 H); 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 5,75 (q, J = 8,7 Hz, 2 H); 4,57 (t, J = 5,9 Hz, 2 H); 4,52 (s, 2 H); 3,76 (t, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,61 (br s, 8 H); 3,32 (s, 2 H); 3,24 (t, J = 5,9 Hz, 2 H). 1 Utskiftbar ikke observert. LCMS: R_T = 6,56 min, $M+H^+$ = 478

Eksempel 129: (4-hydroksypiperidin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon 129

[0374] Ved å følge metoden i **109** ga 2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksytsyre og 4-hydroksypiperidin **129**. MS: (ESI+) = 463,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,87 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 4,76 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 4H), 3,76 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 1,74 (s, 2H), 1,39 (s, 2H)

Eksempel 130: 9-(piperidin-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin 130

Trinn 1: 4-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre tert butylester

[0375] 62 (207 mg, 0,5 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (232 mg, 0,75 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) DCM (10 mol%) og kaliumkarbonat (138 mg, 1,0 mmol) ble lastet i et reaksjonsmedisinglass, atmosfæren evakuert og tilbake-fyllt med nitrogen. DMF (1 ml) ble tilsatt, avgassing gjentatt og blandingen oppvarmet ved 80°C i 18 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding ble fortynnet med EtOAc og vasket med vann og deretter tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 20 til 60% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir 4-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre tert butylester som et hvitt, krystallinsk faststoff (232 mg, 90%). LCMS: R_T = 4,87 min, $M+H^+$ = 517.

Trinn 2:

[0376] En løsning av 4-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre tert butylester (232 mg, 0,41 mmol) i IMS (10 ml) ble behandlet med en oppslemning av Pd/C (170 mg, 10% vekt Pd on karbon, 50% vann) i IMS. Blandingen ble avgasset og deretter ble atmosfæren evakuert og tilbeke-fylt med hydrogen og deretter omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite® med EtOAc vaskevæsker og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i metanol (5 ml), behandlet med 1M HCl i dietyleter (2 ml, 2 mmol) og blandingen omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Løsningsmiddel ble fjernet *i vakuum* og residuet utgitt i dietyleter, hvilket gir **130** som et blekgult, faststoff (127 mg, 74%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,08-8,97 (br m, 1 H); 8,96-8,81 (br m, 1 H); 8,22 (s, 1 H); 7,69 (s, 1 H); 7,31-7,23 (m, 2 H); 6,99 (s, 1 H); 5,72 (q, J = 8,8 Hz, 2 H); 4,51 (t, J = 6,1 Hz, 2 H); 3,42-3,32 (m, 2 H); 3,22-3,15 (m, 2 H); 3,08-2,88 (m, 3 H); 2,04-1,95 (m, 2 H); 1,94-1,80 (m, 2 H). LCMS: R_T=6,75 min, M+H⁺= 419,2

Eksempel 131: N-((2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)pyrazin-2-amin 131

[0377] Ved å følge metoden i **128** uten anvendelse av HCl i dietyleter ble **69** omsatt med 2-amino pyrazin, hvilket gir **131** som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,03-7,99 (m, 3 H); 7,87 (d, J = 2,6 Hz, 1 H); 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1 H); 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,92 (s, 1 H); 5,49 (q, J = 8,2 Hz, 2 H); 5,42 (br s, 1 H); 4,66 (d, J = 5,4 Hz, 2 H); 4,55 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 3,16 (t, J = 6,0 Hz, 2 H). LCMS: R_T = 9,93 min, M+H⁺= 443

Eksempel 132: 2-hydroksy-1-(4-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)piperazin-1-yl)etanon 132

[0378] Ved å følge metoden i **128** uten anvendelse av HCl i dietyleter ble 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karbaldehyd omsatt med 2-hydroksy-1-piperazin-1-yl-etanon, hvilket gir **132** som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,95 (s, 1 H); 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 7,28-7,23 (m, 1 H); 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 5,73-5,60 (m, 1 H); 4,55 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 4,15 (s, 2 H); 3,69 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 3,64-3,55 (m, 3 H); 3,29 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 3,16 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 2,55-2,46 (m, 4 H); 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LCMS: R_T = 5,70 min, M+H⁺= 452

Eksempel 133: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oksazepin-9-karboksamid 133

[0379] Metyl 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f] imidazo [1,2-d] [1,4]oksazepin-9-karboksylat **184** ble forsåpet, hvilket gir den tilsvarende syre, 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksytsyre (30 mg, 0,09 mmol) som ble oppløst i DMF (0,5 ml) og behandlet med diisopropyletylamin (0,077 ml, 0,44 mmol), 2-(metylsulfonyl)etanamin (22 mg, 0,18 mmol) fulgt av HATU (67 mg, 0,18 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt 12 timer ved omgivelsestemperatur. Blandingen ble fortynnet med EtOAc og H₂O, den vandige fasen ekstrahert med EtOAc (2x) og de kombinerte organiske porsjoner vasket med saltvann, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble rensert ved Prep HPLC, hvilket gir **133**. LC/MS (ESI⁺): m/z 462 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,76 (t, J= 5,1, 1H), 8,48 (d, J= 8,4, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (d, J= 8,4, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,86 (dt, J= 13,0, 6,6, 1H), 4,56 (d, J= 1,9, 4H), 3,69 (dd, J= 12,7, 6,5, 2H), 3,39 (t, J= 6,7, 2H), 3,05 (d, J= 9,0, 3H), 1,49 (d, J= 6,6, 5H)

Eksempel 134: 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oksazepin-9-karboksamid 134

[0380] 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksytsyre (40 mg, 0,1 mmol) ble omsatt med 2-(metylsulfonyl)etanamin for å gi **134**. LC/MS (ESI⁺): m/z 514 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 0H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (d, J= 7,0, 1H), 7,71 - 7,52 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, J= 8,9, 1H), 4,48 (d, J= 6,6, 3H), 3,73 - 3,58 (m, 2H), 3,02 (s, 3H)

Eksempel 135: 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid 135

[0381] Ved å følge metoden i **109** ga **72** og 2-amino-2-metylpropan-1-ol **135**. MS: (ESI⁺) = 479,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, J= 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 6,98 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 4,99 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 4,46 (d, J= 3,7 Hz, 4H), 3,54 (d, J= 5,9 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H)

Eksempel 136: 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)metanon 136

[0382] Ved å følge metoden i **109** ga **72** og 4-isopropylpiperazin **136**. MS: (ESI+) = 518,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,64 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,36 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,48 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 6H)

Eksempel 137: 2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hydroksy-2-metyl-propan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oksazepin-10-karboksamid 137

[0383] Ved å følge metoden i **109** ga 2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksytsyre og 2-amino-2-metylpropan-1-ol **137**. MS: (ESI+) = 481,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,62 (dd, J= 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 6,1 Hz, 4H), 3,52 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H)

Eksempel 138: 2-(4-cyano-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] - [1,4]oksazepin-9-karboksamid 138

[0384] Ved å følge metoden i Eksempel 51 ble **16** koblet med ammoniakk, hvilket gir **138**. Utbytte 27,8 mg (44%). MS(ESI): 363,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,46 (d, J = 8,4, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J = 4,7, 2H), 7,62 (dd, J = 8,4, 1,5, 1H), 7,57 (d, J = 1,4, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,46 (dt, J = 13,1, 6,5, 1H), 4,59 (dd, J = 17,5, 4,8, 4H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H).

Eksempel 139: 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 139

[0385] Ved å følge samme prosedyre som i **133** ble 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-di-hydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksytsyre (40 mg, 0,1 mmol) omsatt med metylamin (2M, 0,2 ml) i THF for å gi **139**. LC/MS (ESI+): m/z 422 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,43 (d, J= 4,5, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (t, J= 10,9, 1H), 7,68 - 7,51 (m, 4H), 7,47 - 7,28 (m, 2H), 4,50 (t, J= 15,6, 4H), 2,76 (d, J= 4,5, 3H)

Eksempel 140: N-(2-hydroksyetyl)-N-isopropyl-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]-oksazepin-2-karboksamid 140

[0386] Ved å følge metoden i **116** ble 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre omsatt med 2-isopropylamino-etanol. Det dannede mellomproduktet (145 mg, 0,37 mmol) ble oppløst i IMS (10 ml) og TEA (50 µL, 0,37 mmol) og deretter ble 10% Pd/C (20 mg) tilsatt før reaksjonsblandingen ble omrørt under hydrogen (1 atmosfære) i 2,75 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite® og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble fordelt mellom DCM og vann, den vandige fasen ble isolert og ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske ekstrakter tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i dietyler og løsningen vasket med vann, tørket (Na₂SO₄), filtrert og deretter konsentrert *i vakuum*, hvilket gir **140** (79 mg, 68%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,83 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H); 7,30 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H); 7,26-7,16 (m, 2 H); 6,54 (s, 1 H); 4,67-4,53 (m, 1 H); 4,46 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 4,35-4,27 (m, 1 H); 3,64-3,56 (m, 2 H); 3,55-3,46 (m, 2 H); 3,13 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). LCMS: R_T = 9,00 min, M+H⁺ = 316

Eksempel 141: 4-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)piperazin-2-on 141

[0387] Ved å følge metoden i **128** uten anvendelse av HCl i dietyler ble 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karbaldehyd omsatt med 2-hydroksy-1-piperazin-1-yl-etanon, hvilket gir **141** som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8,00 (s, 1 H); 7,92 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 7,34 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 5,80-5,67 (m, 1 H); 4,54 (t, J = 6,1 Hz, 2 H); 3,69 (s, 2 H); 3,36-3,28 (m, 2 H); 3,19 (t, J = 6,1 Hz, 2 H); 3,13 (s, 2 H); 2,76-2,70 (m, 2 H); 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). 1 Utskiftbare protoner ikke observert. LCMS: R_T = 7,45 min, M+H⁺ = 408

Eksempel 142: 2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol 142

[0388] En blanding av 9-piperidin-4-yl-2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen (180 mg, 0,43 mmol) i DMF (1 ml), kaliumkarbonat (89 mg, 0,65 mmol) og 2-(2-brom-etoksy)-tetrahydro-pyran (97 µL, 0,65 mmol) ble oppvarmet ved 50°C i 18 timer. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble fordelt mellom EtOAc og vann, den vandige fasen ekstrahert med EtOAc og de kombinerte organiske ekstrakter tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det

resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 10% MeOH (+ 2M NH₃) i DCM), hvilket gir en fargeløs olje. Oljen ble oppløst i metanol og behandlet med 1M HCl i metanol (2 ml, 2 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved RT før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble utnidd i en blanding av dietyleter og metanol, hvilket gir **142** som et blekgult, faststoff (115 mg, 54%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,81 (br s, 1 H); 8,22 (s, 1 H); 7,70 (s, 1 H); 7,32-7,24 (m, 2 H); 6,99 (s, 1 H); 5,72 (q, J = 8,7 Hz, 2 H); 5,36 (br s, 1 H); 4,51 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 3,80 (t, J = 4,9 Hz, 2 H); 3,67-3,57 (m, 2 H); 3,22-3,06 (m, 6 H); 2,97-2,85 (m, 1 H); 2,10-2,00 (m, 4 H). LCMS: R_T = 6,62 min, M+H⁺ = 463,1

Eksempel 143: 2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid 143

[0389] En blanding av 9-piperidin-4-yl-2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen (180 mg, 0,43 mmol) i DMF (1 ml) ble behandlet med kaliumkarbonat (89 mg, 0,65 mmol) og bromacetamid (77 mg, 0,56 mmol) og deretter omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom EtOAc og vann, den vandige fasen ekstrahert med EtOAc og de kombinerte organiske ekstrakter tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble utnidd i dietyleter, hvilket gir **143** som et blekgult, faststoff (115 mg, 54%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1 H); 7,75 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 7,28 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H); 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 7,15 (s, 2 H); 6,97 (s, 1 H); 5,73 (q, J = 8,8 Hz, 2 H); 4,49 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 3,20 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 2,96-2,85 (m, 4 H); 2,62-2,52 (m, 1 H); 2,24-2,14 (m, 2 H); 1,84-1,66 (m, 4 H). LCMS: R_T = 6,55 min, M+H⁺ = 476

Eksempel 144: 9-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin 144

[0390] **61** (0,52 g, 1,40 mmol) og 3-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester sinkjodid (2,0 mmol) ble omsatt, hvilket gir 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diazabenz[e]azulen-9-yl]-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,47 g, 49%). LCMS R_T = 4,70 M+H⁺ = 451.

9-Azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo-[e]azulen (0,41 g, 0,76 mmol) ble behandlet med syre, hvilket gir rått hydrokloridsalt som ble fordelt mellom EtOAc og mettet vandig natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert tre ganger med DCM. De kombinerte ekstrakter ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi

(SiO₂, gradient 0 til 10% 2M NH₃ (i MeOH) i DCM), hvilket gir **144** (162 mg, 31 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97-7,93 (m, 1 H); 7,82 (d, J = 2,19 Hz, 1 H); 7,29 (dd, J = 8,36, 2,25 Hz, 1 H); 7,19 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,74-5,66 (m, 1 H); 4,57-4,50 (m, 2 H); 4,12-4,02 (m, 1 H); 4,00 (t, J = 7,46 Hz, 2 H); 3,87 (t, J = 7,27 Hz, 2 H); 3,16 (t, J = 6,02 Hz, 2 H); 1,62 (d, 6 H). LCMS: R_T = 6. 01 min, M+H⁺ = 3 51

Eksempel 145: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(piperazin-1-karbonyl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol 145

[0391] En blanding av N-Boc piperazin (101 mg, 0,54 mmol), 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksylysyre (180 mg, 0,53 mmol), EDCI (151 mg, 0,79 mmol), HOBt (107 mg, 0,795 mmol) og TEA (216 µL, 1,54 mmol) i DMF (2 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket (vann, mettet vandig natriumhydrogenkarbonat og deretter saltvann), tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 10% MeOH i DCM), hvilket gir 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-karbonyl]-piperazin-1-karboksylysyre-tert-butylester (258 mg, 96%). Mellomproduktet, karboksylysyre-tert-butylester ble oppløst i DCM (20 ml) og behandlet med 4N HCl i dioksan (4 ml) og omrørt i 3 timer ved RT før tilsetning av dietyleter (20 ml). Det resulterende, utfelte stoff ble oppsamlet ved filtrering og vasket med dietyleter, hvilket gir **145** som et hvitt, faststoff (209 mg, 93%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,32 (s, 2 H); 8,37 (s, 1 H); 8,31 (d, J = 2,20 Hz, 1 H); 8,06 (s, 1 H); 7,44 (dd, J = 8,37, 2,21 Hz, 1 H); 7,15 (d, J = 8,37 Hz, 1 H); 5,32-5,23 (m, 1 H); 4,37 (t, J = 4,98 Hz, 2 H); 3,77 (s, 4 H); 3,15 (t, J = 6,94 Hz, 6 H); 1,51 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LCMS: R_T = 6,02 min, M+H⁺ = 408

Eksempel 146: 2-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol 146

Trinn 1: 4-isopropyl-3-metylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol

[0392] Til en løsning av 4-isopropyl-3-tiosemikarbazid (7,0 g, 52,54 mmol) i dioksan (50 ml) ble tilsatt DMF-DMA (14,1 ml, 105,08 mmol) og blandingen oppvarmet til 100°C. Etter 3 timer ble ytterligere DMF-DMA (52,54 mmol) tilsatt og oppvarmning ble fortsatt. Etter 18 timer ble blandingen avkjølt til romtemperatur og løsningsmidlet fjernet *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 100 % EtOAc i cykloheksan), hvilket gir 4-isopropyl-3-metylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol (4,05 g, 49 %) LCMS R_T = 2,55 min, M+H⁺ = 158.

Trinn 2: 4-isopropyl-3-metansulfonyl-4H-[1,2,4]triazol

[0393] Til en løsning av 4-isopropyl-3-metylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol (3,05 g, 19,43 mmol) i DCM (30 ml) ble tilsatt maursyre (2,9 ml, 76,36 mmol) og ammoniummolybdattetrahydrat (56 mg, 0,047 mmol). Til den raskt omrørte blanding ble forsiktig tilsatt hydrogenperoksidløsning (50 vekt. % i H₂O, 8 ml, 116,58 mmol) i porsjoner for å unngå ukontrollert eksoterm reaksjon. Etter fullstendig tilsetning ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Blanding ble avkjølt i et isbad og forsiktig behandlet med mettet natriumsulfittløsning, deretter ekstrahert med DCM (3 x 100 ml). De organiske ekstrakter ble kombinert og tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 4-isopropyl-3-metansulfonyl-4H-[1,2,4]triazol (3,29 g, 90 %) LCMS R_T = 2,02 min, M+H⁺ = 190.

Trinn 3: 9-brom-2-(4-isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabenz[e]azulen

[0394] Til et mikrobølgededisinglass ble lastet **49** (200 mg, 0,755 mmol), 4-isopropyl-3-metansulfonyl-4H-[1,2,4]triazol (143 mg, 0,755 mmol), cesiumkarbonat (246 mg, 0,755 mmol) og THF (2 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 150°C i 2 timer og deretter ekstrahert med EtOAc (20 ml), vasket med vann (20 ml), tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 100 % EtOAc i sykloheksan), hvilket gir 9-brom-2-(4-isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabenz[e]azulen (122 mg, 43%). LCMS R_T = 4,34 min, M+H⁺ = 374/376.

Trinn 4: 2-(4-isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]-azulen

[0395] Til en avgasset løsning av 9-brom-2-(4-isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen (122 mg, 0,326 mmol) i IMS (10 ml) ble tilsatt TEA (51 µL, 0,359 mmol) og 10% Pd/C (15 mg). Blanding ble omrørt under hydrogen (1 atmosfære) i 60 min deretter filtrert og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i DCM (20 ml) og vasket med vann (20 ml), Den organiske fasen ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble frysetørket fra acetonitril og vann, hvilket gir **146** (54 mg, 56 %). LCMS: R_T = 10,29 min, M+H⁺ = 296.

[0396] Alternativt ble en avgasset løsning av 8-brom-2-(4-isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen (122 mg, 0,326 mmol) i IMS (10

ml) tilsatt 10% Pd/C (15 mg), reaksjonsblandingen omrørt under en atmosfære av hydrogen i 1 time før reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i DCM og løsningen vasket med vann, Den organiske fasen tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir en rest. Residuet ble oppløst i acetonitril og vann og løsningen frysetørket, hvilket gir 2-(4-isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen som et hvitt, faststoff (54 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27-8,23 (m, 2 H); 8,12 (t, J = 1,02 Hz, 1 H); 7,30-7,24 (m, 1 H); 7,14-7,06 (m, 2H); 5,38-5,29 (m, 1H); 4,36 (t, J = 5,10 Hz, 2 H); 3,16 (td, J = 5,10, 1,06 Hz, 2 H); 1,63-1,54 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LCMS: R_T = 10,29 min, M+H⁺ = 296

Eksempel 147: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-karboksamid 147b

[0397] Ved å følge metoden i **116** ble 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksylsyre omsatt med 4-amino-1-(2-hydroksyetyl)-pyrazol, hvilket gir **147** som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,45 (s, 1 H); 8,85 (d, J = 2,32 Hz, 1 H); 8,36 (s, 1 H); 8,08-8,05 (m, 2 H); 7,87 (dd, J = 8,53, 2,35 Hz, 1 H); 7,58 (d, J = 0,69 Hz, 1 H); 7,18 (d, J = 8,50 Hz, 1 H); 5,36-5,28 (m, 1 H); 4,88 (t, J = 5,31 Hz, 1H); 4,39 (t, J = 4,97 Hz, 2 H); 4,13 (t, J = 5,61 Hz, 2 H); 3,73 (q, J = 5,51 Hz, 2 H); 3,16 (t, J = 4,96 Hz, 2 H); 1,53 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LCMS: R_T = 9,63 min, M+H⁺ = 449

Eksempel 148: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin 148

[0398] En is-avkjølt løsning av 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen (0,16 g, 0,46 mmol) i DCM (5 ml) ble behandlet med TEA (0,14 ml, 1,0 mmol) og deretter metansulfonylchlorid (40 µL, 0,51 mmol) og blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann og den vandige fasen ekstrahert med DCM, de kombinerte organiske ekstrakter ble samlet, tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 50 til 100% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir **148** som et hvitt, faststoff (126 mg, 64%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (d, J = 2,49 Hz, 2 H); 7,31 (dd, J = 8,35, 2,29 Hz, 1 H); 7,21 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,89 (s, 1 H); 5,75-5,66 (m, 1 H); 4,56 (t, J = 5,89 Hz, 2 H); 4,32 (t, J =

8,24 Hz, 2 H); 4,12 (t, J = 7,34 Hz, 2 H); 3,92-3,82 (m, 1 H); 3,20 (t, J = 5,89 Hz, 2 H); 2,93 (s, 3 H); 1,62 (d, 6 H). LCMS: R_T = 9,68 min, $M+H^+$ = 429

Eksempel 149: 1-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanon 149

[0399] Ved å følge metoden i **148** ble 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen omsatt med eddiksyreanhydrid, hvilket gir **149** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (s, 1 H); 7,85 (d, J = 2,17 Hz, 1 H); 7,27-7,20 (m, 1 H); 7,19 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,85 (s, 1 H); 5,68-5,59 (m, 1 H); 4,59-4,50 (m, 3 H); 4,44 (t, J = 9,38 Hz, 1 H); 4,18-4,11 (m, 1 H); 4,13-4,05 (m, 1 H); 3,89-3,80 (m, 1 H); 3,16 (t, J = 5,93 Hz, 2 H); 1,91 (s, 3 H); 1,57 (d, J = 6,62 Hz, 6 H). LCMS: R_T = 9,50 min, $M+H^+$ = 393

Eksempel 150: 2-hydroksy-1-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanon 150

[0400] Ved å følge metoden i **116** ble 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen omsatt med glykolsyre, hvilket gir **150** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (s, 1 H); 7,87 (d, J = 2,09 Hz, 1 H); 7,28-7,21 (m, 1 H); 7,24-7,19 (m, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,68-5,59 (m, 1 H); 4,60-4,48 (m, 4 H); 4,20 (dd, J = 9,89, 6,11 Hz, 1 H); 4,16-4,07 (m, 1 H); 4,05 (d, J = 3,28 Hz, 2 H); 4,03-3,96 (m, 1 H); 3,18 (t, J = 5,91 Hz, 2 H); 1,58 (d, J = 6,62 Hz, 6 H). 1 Utskiftbar proton ikke observert. LCMS: R_T = 8,95 min, $M+H^+$ = 409

Eksempel 151: 2-hydroksy-1-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanon 151

[0401] Ved å følge metoden i **116** ble 9-piperidin-4-yl-2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen omsatt med glykolsyre, hvilket gir **151** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,21 (s, 1 H); 7,73 (d, J = 2,16 Hz, 1 H); 7,29 (dd, J = 8,37, 2,17 Hz, 1 H); 7,21 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,97 (s, 1 H); 5,72 (q, J = 8,78 Hz, 2 H); 4,55-4,43 (m, 4 H); 4,13-4,05 (m, 2 H); 3,79 (d, J = 13,44 Hz, 1 H); 3,23-3,15 (m, 3 H); 3,09 (t, J = 12,91 Hz, 1 H); 2,91-2,82 (m, 1 H); 2,77-2,65 (m, 1 H); 1,86 (d, J = 12,87 Hz, 2 H). LCMS: R_T = 9,76 min, $M+H^+$ = 477

Eksempel 152: 9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)piperidin-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin 152

[0402] En blanding av 9-piperidin-4-yl-2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen (90 mg, 0,22 mmol), TEA (150 µL og IMS (0,6 ml) ble behandlet med vinylsulfon (48 ml, 0,54 mmol) og deretter fortynnet med DCM og omrørt i 18 timer ved RT. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet utgnidd i dietyleter for å gi et faststoff som ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 5% MeOH i DCM), hvilket gir **152** som et hvitt, faststoff (96 mg, 85%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (s, 1 H); 7,69 (s, 1 H); 7,19-7,08 (m, 2 H); 6,92 (s, 1 H); 5,53 (q, J = 8,15 Hz, 2 H); 4,54 (t, J = 6,01 Hz, 2 H); 3,21-3,12 (m, 4 H); 3,21-2,92 (m, 5 H); 2,93 (t, J = 6,33 Hz, 2 H); 2,63-2,54 (m, 1 H); 2,21 (t, J = 11,57 Hz, 2 H); 1,94 (d, J = 12,96 Hz, 2 H); 1,81-1,66 (m, 2 H). LCMS: R_t = 6,57 min, M+H⁺ = 525

Eksempel 153: ((3S,5R)-3,5-dimetylpiiperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)-metanon 153

[0403] Ved å følge metoden i **109** ga 2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylysyre og 3S,5R-dimetylpiiperazin **153**. MS: (ESI⁺) = 476,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,57 (s, 4H), 4,06 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,67 (s, 2H), 0,92 (s, 6H)

Eksempel 154: 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-piperid-4-yl-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol 154

Trinn 1: 4-{2-[2-(2-klor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabenz[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksylysyre-tert-butylester

[0404] 4-{2-[2-(2-klor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabenz[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksylysyre-tert-butylester ble fremstilt på tilsvarende måte som 4-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diazabenz[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksylysyre-tert-butylester fra **60** (500 mg, 1,13 mmol), hvilket gir 4-{2-[2-(2-klor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabenz[e]azulen-9-yl}-

3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester som en fargeløs gummi (490 mg, 80%). LCMS R_T = 5,14 min, $M+Na^+$ = 567

Trinn 2: 2-[2-(2-klor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen

[0405] 2-[2-(2-klor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen ble fremstilt på tilsvarende måte som 9-piperidin-4-yl-2-[2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen fra 4-{2-[2-(2-klorfenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (490 mg, 0,9 mmol). Det rå saltet ble fordelt mellom DCM og mettet vandig natriumhydrogenkarbonat og deretter ble den vandige fasen ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet omvendt fase HPLC (Gemini C_{18} kolonne, gradient MeOH i H_2O + 0,1% HCO_2H), hvilket gir **154** (80 mg, 18%) som monoformiatsalt. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,44 (s, 1 H); 8,39 (s, 1 H); 8,27 (s, 1 H); 7,81-7,68 (m, 3 H); 7,64 (td, J = 7,60, 1,51 Hz, 1 H); 7,09-7,03 (m, 2 H); 6,90 (d, J = 8,28 Hz, 1 H); 4,19 (t, J = 5,06 Hz, 2 H); 3,32 (d, J = 12,42 Hz, 2 H); 3,04 (t, J = 5,01 Hz, 2 H); 2,89 (dd, J = 13,45, 11,09 Hz, 2 H); 2,54-2,56 (m, 1 H); 1,69 (d, J = 13,20 Hz, 2 H); 1,58-1,45 (m, 2 H). LCMS: R_T = 7,99 min, $M+H^+$ = 447

Eksempel 155: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl))-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)acetamid 155

[0406] Ved å følge metoden i **143** ble 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen omsatt med bromacetamid og råproduktet underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 10% MeOH i DCM), hvilket gir **155** som et hvitt, fast stoff. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (s, 1 H); 7,83 (d, J = 2,18 Hz, 1 H); 7,24 (d, J = 2,21 Hz, 1 H); 7,18 (d, J = 8,31 Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 5,71-5,63 (m, 1 H); 5,45 (s, 1 H); 4,54 (t, J = 5,98 Hz, 2 H); 3,87 (t, J = 7,28 Hz, 2 H); 3,81-3,72 (m, 1 H); 3,38 (t, J = 6,84 Hz, 2 H); 3,22 (s, 2 H); 3,16 (t, J = 5,99 Hz, 2 H); 1,59 (d, J = 6,62 Hz, 6 H). 1 Utskiftbare protoner ikke observert. LCMS: R_T = 5,84 min, $M+H^+$ = 408

Eksempel 156: N-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 156

[0407] Ved å følge metoden i **126** ble 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-karboksytsyre omsatt med 1,1-dimetyletyl

3-amino-azetidin-1-karboksylat og råproduktet ble deretter ble suspendert i DCM og behandlet med SM.P. karbonat harpiks og omrørt i 1,5 timer. Blandingen ble filtrert, filtratet konsentrert *i vakuum* og det resulterende residuet utgitt i dietyler, hvilket gir **156** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,11 (d, J = 6,84 Hz, 1 H); 8,46 (d, J = 2,18 Hz, 1 H); 8,05 (t, J = 0,64 Hz, 1 H); 7,90-7,85 (m, 1 H); 7,37-7,30 (m, 1 H); 6,92 (s, 1 H); 5,62-5,53 (m, 1 H); 4,82-4,73 (m, 1 H); 4,57 (t, J = 5,76 Hz, 2 H); 3,95-3,81 (m, 4 H); 3,25 (t, J = 5,78 Hz, 2 H); 1,50 (d, J = 6,58 Hz, 6 H). LCMS R_T = 6,45 min, $M+H^+$ = 394

Eksempel 157: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin 157

[0408] Ved å følge metoden i **152** ble 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen omsatt med vinylsulfon, hvilket gir **157** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,01 (d, J = 0,64 Hz, 1 H); 7,84 (d, J = 2,19 Hz, 1 H); 7,36 (dd, J = 8,32, 2,21 Hz, 1 H); 7,21 (d, J = 8,30 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,60-5,51 (m, 1 H); 4,48 (t, J = 6,03 Hz, 2 H); 3,67 (s, 3 H); 3,20-3,10 (m, 6 H); 3,03 (s, 3 H); 2,83 (t, J = 6,83 Hz, 2 H); 1,48 (d, J = 6,58 Hz, 6 H). LCMS: R_T = 5,99 min, $M+H^+$ = 457

Eksempel 158: N-metyl-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 158

[0409] Ved å følge samme prosedyre som i **133** ble 2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksytsyre (60 mg, 0,1 mmol) omsatt med 2M metylamin (0,26 ml) i THF for å gi **158**. LC/MS (ESI $^+$): m/z 393 ($M+H$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,49 (d, J = 4,2, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,8, 1H), 7,60 (dd, J = 8,4, 1,6, 1H), 7,52 (d, J = 1,4, 1H), 5,90 (q, J = 8,8, 2H), 4,57 (dd, J = 11,5, 5,4, 4H), 2,79 (d, J = 4,5, 3H).

Eksempel 159: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 159

[0410] Ved å følge samme prosedyre som i **133** ble 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksytsyre (100 mg, 0,3 mmol) omsatt med 2M metylamin (0,59 ml) i THF for å gi **159**. LC/MS (ESI $^+$): m/z 353 ($M+H$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,54 - 8,39 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 18,0, 11,2, 1H), 7,67 - 7,46 (m, -1H), 6,47 (d, J = 33,7, -2H), 5,94 - 5,78 (m, -2H), 4,68 - 4,47 (m, -4H), 3,52-3,55 (s, -3H), 2,90 - 2,68 (m, 1H), 1,47 (t, J = 13,6, 6H).

Eksempel 160: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 160

[0411] Ved å følge metoden i Eksempel 182 ble 10-brom-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin **187** koblet med tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-karboksylat, hvilket gir **160**. MS: 362,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,57 (t, *J* = 4,0, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 4H), 7,56 (dt, *J* = 11,2, 5,6, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,6, 1H), 5,81 (p, *J* = 6,6, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,5, 4H), 1,53 (d, *J* = 6,6, 7H).

Eksempel 161: 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-imidazol-2-yl)-N-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid 161

[0412] Ved å følge metoden i **109** ga **72** og 2-amino-2-metylpropan-1-ol **161**. MS: (ESI+) = 478,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 6,0, 3,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,41 (s, 4H), 3,55 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H)

Eksempel 162: 2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)(4-(2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl)metanon 162

[0413] Ved å følge metoden i **109** ga 2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksytsyre og 2-(piperazin-1-yl)etanol **162**. MS: (ESI+) = 522,2

Eksempel 163: N-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 163

[0414] Ved å følge samme prosedyre som i **133** ble 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksytsyre (20 mg, 0,06 mmol) omsatt med 2-amino-2-metyl-1-propanol (11 mg, 0,12 mmol) i THF for å gi **163**. LC/MS (ESI+): *m/z* 411 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,95 (d, *J* = 22,3, 2H), 7,64 - 7,45 (m, 3H), 5,86 (dt, *J* = 13,1, 6,5, 1H), 4,88 (t, *J* = 6,0, 1H), 4,63 - 4,44 (m, 4H), 3,58 - 3,45 (m, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,6, 6H), 1,32 (s, 6H)

Eksempel 164: N-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-(S-diokso-tetrahydrotiofen-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d] [1,4]oksazepin-10-karboksamid 164

[0415] Ved å følge metoden i **109** ga 2-(1-(S-diokso-tetrahydrotiofen-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksylsyre og 2-amino-2-metylpropan-1-ol **164**. MS: (ESI+) = 487,1

Eksempel 165: 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hydroksy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 165

[0416] Ved å følge samme prosedyre som i **133** ble 2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylsyre (20 mg, 0,06 mmol) omsatt med 2-amino-2-metyl-1-propanol (11 mg, 0,12 mmol) i THF for å gi **165**. LC/MS (ESI+): m/z 480 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 - 7,48 (m, 6H), 7,43 - 7,26 (m, 2H), 4,85 (t, J= 6,1, 1H), 4,47 (d, J= 9,0, 4H), 3,49 (d, J= 6,0, 2H), 1,29 (s, 6H)

Eksempel 166: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(pyridin-4-ylmetyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin 166

[0417] Ved å følge metoden i **128** ble 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen omsatt med pyridin 4-karboksaldehyd, råproduktet underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 20% MeOH i EtOAc) deretter utgnidning i cykloheksan, hvilket gir **166** som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (d, J = 5,20 Hz, 2 H); 7,95 (s, 1 H); 7,86 (d, J = 2,20 Hz, 1 H); 7,30-7,24 (m, 3 H); 7,21-7,12 (m, 1 H); 6,88-6,83 (m, 1 H); 5,73-5,65 (m, 1 H); 4,54 (t, J = 5,99 Hz, 2 H); 3,89-3,74 (m, 3 H); 3,71 (s, 2 H); 3,30 (s, 2 H); 3,16 (t, J = 5,99 Hz, 2 H); 1,58 (d, J = 6,62 Hz, 6 H). LCMS (Metode F): R_T=6,07 min, M+H⁺= 442

Eksempel 167: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-isopropylazetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 167

[0418] En løsning av 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]-azulen-9-karboksylsyre azetidin-3-ylamid (0,15 g, 0,38 mmol), aceton (84 µL, 1,14 mmol), eddiksyre (22 µL), metanol (1 ml) og DCM (1 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Natriumtriacetoksyborhydrid (0,2 g, 0,95 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen omrørt ved romtemperatur i 72 timer. ytterligere aceton (84

µL) og 4Å molekylsikker ble tilsatt omrøring deretter fortsatt i 1 time før tilsetning av ytterligere natrium triacetoksyborhydrid (0,2 g, 0,95 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer før tilsetning av mettet vandig natriumhydrogenkarbonat. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med 10% MeOH i DCM. De kombinerte ekstrakter ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 10% MeOH i DCM) fulgt av utgnidning i dietyleter og omkrystallisering i EtOAc, hvilket gir **167** som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (d, J = 2,22 Hz, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 7,71 (dd, J = 8,44, 2,24 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 8,43 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,72-5,64 (m, 1 H); 4,74-4,67 (m, 1 H); 4,58 (t, J = 5,67 Hz, 2 H); 3,68 (t, J = 7,42 Hz, 2 H); 3,22 (t, J = 5,69 Hz, 2 H); 3,12 (s, 2 H); 2,38 (t, J = 7,02 Hz, 1 H); 1,61 (d, J = 6,61 Hz, 6 H); 0,98 (d, J = 6,21 Hz, 6 H). LCMS (Metode F): R_T = 6,82 min, M+H⁺ = 436

Eksempel 168: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metoksy-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 168

[0419] Ved å følge samme prosedyre som i **133** ble 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksytsyre (20 mg, 0,06 mmol) omsatt med metoksylamin-hydroklorid (9,8 mg, 0,12 mmol) i THF for å gi **168**. LC/MS (ESI⁺): m/z 369 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (t, J = 16,8, 1H), 7,95 (d, J = 26,9, 2H), 7,49 (dd, J = 20,1, 18,6, 2H), 5,86 (dt, J = 13,1, 6,4, 1H), 4,56 (d, J = 2,8, 4H), 3,72 (s, 2H), 1,61-1,32 (m, 5H)

Eksempel 169: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanol 169

[0420] Ved å følge metoden i **142** ble 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen omsatt med 2-(2-brom-etoksy)-tetrahydropyran, hvilket gir **169** som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,03 (s, 1 H); 7,88 (d, J = 2,22 Hz, 1 H); 7,42 (dd, J = 8,35, 2,22 Hz, 1 H); 7,26 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,89 (s, 1 H); 5,62-5,54 (m, 1 H); 4,83 (s, 1 H); 4,50 (t, J = 6,03 Hz, 2 H); 4,06 (s, 2 H); 3,94 (t, J = 8,52 Hz, 1 H); 3,70 (s, 2 H); 3,51 (s, 3 H); 3,18 (t, J = 6,05 Hz, 2 H); 2,94 (s, 2 H); 1,49 (d, J = 6,58 Hz, 6 H). LCMS (Metode F): R_T = 6,01 min, M+H⁺ = 395

Eksempel 170: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo-[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol 170

[0421] En blanding av 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-di-aza-benzo[e]azulen (200 mg, 0,55 mmol), 2-brom-2-metylpropionat (71 μ L, 0,55 mmol), TEA (75 μ L, 0,55 mmol) i DMF ble oppvarmet ved 55°C i 30 timer før konsentrering *i vakuum*. Residuet ble fordelt mellom 10% MeOH i DCM og vann, den vandige fasen med 10% MeOH i DCM og de kombinerte organiske ekstrakter tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 10% MeOH i DCM), hvilket gir 2-{3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl]-azetidin-1-yl}-2-metyl-propionsyre-metylester (56 mg, 23%). Til en løsning av 2-{3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl]-azetidin-1-yl}-2-metyl-propionsyre-metylester (56 mg, 0,12 mmol) i THF (1,5 ml) ved -78°C ble tilsatt DIBAL (1,5 M løsning i toluen, 0,24 ml, 0,36 mmol) og blandingen oppvarmet til romtemperatur over 18 timer. Blandingene ble avkjølt til 0°C, ytterligere DIBAL (0,12 ml, 0,18 mmol) tilsatt dråpevis og omrøring fortsatt i 45 min. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av MeOH (0,5 ml) fulgt av Rochelles salt mettet vandig løsning (0,5 ml), og deretter fortynnet med EtOAc og filtrert gjennom Celite®, vasking med EtOAc. Filtratet ble konsentrert *i vakuum* og residuet underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 5% MeOH (+ 2M NH_3) i DCM), hvilket gir **170** som et hvitt, faststoff (27 mg, 53%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (s, 1 H); 7,85 (d, J = 2,18 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 2,23 Hz, 1 H); 7,17 (d, J = 8,29 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,74-5,66 (m, 1 H); 4,55 (t, J = 6,02 Hz, 2 H); 3,71 (s, 3 H); 3,43 (s, 2 H); 3,28 (s, 2 H); 3,16 (t, J = 6,03 Hz, 2 H); 1,59 (d, J = 6,62 Hz, 6 H); 1,04 (s, 6 H). 1 Utskiftbare protoner ikke observert. LCMS (Metode F): R_T = 6,43 min, $M+H^+$ = 423

Eksempel 171: 2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-(1-(2-(metylsulfonyl)-etyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol 171

[0422] Ved å følge metoden i **152**, ble **63** omsatt med vinylsulfon. Råproduktet ble underkastet omvendt fase HPLC (Gemini C₆-fenyl kolonne, gradient 40 til 90% metanol i vann + 0,1% HCO_2H), hvilket gir **171** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,42 (s, 1 H); 8,29 (s, 1 H); 8,14 (s, 1 H); 7,81 (td, J = 8,75, 5,92 Hz, 1 H); 7,64 (ddd, J = 10,33, 9,02, 2,80 Hz, 1 H); 7,38-7,32 (m, 1 H); 7,29 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 6,96 (d, J = 1,71 Hz, 1 H); 6,91 (dd, J = 8,25, 1,80 Hz, 1 H); 4,23 (t, J = 5,01 Hz, 2 H); 3,66 (t, J = 7,11 Hz, 2 H); 3,76-3,41 (m, 1 H); 3,16 (t, J = 7,36 Hz, 5 H); 3,05 (s, 4 H); 2,88 (t, J = 6,91 Hz, 2 H). LCMS (Metode F): R_T = 7,25 min, $M+H^+$ = 527

Eksempel 172: 2-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-acetamid 172

[0423] Ved å følge metoden i **143** ble **63** omsatt med brom acetamid, råproduktet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 10% MeOH i DCM), hvilket gir **172** som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,42 (s, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 7,81 (td, J = 8,75, 5,92 Hz, 1 H); 7,63 (ddd, J = 10,33, 9,01, 2,79 Hz, 1 H); 7,39-7,27 (m, 2 H); 7,11 (s, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,96-6,89 (m, 2 H); 4,23 (t, J = 5,01 Hz, 2 H); 3,66 (t, J = 7,02 Hz, 2 H); 3,62-3,52 (m, 1 H); 3,16 (t, J = 6,65 Hz, 2 H); 3,10-2,98 (m, 4 H). LCMS (Metode F): R_T = 7,00 min, M+H⁺ = 478

Eksempel 173: N-hydroksy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 173

[0424] Ved å følge samme prosedyre som i **133** ble 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylsyre (20 mg, 0,06 mmol) omsatt med hydroksylamin-hydroklorid (8 mg, 0,1 mmol) i THF for å gi **173**. LC/MS (ESI⁺): m/z 355 (M+H)

Eksempel 174: 2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid 174

[0425] Ved å følge samme prosedyre som i **133** ble 2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylsyre (30 mg, 0,07 mmol) omsatt med 2M metylamin (0,06 ml) i THF for å gi **174**. LC/MS (ESI⁺): m/z 422 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (t, J = 9,7, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 2H), 7,67 - 7,55 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (t, J = 8,4, 1H), 4,50 (d, J = 7,7, 3H), 2,74 (t, J = 17,2, 3H)

Eksempel 175: 2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-[1-(2-metansulfonyl-etyl)-piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen 175

[0426] Ved å følge metoden for **152** ble 2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid omsatt med vinylsulfon. Råproduktet ble oppløst i DCM og behandlet med 4N HCl. Etter omrøring i 10 min ble dietyleter tilsatt og faststoffpresipitatet oppsamlet ved filtrering, hvilket gir **175** som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,63 (s, 1 H); 8,45 (s, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 7,85 (td, J = 8,75, 5,90 Hz, 1 H); 7,72 (t, J = 9,62 Hz, 1 H); 7,42 (t, J = 8,57 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 2,33 Hz, 1 H); 7,11 (dd, J = 8,45, 2,37 Hz, 1 H); 6,97 (d, J = 8,34 Hz, 1 H); 4,22 (t, J = 5,02 Hz, 2 H); 3,82 (t, J = 7,50 Hz, 2 H); 3,76-3,63 (m, 2 H); 3,59 (d, J = 9,30 Hz, 2 H); 3,16 (s, 3 H); 3,14 (m, 2 H); 3,06 (t, J = 5,04 Hz, 2 H); 2,66 (s, 1 H); 1,96-1,76 (m, 4 H). LCMS (Metode F): R_T = 7,54 min, M+H⁺ = 555

Eksempel 176: 2-{4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabenz[e]azulen-8-yl]-pyrazol-1-yl}-etanol 176

[0427] 8-brom-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]-azulen (160 mg, 0,43 mmol), 1-[2-(tetrahydropyran-2-yloksy)-etyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (165 mg, 0,51 mmol), cesiumkarbonat (279 mg, 0,85 mmol), 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenepalladium(II) diklorid, DCM (17 mg, 5 mol%) ble kombinert i et reaksjonsmedisinglass, atmosfæren evakuert og tilbake-fyllt med nitrogen. THF (5 ml) og vann (1 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet ved 85°C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc og vann, den organiske fasen separert, tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 30% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-{1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloksy)-etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabenz[e]azulen (134 mg, 64%). 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-{1-[2-(tetrahydropyran-2-yloksy)-etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen (134 mg, 0,27 mmol) ble oppløst i dietyleter (5 ml) og behandlet med 1M HCl i dietyleter (1 ml) og deretter metanol (5 ml).

Etter 30 min ble reaksjonsblandingen konsentrert til tørrhet og det resulterende residuet utgitt i dietyleter, hvilket gir **176** som en blek krem faststoff (105 mg, 86%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d.): δ 8,32 (s, 1 H); 8,23 (s, 1 H); 8,19 (d, J = 8,23 Hz, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 7,39 (dd, J = 8,24, 1,74 Hz, 1 H); 7,29 (d, J = 1,68 Hz, 1 H); 5,46-5,36 (m, 1 H); 4,34 (t, 2 H); 4,17 (t, J = 5,61 Hz, 2 H); 3,78 (t, J = 5,58 Hz, 2 H); 3,13 (t, J = 4,91 Hz, 2 H); 1,52 (d, J = 6,57 Hz, 6 H). 1 Utskiftbare protoner ikke observert. LCMS (Metode F): R_T = 10,68 min, M+H⁺ = 406

Eksempel 177: 1-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol 177

[0428] En blanding av 2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid (100 mg, 0,21 mmol), litiumperklorat (22 mg, 0,21 mmol) og DIPEA (72 µL, 0,41 mmol) i THF (3 ml) ble behandlet med 2,2-dimetyl-oxiran (183 µL, 2,06 mmol) og deretter vann (150 µL). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble fordelt mellom DCM og vann, Den organiske fasen separert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 40 til 100% EtOAc i cykloheksan) fulgt av utgning i en

blanding MeOH og vann, hvilket gir **177** som et hvitt, faststoff (58 mg, 54%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d.): δ 8,44 (s, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 7,85 (td, J = 8,76, 5,90 Hz, 1 H); 7,61 (ddd, J = 10,27, 8,88, 2,78 Hz, 1 H); 7,36-7,30 (m, 1 H); 7,22 (d, J = 2,31 Hz, 1 H); 7,08 (dd, J = 8,38, 2,35 Hz, 1 H); 6,89 (d, J = 8,34 Hz, 1 H); 4,21 (t, J = 5,02 Hz, 2 H); 4,06 (s, 1 H); 3,12-3,02 (m, 4 H); 2,31-2,19 (m, 5 H); 1,60-1,48 (m, 4 H); 1,15 (s, 6 H). LCMS (Metode F): R_T = 7,75 min, M+H⁺ = 521

Eksempel 178: 2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-acetamid **178**

[0429] Ved å følge metoden i **143** ble 2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid omsatt med bromacetamid. Råproduktet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 50 til 100% EtOAc i cykloheksan). Rene fraksjoner ble samlet og konsentrert *i vakuum* og det resulterende residuet oppløst i DCM og behandlet med 4M HCl i dioksan deretter dietyleter. Den resulterende precipitatet ble oppsamlet ved filtrering, hvilket gir **178** som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1 H); 8,48-8,43 (m, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 7,85 (td, J = 8,75, 5,93 Hz, 1 H); 7,74-7,63 (m, 2 H); 7,41-7,34 (m, 1 H); 7,22 (d, J = 2,30 Hz, 1 H); 7,10 (dd, J = 8,45, 2,35 Hz, 1 H); 6,97 (d, J = 8,39 Hz, 1 H); 4,22 (t, J = 5,00 Hz, 2 H); 3,98 (d, J = 4,37 Hz, 2 H); 3,60 (t, J = 12,26 Hz, 2 H); 3,24-3,13 (m, 2 H); 3,06 (t, J = 4,95 Hz, 2 H); 2,69-2,61 (m, 1 H); 1,87 (s, 4 H). LCMS (Metode F): R_T = 7,46 min, M+H⁺ = 506

Eksempel 179: 2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-etanol **179**

[0430] Ved å følge metoden i **142** ble 2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid omsatt med 2-(2-brom-etoksy)-tetrahydropyran, hvilket gir **179** som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d.): δ 9,86 (s, 1 H); 8,44 (s, 1 H); 8,29 (s, 1 H); 7,84 (td, J = 8,75, 5,94 Hz, 1 H); 7,72 (td, J = 9,64, 2,83 Hz, 1 H); 7,43-7,37 (m, 1 H); 7,21 (d, J = 2,28 Hz, 1 H); 7,09 (dd, J = 8,45, 2,36 Hz, 1 H); 6,96 (d, J = 8,40 Hz, 1 H); 5,37 (t, J = 4,89 Hz, 1 H); 4,21 (t, J = 5,01 Hz, 2 H); 3,83 (d, J = 5,48 Hz, 2 H); 3,65 (d, J = 12,04 Hz, 2 H); 3,23 (m, 2 H); 3,10 (m, 4 H); 2,69-2,60 (m, 1 H); 2,01-1,80 (m, 4 H). LCMS (Metode F): R_T = 7,55 min, M+H⁺ = 493

Eksempel 180: 1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol 180

[0431] Ved å følge metoden som i **182** ble en løsning av **52** (7,84 g, 20,95 mmol), 2-metyl-1-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propan-2-ol (11,15 g, 41,90 mmol) og cesiumkarbonat (20,47 g, 62,8 mmol) i dioksan (380 ml) og vann (38 ml) avgasset ved evakuering / gjennombobling med argon (x3). 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenepalladium(II) diklorid, DCM (1,71 g, 2,09 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen oppvarmet ved tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (250 ml) og ekstrahert med EtOAc (3 x 100 ml). De kombinerte organiske fraksjoner ble vasket med saltvann (100 ml), tørket (MgSO₄) og konsentrert i *vakuum*, hvilket gir en mørk brun oppslemning. Oppslemningen ble utgnidd med varm IPA (~50 ml) avkjølt til romtemperatur og filtrert. Det faste stoffet ble vasket med kald IPA (~30 ml) og tørket i *vakuum*, hvilket gir **180** som et gråhvitt, faststoff (6,6 g, 73%). LS/MS (ESI⁺): m/z 434 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (d, J = 8,4, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,39 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,28 (d, J = 1,7, 1H), 5,90 (dt, J = 13,0, 6,5, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,52 (q, J = 6,2, 4H), 4,04 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H), 1,10 (s, 6H)

Eksempel 181: 2-{3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabenz[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-yl}-acetamid 181

[0432] Ved å følge metoden i **143** ble **64** omsatt med brom acetamid, råproduktet ble underkastet omvendt fase HPLC (Gemini C₁₈ kolonne gradient 10 til 90% MeOH i vann + 0,1% HCO₂H), hvilket gir **181** som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,33 (s, 1 H); 8,21-8,14 (m, 2 H); 8,04 (s, 1 H); 7,21 (dd, J = 8,42, 1,92 Hz, 2 H); 7,12-7,02 (m, 2 H); 5,44-5,36 (m, 1 H); 4,32 (t, J = 5,05 Hz, 2 H); 3,80-3,61 (m, 3 H); 3,30 (t, J = 7,44 Hz, 2 H); 3,16-3,09 (m, 4 H); 1,52 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LCMS (Metode F): R_T = 6,49 min, M+H⁺ = 408

Eksempel 182: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol 182

[0433] Til et 10-ml mikrobølgemedisinglass ble tilsatt **194** (0,210 g, 0,56 mmol) og kaliumacetat (0,17 g, 1,68 mmol), MeCN (1 ml) og vann (2 ml). Blandingen ble grundig spylt med N₂. En løsning av 1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,271 g, 0,84 mmol) i MeCN (1 ml) ble

tilsatt, fulgt av tetrakis(trifenylfosfin) palladium (65 mg, 0,056 mmol) og medisinglasset forseglet umiddelbart. Blandingen ble bestrålet med mikrobølge ved 150°C i 20 min. Fullstendig omdannelse ble observert ved LC/MS (en liten mengde av des-THP produkt ble observert). Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc og vann og ekstrahert tre ganger med EtOAc. De organiske fasene ble kombinert, tørket med MgSO₄ og konsentrert. Residuet ble renset ved anvendelse av ISCO kromatografi ved anvendelse av 10% MeOH/EtOAc, som ga 170 mg, 0,35 mmol (62%) av et hvitt skummende faststoff som produkt som ble umiddelbart oppløst i DCM (2 ml) og behandlet med 4 M hydrogenklorid i 1,4-dioksan (0,35 ml). Et hvitt presipitat ble dannet under tilsetningen. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til tørrhet og oppløst i DMF/H₂O. Denne blandingen ble renset ved rp-HPLC for å gi 105 mg (74% utbytte) of **182** som a hvitt, delvis krystallinsk fast stoff. LS/MS (ESI+): m/z 406 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (d, J= 8,4, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,38 (dd, J= 8,4, 1,8, 1H), 7,27 (d, J= 1,7, 1H), 5,91 (dq, J= 13,3, 6,7, 1H), 4,91 (t, J= 5,3, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 4H), 4,16 (t, J= 5,6, 2H), 3,77 (q, J= 5,4, 2H), 1,49 (d, J= 6,6, 6H)

Eksempel 183: 1-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol 183

[0434] Ved å følge metoden i **177** ble **63** omsatt med 2,2-dimetyl-oxiran, hvilket gir **183** som et hvitt, fast stoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d.): δ 8,45 (s, 1 H); 8,31 (s, 1 H); 8,17 (s, 1 H); 7,84 (td, J = 8,75, 5,92 Hz, 1 H); 7,66 (ddd, J = 10,33, 9,02, 2,79 Hz, 1 H); 7,40-7,34 (m, 1 H); 7,31 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 7,00 (d, J = 1,69 Hz, 1 H); 6,93 (dd, J = 8,25, 1,78 Hz, 1 H); 4,26 (t, J = 5,06 Hz, 2 H); 3,79 (t, J = 7,52 Hz, 2 H); 3,64 (t, J = 7,75 Hz, 1 H); 3,35 (t, 2 H); 3,08 (t, J = 5,05 Hz, 2 H); 2,35 (t, 2 H); 1,10 (s, 6 H). LCMS (Metode F): R_T= 7,45 min, M+H⁺= 493

Eksempel 184: Metyl 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat 184

[0435] Til **40** (1,0 g, 2,7 mmol), 1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol (0,30 g, 2,7 mmol), CuI (1,5 g, 8,1 mmol), Pd(OAc)₂ (0,061 g, 0,27 mmol) og cesiumkarbonat (2,2 g, 6,8 mmol) ble tilsatt DMF (26 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt og oppvarmet ved 100°C i 24 timer i et forseglet medisinglass. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og hellet over i en blanding av ammoniumhydroksid/vann (1:2) og EtOAc og filtrert gjennom en pute av silika. Fasene ble separert og den vandige fasen ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med ammoniumhydroksid (1:2), vann,

saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert under redusert trykk. Det rå materialet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med EtOAc for å gi **184** (0,270 g, 28%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,54 (d, J = 8,4, 1H), 7,97 (d, J = 35,2, 2H), 7,70 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,57 (d, J = 1,7, 1H), 5,99 - 5,70 (m, 1H), 4,57 (q, J = 5,9, 4H), 3,87 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 354,1 (M+H).

[0436] Alternativt ble **42** (370 mg, 1,3 mmol) i dimetoksyetan (3 ml) behandlet med 1,1-dimetoksy-N,N-dimetylmetanamin (1 ml, 7,5 mmol) og oppvarmet til 90°C i 0,5 time. LC/MS anga hovedproduktet. Etter avkjøling ble reaksjonen konsentrert, hvilket gir rå acylamidin som deretter ble suspendert i eddiksyre (2,3 ml), behandlet med isopropylhydrazinhydroklorid (0,29 g, 2,5 mmol). Blandingen ble oppvarmet ved 75°C i 30 min., avkjølt til romtemperatur og konsentrert. Rensning ved ISCO ved anvendelse av 100% EtOAc ga **184** (0,32 g, 70% utbytte). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,54 (d, J = 8,4, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,57 (d, J = 1,7, 1H), 5,85 (dq, J = 13,3, 6,6, 1H), 4,57 (q, J = 6,0, 4H), 3,87 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H).

Eksempel 185: Metyl 2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat 185

[0437] Ved å følge metoden i **184** ble **40** og trifluoretyltriaazol (1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol) omsatt. Produktet felte ut fra EtOAc og ble oppsamlet ved filtrering for å gi **185** (393 mg, 40%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (d, J = 8,4, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,58 (d, J = 1,6, 1H), 5,89 (q, J = 8,8, 2H), 4,64 - 4,49 (m, 4H), 3,87 (s, 3H). MS (ESI(+)): m/z 394,0 (M+H).

[0438] Alternativt og ved å følge metoden i **184** ble **42** omsatt med 1,1-dimetoksy-N,N-dimetylmetanamin, fulgt av behandling av trifluoretylhydrazin hydroklorid i eddiksyre for å gi **185** (65% utbytte). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (d, J = 8,4, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,58 (d, J = 1,6, 1H), 5,89 (q, J = 8,8, 2H), 4,65 - 4,45 (m, 5H), 3,87 (s, 3H), 3,58 - 3,37 (m, 7H)

Eksempel 186: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol 186

[0439] Ved å følge samme prosedyre som i **182** ga Suzuki omsetning av 9-brom-2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin og 1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol **186** som et hvitt, krystallinsk faststoff i 72% utbytte etter sur fjerning

av the THP gruppe. LS/MS (ESI+): m/z 420 ($M+H$). 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,36 (d, $J = 8,4$, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,4$, 1,7, 1H), 7,27 (d, $J = 1,7$, 1H), 5,83 (dt, $J = 13,2$, 6,6, 1H), 4,91 (t, $J = 5,3$, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,16 (t, $J = 5,6$, 2H), 3,77 (q, $J = 5,6$, 2H), 1,48 (t, $J = 9,0$, 6H)

Eksempel 187: 10-brom-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin **187**

[0440] Til 10-brom-2-jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (1,5 g, 3,8 mmol), 1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol (0,40 g, 3,0 mmol), CuI (1,8 g, 9,5 mmol), Pd(OAc)₂ (0,071 g, 0,32 mmol) og cesiumkarbonat (2,6 g, 7,9 mmol) ble tilsatt DMF (20 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt og oppvarmet ved 100°C i 24 timer i et forseglet medisinglass. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med EtOAc og filtrert gjennom Celite®. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Til det rå residuet ble tilsatt EtOAc og det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering. Filtratet ble konsentrert og det rå materialet ble oppløst i DMF og rensset ved omvendt fase HPLC for å gi **187** (64 mg, 5%). 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,43 (dd, $J = 47,5$, 31,0, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 - 7,39 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,7$, 1H), 5,74 (dt, $J = 13,2$, 6,6, 1H), 4,76 - 4,33 (m, 4H), 1,49 (d, $J = 6,6$, 6H). MS (ESI(+)): m/z 374,0 ($M+H$).

Eksempel 188: [4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-1-(2-metansulfonyl-etyl)-piperidin-4-yl]-metanol **188**

[0441] Til en omrørt blanding av **68** (97 mg, 0,1873 mmol) i IMS (3 ml) ble tilsatt DIPEA (165 μ L, 0,94 mmol) fulgt av vinylsulfon (18 μ L, 0,206 mmol) ved RT. Etter 3 timer ble løsningsmidlet fjernet *i vakuum* og residuet ble underkastet HPLC (Gemini C₆-fenyl kolonne, gradient 10 til 60 %, 20 min ramp), hvilket gir **188** (63 mg, 53 %). 1H NMR δ (ppm)(DMSO-d.): 8,42-8,39 (1 H, m), 8,23 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 7,80 (1 H, td, $J = 8,77$, 5,87 Hz), 7,53 (1 H, ddd, $J = 10,34$, 8,85, 2,77 Hz), 7,36 (1 H, d, $J = 2,40$ Hz), 7,33-7,27 (1 H, m), 7,12 (1 H, dd, $J = 8,59$, 2,48 Hz), 6,85 (1 H, dd, $J = 8,55$, 4,83 Hz), 4,17 (2 H, t, $J = 5,04$ Hz), 3,22-3,14 (6 H, m), 3,02 (2 H, t, $J = 5,09$ Hz), 2,98 (3 H, s), 2,02 (2 H, s), 1,72 (4 H, s). 2 Protoner dekket av vanntopp. LCMS (Metode F): $R_t = 6,57$ min, $M+H^+ = 585$

Eksempel 189: 2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol **189**

[0442] 2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid (250 mg, 0,52 mmol) ble oppløst i DMF (3 ml) og behandlet med cesiumkarbonat (336 mg, 1,03 mmol) og 2-brom-2-metylpropionat (333 μ L, 2,58 mmol) og deretter oppvarmet ved 80°C i 20 timer. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc og vasket med vann og deretter saltvann, tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 20 til 70% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir 2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-2-metyl-propionsyre-metylester. Mellomproduktet, 2-metyl-propionsyre-metylester (195 mg, 0,355 mmol) ble oppløst i THF (5 ml) og løsningen avkjølt til 0°C. Litium-aluminiumhydrid (0,533 ml, 1M løsning i THF) ble tilsatt dråpevis og reaksjonsblandingen omrørt ved 0°C i 15 min og deretter ved RT i 90 min. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C og vann tilsatt, blandingen ekstrahert med EtOAc og det organiske ekstraktet vasket med saltvann, tørket (Na_2SO_4), filtrert og deretter konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet omvendt fase HPLC (Gemini C₆- Fenylkolonne, gradient 30 til 60% metanol i vann + 0,1% HCO_2H), hvilket gir **189** som et hvitt, faststoff (123 mg, 70%). ^1H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8,40 (1 H, s), 8,24 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 7,79 (1 H, td, $J = 8,76$, 5,90 Hz), 7,64-7,57 (1 H, m), 7,34-7,28 (1 H, m), 7,18 (1H, d, $J = 2,29$ Hz), 7,03 (1 H, dd, $J = 8,38$, 2,33 Hz), 6,84 (1 H, d, $J = 8,33$ Hz), 4,16 (2 H, t, $J = 5,02$ Hz), 3,35 (2 H, s), 3,14 (3 H, d, $J = 11,68$ Hz), 3,00 (2 H, t, $J = 5,05$ Hz), 2,38-2,23 (3 H, m), 1,63 (2 H, d, $J = 12,48$ Hz), 1,53-1,39 (2 H, m), 1,03 (6 H, s). LCMS (Metode F): $R_T = 7,89$ min, $M+H^+ = 521$

Eksempel 190: 1-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol 190

[0443] Ved å følge samme prosedyre som i **182** ga Suzuki omsetning av 9-brom-2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin og 2-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol **190**. LS/MS (ESI⁺): m/z 448 ($M+H$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,36 (d, $J = 8,4$, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,4$, 1,8, 1H), 7,27 (d, $J = 1,7$, 1H), 5,90 - 5,70 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,04 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,6$, 6H), 1,10 (s, 6H)

Eksempel 191: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)azetidin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 191

[0444] Ved å følge metoden i **152** ble **65** omsatt med vinylsulfon, hvilket gir **191** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR δ (ppm)(CDCl_3): 8,44 (1 H, d, $J = 8,28$ Hz), 7,84 (1 H, s), 7,60 (1 H, s), 7,05 (1 H, dd, $J = 8,32, 1,83$ Hz), 6,94 (1 H, d, $J = 1,78$ Hz), 5,99-5,89 (1 H, m), 4,48-4,39 (4 H, m), 3,78-3,70 (2 H, m), 3,71-3,62 (1 H, m), 3,25-3,18 (2 H, m), 3,04 (3 H, s), 3,02-2,95 (4 H, m), 1,56 (6 H, d, $J = 6,64$ Hz). LCMS (Metode F): $R_T = 5,58$ min, $M+H^+ = 457$

Eksempel 192: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)acetamid 192

[0445] Ved å følge metoden i **143** ble **65** omsatt med brom acetamid. Råproduktet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 10% MeOH i DCM) deretter utgnidning i dietyleter, hvilket gir **192** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR δ (ppm)(CDCl_3): 8,46 (1 H, d, $J = 8,28$ Hz), 7,84 (1 H, s), 7,61 (1 H, s), 7,07 (1 H, dd, $J = 8,32, 1,84$ Hz), 6,95 (1 H, d, $J = 1,79$ Hz), 6,89 (1 H, s), 5,99-5,90 (1 H, m), 5,44 (1 H, s), 4,48-4,45 (2 H, m), 4,43-4,40 (2 H, m), 3,86-3,78 (2 H, m), 3,73-3,63 (1 H, m), 3,38-3,31 (2 H, m), 3,20 (2 H, s), 1,56 (6 H, d, $J = 6,64$ Hz). LCMS (Metode F): $R_T = 5,45$ min, $M+H^+ = 408$

Eksempel 193:(1-aminocyklopropyl)(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)metanon 193

[0446] Ved å følge metoden i **127** ble **65** omsatt med 1-tert-butoksykarbonylamino-cyklopropankarboksytsyre. Råproduktet ble underkastet omvendt fase HPLC (Gemini C_{18} kolonne, gradient 20 til 95% MeOH i $\text{H}_2\text{O} + 0,1\%$ HCO_2H), hvilket gir **193** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 8,36 (1 H, d, $J = 8,28$ Hz), 8,09 (1 H, s), 7,88-7,86 (2 H, m), 7,14 (1 H, dd, $J = 8,35, 1,82$ Hz), 7,01 (1 H, d, $J = 1,78$ Hz), 5,88-5,80 (1 H, m), 4,50-4,44 (4 H, m), 3,83-3,71 (2 H, m), 1,44 (6 H, d, $J = 6,60$ Hz), 1,05 (2 H, d, $J = 4,13$ Hz), 0,67 (2 H, d, $J = 4,01$ Hz). 2 Utskiftbare protoner ikke sett. 4 protoner dekket av vanntopp. LCMS (Metode F): $R_T = 6,73$ min, $M+H^+ = 434$

Eksempel 194:9-brom-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 194

[0447] **43** (4,93 g, 16,0 mmol) ble tatt opp i 1,1-dimetoksy-N,N-dimetylmetanamin (25 ml, 0,18 mol) og 1,2-dimetoksyetan (66,5 ml, 0,640 mol). Den heterogene blandingen ble omrørt meget kraftig og oppvarmet ved 65°C i 1 time. LC/MS viste

fullstendig forbruk av utgangsmateriale ved slutten av denne perioden.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og anvendt i påfølgende omsetning uten ytterligere rensning. Råproduktet fra den foregående reaksjon (5,8 g, 16,0 mmol) ble suspendert i iseddik (53,2 ml) og isopropylhydrazinhydroklorid (4,36 g, 39,4 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 2 timer. Reaksjonskaret ble avkjølt til romtemperatur og løsningsmidlet ble fjernet *i vakuum*. Det resulterende residuet ble tørrlastet på silikagel og rensset ved ISCO kromatografi (120 g kolonne, 100% EtOAc). Totalt, 2,3 g (39% utbytte) av **194** ble isolert over de to trinnene. LC/MS (ESI+): m/z 376 (M+H, med halogenidisotop). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,34 (d, J= 8,6, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,36 (dd, J= 8,7, 2,0, 1H), 7,30 (d, J= 2,0, 1H), 5,85 (dt, J= 13,3, 6,6, 1H), 4,55 (d, J= 15,5, 4H), 1,48 (d, J= 6,6, 6H)

[0448] Alternativt, til en suspensjon av 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre 1-dimetylamino-meth-(Z)-ylideneamid (8,52 g, 23,5 mmol) i eddiksyre (50 ml) ble tilsatt isopropylhydrazin hydroklorid (3,37 g, 30,5 mmol) og reaksjonsblandingen oppvarmet ved 100°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og ble hellet over i vann (500 ml) som forårsaker at produktet felte ut som et gråhvitt, fast stoff. Produktet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann (~200 ml) og tørket *i vakuum* ved 45°C i 16 timer, hvilket gir **194** som et gråhvitt, faststoff (7,88 g, 86%). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) 8,43 (1H, d, J= 8,6 Hz), 7,97 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,86 (1H, sept, J= 6,6 Hz), 4,56-4,52 (4H, m), 1,48 (6H, d, J= 6,6 Hz). LCMS: R_T = 4,69 min, M+H⁺ = 374/376. ¹H NMR viste at produktet inneholdt ~5% 8-jod-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3 a-diaza-benzo[e]azulen.

[0449] Også alternativt:

Trinn 1: 4-brom-2-fluor-benzimidisyre-etyl ester-hydroklorid

[0450] En suspensjon av 4-brom-2-fluorbenzonitril (25,0 g, 125 mmol) i IMS (88 ml) ved 0-5°C ble behandlet dråpevis med acetylklorid (71 ml, 1 mol) ved en temperatur på under 10°C. Reaksjonskaret ble forsegle og blandingen omrørt ved romtemperatur i 18 timer før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble utgitt i dietyleter, hvilket gir 4-brom-2-fluor-benzimidisyre-etyl ester-hydroklorid som et hvitt, faststoff (20,3 g, 57%). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 7,93-7,88 (1 H, m), 7,85-7,76 (1 H, m), 7,72-7,64 (1 H, m), 4,60 (2 H, q, J = 7,02 Hz), 1,47-1,38 (3 H, m).

Trinn 2: 4-brom-2-fluor-benzamidin hydroklorid

[0451] En blanding av 4-brom-2-fluor-benzimidisyre-etylester-hydroklorid (20,3 g, 72 mmol) i IMS (250 ml) ved 0-5°C ble mettet med NH₃ (gass) og kolben forseglet før oppvarming til romtemperatur og omrøring i 18 timer. Løsningsmiddel ble fjernet *i vakuum* og residuet utgnidd i dietyleter, hvilket gir 4-brom-2-fluor-benzamidin hydroklorid som et hvitt, faststoff (18,1 g, 100%). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d.): 9,26 (4 H, s), 7,92-7,87 (1 H, m), 7,71-7,62 (2 H, m).

Trinn 3: 1-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon

[0452] Til en løsning av 1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol (33 g, 300 mmol) i THF ved -10°C ble tilsatt n-butyllitium (145 ml, 2,5M, 360 mmol) dråpevis over 45 min og blandingen ble deretter omrørt ved 0°C i 30 min. DMA (35 ml) ble tilsatt, blandingen oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 1 time. Den resulterende suspensjon ble behandlet med mettet vandig ammoniumklorid (300 ml). Den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc og de kombinerte organiske ekstrakter tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 1-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon som a blek oransje olje (40,1 g, 87%). ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 7,93 (1 H, s), 5,58-5,46 (1 H, m), 2,72 (3 H, d, J = 0,78 Hz), 1,49 (6 H, dd, J = 6,61, 0,78 Hz).

Trinn 4: 2-brom-1-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon

[0453] Til en løsning av 1-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon (10 g, 65,3 mmol) i eddiksyre (1 ml) og THF (100 ml) ble tilsatt en løsning av PTT (fenytrimetylammonium tribromid, 24,5 g, 65,3 mmol) i THF (100 ml) over 20 min. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 75°C før avkjøling til romtemperatur. Den resulterende blandingen ble konsentrert *i vakuum* og produktene fordelt mellom EtOAc og mettet vandig natriumbikarbonat-løsning. Den organiske fasen ble separert, tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir en rest som ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 20% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir 2-brom-1-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon som en olje (5,4 g, 36 %). ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 7,98 (1 H, s), 5,53-5,42 (1 H, m), 4,69 (2 H, s), 1,52 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Trinn 5: 5-[2-(4-brom-2-fluor-fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol

[0454] Til en raskt omrørt blanding av 4-brom-2-fluor-benzamidin hydroklorid (9,84 g, 38,8 mmol), kalium hydrogenkarbonat (15,6 g, 154,8 mmol), THF (98 ml) og vann (16 ml) ved tilbakeløp ble tilsatt en løsning av 2-brom-1-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon (9,0 g, 38,8 mmol) i THF (19 ml) over 15 min. Den resulterende blandingen ble

omrørt i 18 timer ved tilbakeløp før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble behandlet med vann og det faste stoffet dannet oppsamlet ved filtrering, vasket (vann, deretter 1:1 dietyleter:cykloheksan deretter dietyleter), hvilket gir 5-[2-(4-brom-2-fluor-fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol som et brunt, faststoff (10,1 g, 74%). ^1H NMR δ (ppm)(CDCl_3): 8,21-8,14 (1 H, m), 7,90 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,47-7,38 (2 H, m), 7,26 (1 H, s), 5,91 (1 H, br, s), 1,59 (6 H, d, $J = 6,63$ Hz).

[0455] En løsning av 5-[2-(4-brom-2-fluor-fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol (10,0 g, 28,6 mmol) i DMF (100 ml) ble behandlet med etylenkarbonat (5,3 g, 60,1 mmol) og cesiumkarbonat (13,9 g, 42,5 mmol) og deretter oppvarmet ved 100°C i 72 timer. Ytterligere cesiumkarbonat (9,0 g, 27,5 mmol) og vann (0,5 ml) ble tilsatt og oppvarmning fortsatt i 24 timer før konsentrering av reaksjonsblandingen *i vakuum*. Det resulterende residuet ble fordelt mellom DCM og vann, den organiske fasen ble isolert, vasket med vann deretter saltvann, tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , 1% MeOH i DCM), hvilket gir **194** som et gråhvitt, faststoff (5,78 g, 58%). ^1H NMR δ (ppm)(CDCl_3): 8,04 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,50-7,38 (3 H, m), 5,93-5,84 (1 H, m), 4,07-4,02 (2 H, m), 3,93-3,88 (2 H, m), 1,53-1,46 (6 H, m)

Eksempel 195:1-(4-(2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol 195

[0456] Ved å følge metoden i Eksempel 182 ble 9-brom-2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin koblet med 2-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol, hvilket gir **195**. Utbytte 22%. MS(ESI+): 447,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,34 (d, $J = 8,4$, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,4$, 1,7, 1H), 7,25 (d, $J = 1,7$, 1H), 7,00 (d, $J = 0,6$, 1H), 5,68 - 5,57 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,48 (s, 4H), 4,03 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,42 (d, $J = 6,7$, 6H), 1,09 (s, 6H).

Eksempel 196:2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamid 196

[0457] En lignende prosedyre som den beskrevet for fremstilling av **215** ble anvendt for fremstilling av **196** som et hvitt, krystallinsk faststoff i 72% totalt utbytte fra 9-brom-2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin. LS/MS (ESI+): m/z 461 ($M+H$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (s,

1H), 8,36 (d, $J = 8,4$, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,4$, 1,8, 1H), 7,35 (d, $J = 1,7$, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,82 (dt, $J = 13,3$, 6,6, 1H), 4,52 (s, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,74 (s, 6H), 1,47 (d, $J = 6,6$, 6H)

Eksempel 197: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N,N-dimetyletansulfonamid 197

[0458] Ved å følge metoden i **152** ble **65** omsatt med N,N-dimethylethanesulfonamid, hvilket gir **197** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR δ (ppm)(CDCl_3): 8,44 (1 H, d, $J = 8,28$ Hz), 7,84 (1 H, d, $J = 0,67$ Hz), 7,61 (1 H, s), 7,05 (1 H, dd, $J = 8,32$, 1,83 Hz), 6,95 (1 H, d, $J = 1,78$ Hz), 6,00-5,90 (1 H, m), 4,48-4,39 (4 H, m), 3,80-3,72 (2 H, m), 3,72-3,64 (1 H, m), 3,27-3,19 (2 H, m), 3,02-2,89 (4 H, m), 2,87 (6 H, s), 1,56 (6 H, d, $J = 6,63$ Hz). LCMS (Metode F): $R_T = 6,35$ min, $M+H^+ = 486$

Eksempel 198: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid 198

[0459] Ved å følge metoden i **143** ble **65** omsatt med 2-klor-N,N-dimetylacetamid, råproduktet underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 6% MeOH i DCM), hvilket gir **198** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR δ (ppm)(CDCl_3): 8,44 (1 H, d, $J = 8,28$ Hz), 7,84 (1 H, d, $J = 0,71$ Hz), 7,60 (1 H, s), 7,10 (1 H, dd, $J = 8,33$, 1,81 Hz), 6,97 (1 H, d, $J = 1,72$ Hz), 6,01-5,91 (1 H, m), 4,48-4,39 (4 H, m), 3,99-3,90 (2 H, m), 3,86-3,77 (1 H, m), 3,46-3,38 (4 H, m), 3,00 (3 H, s), 2,93 (3 H, s), 1,56 (6 H, d, $J = 6,63$ Hz). LCMS (Metode F): $R_T = 5,87$ min, $M+H^+ = 436$.

Eksempel 199: 9-(4,4-dimetyl-4,5-dihydrooksazol-2-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 199

[0460] 2-amino-2-metyl-1-propanol (0,20 g, 2,3 mmol) ble oppløst i THF (2,2 ml) og NaH (60% i mineralolje, 0,0942 g) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble omrørt i 1 time ved RT. Til denne blandingen ble tilsatt metyl 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat **184** (0,40 g, 1,1 mmol) i THF/DMF (1:1, 10 ml). Hele reaksjonsblanding ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Reaksjonen ble stanset med vann og fortynnet med EtOAc. Blanding ble ekstrahert, tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert. Blanding ble oppløst i DCM (10 ml, 200 mmol) og avkjølt til 0°C og behandlet dråpevis med tionylklorid (0,314 ml, 4,30 mmol). Etter tilsetningen ble reaksjonsblanding oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 3 timer. Blanding ble konsentrert i *vakuum* og renses ved omvendt fase HPLC

for å gi **199** (209 mg, 48% utbytte). LC/MS (ESI+): m/z 393 ($M+H$). 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (d, J = 8,4, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, J = 3,5, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 1,6, 1H), 7,45 (d, J = 1,6, 1H), 5,85 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,55 (dd, J = 10,6, 6,4, 4H), 4,12 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H), 1,30 (s, 6H)

Eksempel 200: N-isopropyl-2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)acetamid 200

[0461] Ved å følge metoden i **143** ble **65** omsatt med 2-klor-N-isopropyl acetamid. Råproduktet ble underkastet omvendt fase HPLC (Gemini C_{18} kolonne gradient 0 til 70% MeOH i H_2O + 0,1% HCO_2H), hvilket gir **200** som et hvitt, fast stoff. 1H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,46 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,05 (1 H, dd, J = 8,32, 1,82 Hz), 6,94-6,92 (1 H, m), 6,00-5,90 (1 H, m), 4,49-4,40 (4 H, m), 4,12-4,02 (1 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 7,51 Hz), 3,82-3,71 (1 H, m), 3,41 (2 H, t, J = 7,23 Hz), 3,23 (2 H, s), 1,56 (6 H, d, J = 6,63 Hz), 1,16 (6 H, d, J = 6,57 Hz). 1 Utskiftbare protoner ikke sett. LCMS (Metode F): R_T = 6,8 min, $M+H^+$ = 450

Eksempel 201: 2-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-etanol 201

[0462] Ved å følge metoden i **142** ble **63** omsatt med 2-(2-brom-etoksy)-tetrahydropyran, råproduktet underkastet omvendt fase HPLC (Gemini C_{18} kolonne, gradient 10 til 90% MeOH i vann + 0,1% HCO_2H), hvilket gir **201** som et hvitt, fast stoff. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,41 (s, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 8,16 (s, 1 H); 7,80 (td, J = 8,75, 5,92 Hz, 1 H); 7,62 (ddd, J = 10,34, 9,02, 2,81 Hz, 1 H); 7,37-7,31 (m, 1 H); 7,28 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 6,95 (d, J = 1,73 Hz, 1 H); 6,89 (dd, J = 8,25, 1,81 Hz, 1 H); 4,22 (t, J = 5,03 Hz, 2 H); 3,69 (t, J = 7,37 Hz, 2 H); 3,60 (dt, J = 15,08, 7,40 Hz, 1 H); 3,39 (t, J = 6,62 Hz, 1 H); 3,23 (t, J = 7,74 Hz, 2 H); 3,14 (s, 2 H); 3,05 (t, J = 5,14 Hz, 2 H); 2,61 (t, J = 5,95 Hz, 2 H). LCMS (Metode F): R_T = 7,11 min, $M+H^+$ = 465

Eksempel 202: 1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol 202

[0463] Til et mikrobølgedisinglass inneholdende **194** (402 mg, 1,07 mmol) ble tilsatt kaliumacetat (316 mg, 3,22 mmol) og DMSO (8 ml, 100 mmol). Reaksjonsblandingen ble spylt grundig med nitrogen og bispinacolesterboronat (310 mg, 3,22 mmol) ble tilsatt fulgt av [1,1'-bis-(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II),

kompleks med DCM (1:1) (87,7 mg, 0,107 mmol) og medisinglasset forseglet. Medisinglasset ble oppvarmet i et oljebad i 24 timer. Fullstendig omdannelse ble fulgt med LCMS. Blandingen ble filtrert gjennom Celite® med 8/2 DCM/metanol og konsentrert *i vakuum*. Flashet 0 til 5% metanol/DCM. Konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (117 mg, 26% utbytte).

[0464] 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (113 mg, 0,268 mmol), **54** (88,14 mg, 0,40 mmol), 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenepalladium(II)klorid (21,90 mg, 0,027 mmol), 1,2-dimetoksyetan (3,0 ml, 29 mmol) og 1 M cesiumkarbonat i vann (0,54 ml, 0,5 mmol) ble blandet i et mikrobølgemedisinglass og mikrobølgebehandlet ved 140°C i 15 min. Fullstendig reaksjon ble fulgt med LCMS. Blandingen ble filtrert gjennom et papirfilter etterfulgt av en silikaplogg. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og renset ved HPLC, hvilket gir **202** (13,7 mg, 12% utbytte).

[0465] Alternativt, til en blanding av **224** (300 mg, 0,75 mmol) og Cs₂CO₃ (733 mg, 2,25 mmol) i DMF (15 ml) under nitrogen ble tilsatt 2,2-dimetyl-oxiran (2 ml, 22,4 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80°C i 8 timer og avkjølt til romtemperatur. Den resulterende blandingen ble hellet over i vann og ekstrahert med EtOAc. Organiske faser ble tørket over natriumsulfat og renset ved pre-TLC (DCM/ MeOH = 10: 1), hvilket gir **202** som et hvitt, faststoff (75,3 mg, utbytte: 23 %). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ8,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (s 1H), 7,53 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,94-5,88 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,54-4,50 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,09 (s, 6H). MS: (ESI, *m/z*) = 434 [M+H]⁺

Eksempel 203:3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on 203

[0466] 10-brom-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin **187** (0,057 g, 0,15 mmol), 2-fluorpyridin-3-ylboronsyre (0,026 g, 0,183 mmol), kaliumacetat (0,059 g, 0,609 mmol) og Pd(PPh₃)₄ (8,8 mg, 0,007 mmol), DMF (6 ml) og vann (0,6 ml) ble blandet. Nitrogen ble boblet gjennom reaksjonsblandingen i 5 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt og oppvarmet ved 105°C i 24 timer før avkjøling, fortynning med EtOAc og filtering gjennom et sjikt av celite®. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og fortynnet med EtOAc. Løsningen ble vasket sekvensielt med vann og saltvann, før tørking over MgSO₄ og konsentrering under redusert trykk. Det rå materialet ble oppløst i DMF og renset ved omvendt fase HPLC for

å gi 10-(2-fluorpyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (47 mg, 80%). MS (ESI(+)): m/z 391,1 (M+H)

[0467] Til en løsning av 10-(2-fluorpyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (0,047 g, 0,12 mmol) i DME (2 ml) ble tilsatt 10% vandig HCl (2 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt og oppvarmet ved 80°C i 18 timer før avkjøling og konsentrering under redusert trykk. Det rå materialet ble oppløst i DMF og rensert ved omvendt fase HPLC for å gi **203** (25 mg, 55%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,3, 1H), 7,92 (d, J = 6,7, 2H), 7,67 (ddd, J = 9,0, 7,7, 2,2, 2H), 7,38 (d, J = 4,8, 1H), 7,07 (d, J = 8,6, 1H), 6,31 (t, J = 6,7, 1H), 5,81 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,54 (q, J = 5,8, 4H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 389,1 (M+H)

Eksempel 204: 9-(1-(2-(3-fluorazetidin-1-yl)etylsulfonyl)azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 204

[0468] **65** (200 mg, 0,517 mmol) ble omrørt i DCM (2 ml) med TEA (145 µL, 1,04 mmol) i 1 time før tilsetning av 2-kloretansulfonylklorid (84 mg, 0,52 mmol). Etter omrøring i 1 time ble ytterligere TEA (73 µL, 0,52 mmol) tilsatt og blandingen omrørt i 18 timer før fortynning med DCM og vasking med vann fulgt av saltvann. Den resulterende løsningen ble konsentrert *i vakuum*, hvilket gir en brun olje som ble anvendt i de påfølgende trinn uten rensning. En porsjon av den brune oljen (81 mg, 0,18 mmol) ble omrørt i 3 ml IMS ved RT med 3-fluor-azetidin hydroklorid (22 mg, 0,22 mmol) og TEA (56 µL, 0,4 mmol) i 18 timer før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i DCM og løsningen vasket med vann deretter saltvann, tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Den resulterende lett brune oljen ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 2% MeOH i DCM), hvilket gir **204** som et hvitt, faststoff (37 mg, 40%). ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8,49 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 0,64 Hz), 7,62 (1 H, s), 7,12 (1 H, dd, J = 8,34, 1,88 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 1,83 Hz), 5,99-5,91 (1 H, m), 5,19-5,13 (0,5 H, m), 5,05-4,99 (0,5 H, m), 4,49-4,46 (2 H, m), 4,45-4,41 (2 H, m), 4,26 (2 H, t, J = 8,24 Hz), 4,06 (2 H, t, J = 7,28 Hz), 3,80-3,63 (3 H, m), 3,27-3,22 (1 H, m), 3,21-3,16 (1 H, m), 3,06-3,00 (2 H, m), 2,97-2,90 (2 H, m), 1,60-1,54 (6 H, m). LCMS: R_t = 2,94 min, M+H⁺ = 516

Eksempel 205: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-2-metylpropanamid 205

[0469] En suspensjon av **65** (0,23 g, 0,6 mmol) i vann (2,5 ml) ble behandlet med natriumcyanid (49,5 mg, 0,6 mmol) fulgt av aceton (60 mg, 0,91 mmol) i vann (0,25 ml) og blandingen omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Blandingen ble ekstrahert fire ganger med DCM og de kombinerte ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2-{3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oks-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-yl}-2-metyl-propionitril (0,19 g, 76%). LCMS: RT = 3,76 min, $\text{M}+\text{H}^+ = 418$.

[0470] 2-{3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oks-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-yl}-2-metyl-propionitril (0,17 g, 0,41 mmol) ble oppløst i kons. H_2SO_4 (2 ml) og blandingen fikk stå ved RT i 3,25 timer før tilsetning til is. Den resulterende løsningen ble gjort basisk med Na_2CO_3 , ytterligere vann tilsatt og blandingen ekstrahert med 10% MeOH i DCM. De kombinerte ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 10% MeOH i DCM), hvilket gir **205** som et hvitt, faststoff (97 mg, 54%). ^1H NMR δ (ppm)(CDCl_3): 8,46 (1 H, d, $J = 8,29$ Hz), 7,84 (1 H, s), 7,61 (1 H, s), 7,13 (1 H, s), 7,08 (1 H, d, $J = 8,39$ Hz), 6,95 (1 H, s), 6,01-5,91 (1 H, m), 5,27 (1 H, s), 4,50-4,40 (4 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,33 (2 H, s), 1,56 (6 H, d, $J = 6,63$ Hz), 1,23 (6 H, s). LCMS: $R_T = 2,53$ min, $\text{M}+\text{H}^+ = 436$

Eksempel 206: 2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol
206

[0471] Ved å følge metoden i **184** ble 9-brom-2-jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin og 1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol omsatt, hvilket gir 9-brom-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (0,109 g, 10%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (t, $J = 21,9$, 1H), 8,11 (t, $J = 7,9$, 2H), 7,51 - 7,35 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 2,0$, 1H), 5,88 (q, $J = 8,8$, 2H), 4,76 - 4,29 (m, 4H). MS (ESI(+)): m/z 413,9 ($\text{M}+\text{H}$).

[0472] Ved å følge metoden i **182** ble 9-brom-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin og 1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol omsatt, hvilket gir **206** (0,056 g, 48%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,33 (d, $J = 8,4$, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 11,7$, 2H), 7,95 (d, $J = 8,9$, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,4$, 1,7, 1H), 7,28 (d, $J =$

1,7, 1H), 5,91 (q, $J = 8,8$, 2H), 4,91 (t, $J = 5,3$, 1H), 4,54 (dd, $J = 10,8$, 5,6, 4H), 4,16 (t, $J = 5,6$, 2H), 3,87 - 3,69 (m, 2H). MS (ESI(+)): m/z 446,1 (M+H)

Eksempel 207: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo-[1,2-d] [1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol 207

[0473] Pd(PPh₃)₄ (84,0 mg 0,0727 mmol) ble tilsatt til slutt til en avgasset løsning av **194** (272 mg, 0,727 mmol) og regioisomerer **53a** og **53b** (600 mg, 1 mmol) i acetonitril (5 ml, 100 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet med CEM mikrobølge ved 140°C i 30 min med fullstendig omdannelse basert på LCMS. Blandingen ble konsentrert i *vakuum* og flash renset 0 til 100% metanol/DCM. Produktrørene ble konsentrert i *vakuum*, hvilket gir 270 mg av regioisomerer 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin og 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin. Disse ikke-sepparable forbindelser ble oppløst i 4 N HCl i dioksan (10 ml) og løsningen omrørt i 30 min ved RT. Fullstendig avbeskyttelse ble bekreftet ved LCMS, hvilket gir den endelige forbindelser som ble renset ved SFC for å separere regioisomerene **207** (159,8 mg, 54% utbytte, M+1 406,1)

[0474] Alternativt, til en blanding av **224** (300 mg, 0,75 mmol) og Cs₂CO₃ (733 mg, 2,25 mmol) i DMF (15 ml) under nitrogen ble tilsatt 2-(2-brom-etoksy)-tetrahydropyran (0,68 ml, 4,52 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80°C i 5 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og den resulterende blandingen ble hellet over i vann og ekstrahert med EtOAc. De organiske faser ble tørket over natriumsulfat og renset ved pre-TLC (DCM/ MeOH= 10: 1), hvilket gir 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin som en gul olje (250 mg, utbytte: 68 %). LCMS: (ESI, m/z) = 490 [M+H]⁺

[0475] Til en løsning av 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)-etyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (250 mg, 0,51 mmol) i EtOH (15 ml) ble tilsatt en løsning av hydrogenklorid i dioksan (1,28 ml, 5,1 mmol). Blandingen ble tilbakeløpskokt i 2 timer, avkjølt til romtemperatur og konsentrert. Det resulterende utfelte stoff ble vasket med EtOAc, hvilket gir **207** som et gult, faststoff (115,2 mg, utbytte 56 %). ¹H NMR (Metan-*d*₄, 400 MHz) : δ 9,12 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 5,85 - 5,78 (m, 1H), 4,71 - 4,63 (m,

4H), 4,41 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). MS: (ESI, m/z) = 406 $[M+H]^+$

Eksempel 208: 2-(5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo-[1,2-d] [1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol 208

[0476] $Pd(PPh_3)_4$ (84,0 mg 0,0727 mmol) ble tilsatt til slutt til en avgasset løsning av **194** (272 mg, 0,727 mmol) og regioisomerer **53a** og **53b** (600 mg, 1 mmol) i acetonitril (5 ml, 100 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved CEM mikrobølge ved 140°C i 30 min med fullstendig omdannelse basert på LCMS. Blandingen ble konsentrert i *vakuum* og flash renses 0 til 100% metanol/DCM. Produktene ble konsentrert i *vakuum*, hvilket gir 270 mg av regioisomerer 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin og 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin. Disse ikke-sepparerbare forbindelser ble oppløst i 4 N HCl i dioksan (10 ml) og løsningen omrørt i 30 min ved RT. Fullstendig avbeskyttelse ble bekreftet ved LCMS, hvilket gir de endelige forbindelser som ble renses ved SFC for å separere regioisomene **208** (27 mg, 9% utbytte, $M+1$ 406,1)

Eksempel 209: 2-(1-(2-morfolinoetyl)-1H-imidazol-2-yl)-10-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 209

[0477] **35** ble alkylert med 4-(2-kloretyl)morfolin, hvilket gir 9-brom-2-[1-(2-morfolinoetyl)-1H-imidazol-2-yl]-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (utbytte 51%. MS: 444,2) som ble koblet under Suzuki palladiumkoblinger-betingelser med tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetra-metyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-karboksylat, hvilket gir **209**. Utbytte 24%. MS: 432,1. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,95 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 2,3$, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,4, 2,3$, 1H), 7,21 (d, $J = 1,0$, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$, 1H), 6,89 (d, $J = 1,0$, 1H), 4,72 (t, $J = 7,1$, 2H), 4,50 (q, $J = 5,6$, 4H), 3,48 - 3,40 (m, 4H), 2,73 (t, $J = 7,1$, 2H), 2,46 - 2,36 (m, 4H)

Eksempel 210: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-morfolinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin 210

[0478] Tilsvarende som beskrevet ved generelt Prosedyre C, ble **48** omsatt med 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)morfolin. Rensning av den rå reaksjonsblandingen ved omvnedt fase HPLC ga **210**. LCMS: 489,2

Eksempel 211:2-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol211

[0479] Til et mikrobølgemedisinglass ble tilsatt 5-(8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylamin (0,180 g, 0,000462 mol) og kaliumkarbonat (0,1917 g, 0,001387 mol) i acetonitril (2,0 ml, 0,038 mol) og vann (2,0 ml, 0,11 mol). Reaksjonen ble grundig avgasset og spylt med N₂ i 5 min. Pd(PPh₃)₄ (0,05344 g, 0,00004624 mol) og eddiksyre 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-etylester (0,1554 g, 0,0005549 mol) ble tilsatt og medisinglasset forseglet umiddelbart. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 140°C i 20 min i mikrobølgeovn. Blandingen ble fortynnet med DCM og filtrert gjennom Celite®. Mettet NH₄Cl ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert 3 ganger med DCM. De organiske faser ble kombinert, tørket med MgSO₄ og konsentrert. Råproduktet ble rensed ved omvendt-fase HPLC, hvilket gir **211** (34,6 mg) som et fargeløst, fast stoff. MS(ESI+) 421,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, J = 8,4, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,27 (d, J = 1,7, 1H), 5,84 - 5,69 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,93 (t, J = 5,3, 1H), 4,50 (s, 4H), 4,16 (t, J = 5,6, 2H), 3,77 (q, J = 5,6, 2H), 1,42 (d, J = 6,6, 6H)

Eksempel 212:2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N-metylacetamid 212

[0480] En løsning av **65** (70 mg, 0,2 mmol) i NMP (2 ml) ble behandlet med natriumfosfat tribasisk (85 mg, 0,6 mmol) deretter N-metyl-2-klor acetamid (24 mg, 0,22 mmol) i NMP (0,2 ml) og blandingen omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Blandingen ble lastet på en Isolute® SCX-2 patron under eluering med MeOH deretter 2M NH₃ i MeOH. Passende fraksjoner ble kombinert og konsentrert *i vakuum*, det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 10% MeOH i DCM), hvilket gir **212** (24 mg, 29%). ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8,50 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,68 (1 H, s), 7,22 (1 H, s), 7,10 (1 H, dd, J = 8,33, 1,81 Hz), 6,99-6,96 (1 H, m), 6,03-5,94 (1 H, m), 4,53-4,49 (2 H, m), 4,48-4,44 (2 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 7,77 Hz), 3,81 (1 H, t, J = 7,74 Hz), 3,54 (2 H, t, J = 7,43 Hz), 3,35 (2 H, s), 2,86 (3 H, d, J = 4,93 Hz), 1,60 (6 H, d, J = 6,63 Hz). LCMS: R_T = 2,53 min, M+H⁺ = 422

Eksempel 213: 1-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol 213

[0481] Til et mikrobølgedisingglass ble tilsatt 5-(8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylamin (0,180 g, 0,000462 mol) og kaliumacetat (0,1362 g, 0,001387 mol) i acetonitril (2,0 ml, 0,038 mol) og vann (2,0 ml, 0,11 mol). Reaksjonen ble grundig avgasset og spylt med N₂ i 5 min. Pd(PPh₃)₄ (0,05344 g, 0,00004624 mol) og 2-metyl-1-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propan-2-ol (0,1477 g, 0,0005549 mol) ble tilsatt og medisinglasset forseglest umiddelbart. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 140°C i 20 min i mikrobølgeovn. Blandingen ble fortynnet med DCM og filtrert gjennom Celite®. Mettet NH₄Cl ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert 3 ganger med DCM. De organiske faser ble kombinert, tørket med MgSO₄ og konsentrert. Råproduktet ble rensert ved ovenendt-fase HPLC, hvilket gir **213** (68,2 mg) som et fargeløst, fast stoff. MS(ESI+) 449,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 1,7, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,7, 1H), 5,82 - 5,68 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,50 (br, 4H), 4,04 (s, 2H), 1,42 (d, *J* = 6,6, 6H), 1,09 (s, 6H)

Eksempel 214: 1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol 214

[0482] **36** (157 mg, 0,421 mmol), 2-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol (139,9 mg, 0,5258 mmol) og Pd(PPh₃)₄ (68,05 mg, 0,05889 mmol) oppløst i acetonitril (2,66 ml, 50,9 mmol) og med oppløst 2,00 M kaliumkarbonat i vann (0,421 ml). Reaksjonsblandingen ble avgasset. Reaksjonen ble mikrobølgebehandlet ved 150 watt, 140°C i 10 min. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, ekstrahert med EtOAc, hvilket gir råprodukt rensert ved rHPLC, hvilket gir **214**. MS: (ESI+) = 433,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,66 (dt, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,50 (s, 4H), 4,03 (s, 2H), 1,46 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,09 (s, 6H)

Eksempel 215: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamid 215

[0483] Samme prosedyre som i **182** ble anvendt for **194** og 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propanamid. Dette ga mellomproduktet ester, metyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat (pluss de tilsvarende syrer) i 62% utbytte. LS/MS (ESI+): m/z 388 (M+H)

[0484] Denne blandingen inneholdende esteren og tilsvarende syre (100 mg, 0,22 mmol) ble behandlet med 1 M of litiumhydroksid i vann (2 ml) og metanol (0,37 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Blandingen ble surgjort med 10% vandig sitronsyre til pH = 5 og ekstrahert med EtOAc to ganger. De kombinerte organiske faser ble vasket med saltvann, tørket og konsentrert. Den resulterende karboksylsyre ble anvendt som sådann uten ytterligere rensetrinn. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 8,39 (s, 0H), 8,37 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,45 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,36 (d, J = 1,7, 1H), 5,90 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,53 (q, J = 6,0, 4H), 1,72 (d, J = 42,8, 6H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

[0485] Karboksylsyreproduktet fra den foregående transformasjon (100 mg, 0,22 mmol) ble oppløst i DMF (1 ml) og behandlet sekvensielt med N,N-diisopropyletylamin (0,3 ml, 2,0 mmol), ammoniumklorid (50 mg, 0,9 mmol) og N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium heksafluorofosfat (200 mg, 0,6 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Mettet natriumbikarbonat ble tilsatt og blandingen ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske faser ble tørket over natriumsulfat og konsentrert. Blandingen ble renset ved rp-HPLC for å gi 53 mg (54% utbytte) of **215**. LC/MS (ESI+): m/z 447 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 8,39 (s, 0H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,35 (t, J = 7,2, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,90 (hept, J = 6,6, 1H), 4,53 (q, J = 5,9, 4H), 1,74 (s, 6H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H)

Eksempel 216: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropansyre 216

[0486] **194** og etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-propanoat ble omsatt under Suzuki palladiumbetingelser (Pd(dppf)Cl₂, Cs₂CO₃), hvilket gir etyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat. LC/MS (ESI+): m/z 476 (M+H)

[0487] Etyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-

dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]ox-azepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat ble behandlet med litiumhydroksid i vann, hvilket gir **216**. LC/MS (ESI+): m/z 448 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,4, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,45 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,36 (d, J = 1,7, 1H), 5,90 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,53 (q, J = 6,0, 4H), 1,77 (s, 6H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H)

Eksempel 217: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 217

[0488] Ved å følge samme prosedyre som i **182** ga **194** og 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol **217** i 78% utbytte. LS/MS (ESI+): m/z 362 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,02 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,4, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,54 - 7,38 (m, 1H), 7,30 (t, J = 12,5, 1H), 5,91 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,57 - 4,46 (m, 4H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H)

Eksempel 218: 3-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on 218

Trinn 1:

[0489] Ved å følge metoden i **187** ble 10-brom-2-jod-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oksazepin og trifluoretyl-triazol (1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol) omsatt. Den urensede blandingen ble rensed ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med EtOAc før konsentrering under redusert trykk, oppløsning av i DMF og rensning av ved omvendt fase HPLC for å gi 10-brom-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (0,027 g, 2%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,48 (d, J = 2,6, 1H), 8,10 (d, J = 5,5, 2H), 7,49 (dd, J = 8,7, 2,6, 1H), 7,04 (t, J = 7,5, 1H), 5,86 (q, J = 8,8, 2H), 4,54 (dt, J = 7,4, 3,7, 4H). MS (ESI(+)): m/z 413,9 (M+H)

Trinn 2:

[0490] Ved å følge metoden i **203** ble 10-brom-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin omsatt med 2-fluorpyridin-3-ylboronsyre, hvilket gir 10-(2-fluorpyridin-3-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-di-hydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (0,108 g, 55%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (t, J = 2,0, 1H), 8,57 - 7,83 (m, 4H), 7,80 - 7,39 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,5, 1H), 5,88 (q, J = 8,8, 2H), 4,79 - 4,38 (m, 4H). MS (ESI(+)): m/z 431,1 (M+H), som ble hydrolysert med HCl, hvilket gir **218** (0,072 g, 72%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,3, 1H), 8,09 (d, J = 2,8,

2H), 7,69 (ddd, $J = 8,9, 7,7, 2,2, 2\text{H}$), 7,36 (t, $J = 23,8, 1\text{H}$), 7,08 (d, $J = 8,6, 1\text{H}$), 6,30 (t, $J = 6,7, 1\text{H}$), 5,91 (q, $J = 8,8, 2\text{H}$), 4,56 (dd, $J = 13,5, 5,5, 4\text{H}$). MS (ESI(+)): m/z 429,1 (M+H)

Eksempel 219: 5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin-9-yl)pyridin-2-amin 219

[0491] Ved å følge samme prosedyre som i **182** ga **194** og 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyridin-2-amin **219** i 62% utbytte. LS/MS (ESI+): m/z 388 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (d, $J = 8,4, 1\text{H}$), 8,33 (d, $J = 2,4, 1\text{H}$), 7,93 (d, $J = 6,5, 2\text{H}$), 7,77 (dd, $J = 8,7, 2,5, 1\text{H}$), 7,41 (dd, $J = 8,5, 1,9, 1\text{H}$), 7,26 (d, $J = 1,8, 1\text{H}$), 6,53 (d, $J = 8,6, 1\text{H}$), 6,16 (s, 2H), 5,92 (dt, $J = 13,2, 6,6, 1\text{H}$), 4,60 - 4,44 (m, 4H), 1,50 (d, $J = 6,6, 6\text{H}$)

Eksempel 220: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol 220

[0492] 1-[2-(Tetrahydropyran-2-yloksy)-etyl]-4-tributylstannanyl-1H-imidazol (0,690 g, 0,00142 mol) ble satt til en løsning av **48** (0,293 g, 0,000755 mol) i acetonitril (4,5 ml, 0,086 mol). Blandingen ble grundig avgasset med nitrogen og $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0872 g, 0,0000755 mol) ble tilsatt. Medisinglasset ble forseglet og oppvarmet i mikrobølgeovn til 140°C i 30 min. DCM og vann ble tilsatt og blandingen filtrert gjennom Celite®. Den vandige fasen ble ekstrahert 3x med DCM. De organiske fasene ble kombinert, tørket med MgSO_4 og konsentrert.

[0493] Råproduktet ble gjenoppløst i DCM (8,0 ml, 0,12 mol). Hydrogenklorid (4N i dioksan, 0,47 ml, 0,00189 mol) ble tilsatt dråpevis og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonen ble konsentrert i *vakuum*. DCM og mettet natriumkarbonat ble tilsatt som forårsaker at produktet utfelles i den vandige fasen. Den vandige fasen ble filtrert og det faste stoffet ble rensert ved omvendt-fase HPLC, hvilket gir **220** (42 mg) som et fargeløst, fast stoff. MS(ESI+) 420,2

Eksempel 221: 2-(2-(9-(1-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N-metylacetamid 221

[0494] Ved å følge metoden i **214** ble 2-(2-(9-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N-metylacetamid og 2-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol omsatt under Suzuki

betingelser, hvilket gir **221**. MS: (ESI+) = 462,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,49 (s, 4H), 4,04 (s, 2H), 2,65 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,10 (s, 6H).

Eksempel 222: N,N-dietyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin 222

[0495] Et 5 ml mikrobølgemedisinglass ble fylt med **194** (347 mg, 0,928 mmol), **55** (340 mg, 1,16 mmol), 2 M kaliumkarbonat i vann (0,9 ml, 2 mmol) og acetonitril (1,52 g, 37,1 mmol) og 1,1-bis(difenylfosfino)ferrocenepalladium(II) klorid (45,4 mg, 0,056 mmol) ble tilsatt før lukking av medisinglasset. Reaksjonen ble plassert i mikrobølgeovn ved 140°C i 10 min. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc og vann og fordelt mellom fasene. Den organiske fasen ble vasket med saltvann og, tørket over natriumsulfat, konsentrert *i vakuum* og renset ved HPLC, hvilket gir **222** (140 mg, 33% utbytte, $M+1$ 461,6)

Eksempel 223: 5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin-9-yl)pyrimidin-2-amin 223

[0496] Ved å følge samme prosedyre som i **182** ga **194** og 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin **223** i 73% utbytte. LS/MS (ESI+): m/z 389 ($M+H$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,4, 1H), 7,93 (d, J = 9,7, 2H), 7,46 (dd, J = 8,5, 1,9, 1H), 7,35 (d, J = 1,8, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,91 (hept, J = 6,4, 1H), 4,61 - 4,44 (m, 4H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H)

Eksempel 224: 9-(1H-imidazol-5-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 224

[0497] Til en løsning av **242** (120 mg, 0,27 mmol) i dioksan (4 ml) ble tilsatt en løsning av hydroklorid i dioksan (0,34 ml, 1,35 mmol). Det hele ble oppvarmet ved 60°C i 2 timer, avkjølt til romtemperatur og konsentrert. Til blandingen ble tilsatt mettet natriumbikarbonat og blandingen ekstrahert med EtOAc. Organisk fase ble tørket over natriumsulfat og det konsentrert residuet renset ved pre-TLC (DCM / MeOH = 8: 1), hvilket gir **224** som et gult, faststoff (36 mg, utbytte: 37 %). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 12,29 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,94 - 5,88 (m, 1H), 4,53 (br s, 4H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 6H). MS: (ESI, m/z) = 362 [$M+H$] $^+$

Eksempel 225: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 225

[0498] Ved å følge metoden i **152** ble **66** omsatt med vinylsulfon, hvilket gir **225** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 8,27 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,86-7,84 (2 H, m), 7,00 (1 H, dd, J = 8,37, 1,76 Hz), 6,85 (1 H, d, J = 1,70 Hz), 5,88-5,78 (1H, m), 4,44 (4 H, q, J = 5,99 Hz), 3,26 (3 H, m), 3,00 (3 H, s), 2,95 (2 H, d, J = 11,00 Hz), 2,68 (2 H, t, J = 6,79 Hz), 2,02 (2 H, t, J = 11,39 Hz), 1,72 (2 H, d, J = 12,62 Hz), 1,57 (2 H, qd, J = 12,27, 3,58 Hz), 1,42 (6 H, d, J = 6,60 Hz). LCMS: R_T = 2,68 min, $M+H^+$ = 485

Eksempel 226: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid 226

[0499] Ved å følge metoden i **143** ble **66** omsatt med 2-brom acetamid, hvilket gir **226** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 8,27 (1 H, d, J = 8,27 Hz), 7,84 (2 H, d, J = 2,70 Hz), 7,15 (1 H, s), 7,06 (1 H, s), 7,01 (1 H, d, J = 8,43 Hz), 6,87 (1 H, s), 5,87-5,78 (1 H, m), 4,44 (4 H, d, J = 6,92 Hz), 2,90-2,78 (4 H, m), 2,15-2,06 (2 H, m), 1,68 (5 H, s), 1,42 (6 H, d, J = 6,59 Hz). LCMS (Metode F): R_T = 2,57 min, $M+H^+$ = 436

Eksempel 227: 2-hydroksy-1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on 227

[0500] En løsning av **66** (350 mg, 0,71 mmol), 2-hydroksyisosmørsyre (111 mg, 1,07 mmol), EDCI (327 mg, 1,7 mmol), HOBt (230 mg, 1,7 mmol) og DIPEA (0,36 ml, 2,13 mmol) ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer før tilsetning av mettet vandig natriumbikarbonat. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med DCM (2 x 30 ml), de kombinerte ekstrakter ble vasket med saltvann og deretter tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert i *vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 5% MeOH i DCM) deretter frysetørket, hvilket gir **227** som et hvitt, faststoff (141 mg, 43%). ^1H NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,31 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,82 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J = 8,38 Hz), 6,90 (1 H, s), 5,85-5,77 (1 H, m), 4,69 (2 H, d, J = 13,25 Hz), 4,48 (4 H, t, J = 7,99 Hz), 2,91-2,74 (4 H, m), 1,85 (2 H, d, J = 13,04 Hz), 1,63-1,49 (2 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,64 Hz), 1,37 (6 H, s). LCMS: R_T = 3,92 min, $M+H^+$ = 465

Eksempel 228: (2S)-2-hydroksy-1-(3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)propan-1-on 228

[0501] 48 ble omsatt under palladiumkatalyserte Suzuki betingelser med 3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester, hvilket gir 3-{4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3 a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-pyrazol-1-yl}-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester. MS(ESI+) 531,2. 3-{4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo-[e]azulen-8-yl]-pyrazol-1-yl}-azetidin-1-karboksytsyre-tert-butylester ble omsatt med syre, hvilket gir 8-(1-azetidin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen. MS(ESI+) 431,2.

[0502] 8-(1-Azetidin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-di-hydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen ble koblet med DIPEA, HATU og L-melkesyre, hvilket gir **228**. MS(ESI+) 503,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, J = 1,7, 1H), 8,37 (d, J = 8,4, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,32 (d, J = 1,7, 1H), 5,92 - 5,74 (m, 1H), 5,34-5,25 (m, 1H), 5,21 (t, J = 5,5, 1H), 4,84 - 4,66 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,52 (s, 4H), 4,40-4,31 (m, 1H), 4,26 - 4,09 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6, 6H), 1,22 (d, J = 6,7, 3H)

Eksempel 229: 2-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imid-azo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol 229

[0503] 5-(8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylamin ble omsatt med **53a**, hvilket gir **229** etter THP-fjerning med vandig HCl og rensning ved omvendt fase HPLC (49 mg). LCMS: 421,2

Eksempel 230: 2-(3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)etanol 230

[0504] Til en løsning av 8-(1-azetidin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen i DCM ble tilsatt (tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-acetaldehyd og eddiksyre fulgt av natrium triacetoksyborhydrid. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i ca. 5 timer og behandlet med 1N NaOH. DCM ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert 3 ganger med

DCM. De organiske fasene ble kombinert, tørket med MgSO_4 og konsentrert. Blandingen ble rensset ved flash kromatografi (0-10% MeOH i DCM), hvilket gir 8-(1-{1-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-etyl]-azetidin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen MS(ESI+) 589,3, som ble behandlet med syre, hvilket gir **230**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 8,4$, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,32 (d, $J = 1,6$, 1H), 5,90-5,78 (m, 1H), 4,97 (kin, $J = 6,9$, 1H), 4,52 (s, 4H), 4,47 (t, $J = 5,4$, 1H), 3,73 (t, $J = 7,6$, 2H), 3,47-3,37 (m, 4H), 2,58 (t, $J = 7,7$, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,6$, 6H)

Eksempel 231: 5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin 231

[0505] 5-(8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylamin ble hydrogenert i nærvær av 10% Pd on karbon, hvilket gir **231** etter omvendt fase HPLC. LCMS: 311,2.

Eksempel 232: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 232

[0506] En 25-ml rundbunnet kolbe ble fylt med 9-brom-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin **411** (1,0 g, 2,6 mmol), bispina-colato bisboronat (0,719 g, 2,83 mmol), kaliumacetat (0,76 g, 7,7 mmol) og [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) i kompleks med DCM (1:1) (0,21 g, 0,26 mmol) under en nitrogen-atmosfære. Blandingen ble fortynnet med dimetylsulfoksid (8,5 ml) og oppvarmet ved 85°C i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann og DCM. Fasene ble fordelt og den vandige fasen ble ekstrahert tre ganger med DCM. De organiske fasene ble kombinert, tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert. Residuet ble rensset ved flash kolonnekromatografi, hvilket gir **232** som et protio-dehalogenert biprodukt (66 mg, 7% utbytte). MS (ESI+) m/z 310,2 ($M+H^+$), beregnet. 310,4. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,41 (dd, $J = 8,0$, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,33 (dd, $J = 11,0$, 4,3 Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,83 (dt, $J = 13,0$, 6,6 Hz, 1H), 4,51 (q, $J = 5,6$ Hz, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H)

Eksempel 233: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f]-[1,4]oksazepin 233

[0507] En blanding av **22** (82,7 mg, 0,250 mmol), palladium på karbon 10% (0,1:0,9, palladium:karbon black, 83 mg) og TEA (0,104 ml, 0,750 mmol) i 5,0 ml etanol og 5,0

ml THF (5,0 ml, 62 mmol) ble hydrogenert ved 1 atm i 3 timer. Katalysatoren ble filtrert fra, filtratet konsentrert, residuet renses ved RP HPLC, acetonitrilgradient, hvilket gir **233**. Utbytte 32 mg (43%). MS(ESI⁺): 297,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,2, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,2, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 5,87 (dt, *J* = 13,0, 6,6, 1H), 4,60 (dd, *J* = 13,1, 5,5, 4H), 1,49 (d, *J* = 6,6, 6H).

Eksempel 234: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(4-metylpiperazin-1-yl)-5,6-di-hydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f] [1,4]oksazepin 234

[0508] En blanding av **22** (132 mg, 0,400 mmol), 1-metyl-piperazin (88,7 µL, 0,800 mmol), palladiumacetat (44,9 mg, 0,200 mmol), 2,8,9-tri-*i*-butyl-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabicyclo[3.3.3]um-decan (71,0 µL, 0,200 mmol) og natrium tert-butoksid (38,4 mg, 0,400 mmol) i 1,4-dioksan (8,0 ml) ble avgasset. Reaksjonen ble mikrobølgebehandlet ved 200 watt, 120°C i 30 min. Blandingen ble filtrert og filtratet konsentrert *i vakuum*. Residuet ble fordelt mellom vann og EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann og tørket over MgSO₄ og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble renses på 4 g silikakolonne ved anvendelse av 5-10% gradient av metanol inneholdende 1% ammoniakk i DCM, hvilket gir **234**. Utbytte 50 mg (30%). MS: 395,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,04 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,69 (dt, *J* = 13,3, 6,6, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 2H), 3,41 (s, 4H), 2,45 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,6, 6H).

Eksempel 235: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrimidin-5-yl)-5,6-di-hydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 235

[0509] **48** ble omsatt under palladiumkatalyserte Suzuki betingelser med 5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin, hvilket gir **235**. MS(ESI⁺) 388,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,24-9,20 (m, 3H), 8,54 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,4, 1,4, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,2, 1H), 5,96 - 5,71 (m, 1H), 4,57 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,6, 6H)

Eksempel 236: 9-(5-fluorpyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-di-hydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 236

[0510] **48** ble omsatt under palladiumkatalyserte Suzuki betingelser med 3-fluor-5-(4,4,5,5-tetra-metyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyridin, hvilket gir **236**. MS(ESI⁺) 405,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,3, 1,3, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,4, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H), 4,57 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,6, 6H)

Eksempel 237: 2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo-[1,2-d] [1,4]oksazepin-9-karbonitril 237

[0511] 5-(8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylamin ble omsatt med sinkcyanid, hvilket gir **237** etter omvendt fase HPLC. LCMS: 336

Eksempel 238: N-(5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d] [1,4]oksazepin-9-yl)pyridin-2-yl)acetamid 238

[0512] **48** ble omsatt under palladiumkatalyserte Suzuki betingelser med N-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-acetamid, hvilket gir **238**. MS(ESI+) 444,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,4, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4, 1,4, 1H), 7,43 (d, J = 1,4, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H), 4,55 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6, 6H)

(Referanse eksempel) 239: 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] [1,2,4]-triazolo[1,5-d][1,4]oksazepin 239

Trinn 1: Metyl-9-klor-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-2-karboksylat

[0513] Til metyl 1-(2-(2-brom-5-klorfenoksy)etyl)-1H-1,2,4-triazol-3-karboksylat i acetonitril (10,00 ml, 191,5 mmol) ble tilsatt cesiumkarbonat (0,9036 g, 2,773 mmol) i en mikrobølgekolbe med røremagnet. Blandingen ble avgasset ved bobling av nitrogen med sprøyte. Tetraetylammoniumklorid (0,2298 g, 1,387 mmol), palladiumacetat (0,1556 g, 0,6933 mmol) og kobber(I) jodid (0,02641 g, 0,1387 mmol;) ble tilsatt og karet forseglet med krympelukk. Kolben ble oppvarmet under omrøring til 165°C i 18 min i mikrobølgeovn. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, råproduktet ble filtrert gjennom Celite®, konsentrert og renses ved silikagel kromatografi, hvilket gir metyl-9-klor-5,6-dihydrobenzo[f]-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-2-karboksylat i 15% utbytte. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,05 (s, 3H). LRMS m/z Beregnet. for C₁₂H₁₀ClN₅O₃: 279,04107, funnet: 280,0 [M+1]

Trinn 2:

[0514] Metyl-9-klor-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-2-karboksylat (0,144 g, 0,515 mmol) ble oppløst i 3:2:1 THF:MeOH:H₂O (5,0 ml) og behandlet med 4 N vandig LiOH (0,644 ml). Blandingen ble omrørt i 30 min ved 25°C.

Reaksjonen ble stanset med 1 N vandig HCl (10 ml) og løsningen ble ekstrahert med EtOAc (3 × 20 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket med Na₂SO₄ og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 9-klor-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-2-karboksylysyre (89% utbytte).

Trinn 3:

[0515] Til 9-klor-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-2-karboksylysyre (0,137 g, 0,515 mmol) i DMF (1,20 ml, 15,4 mmol) ble tilsatt N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium heksafluorfosfat (0,587 g, 1,54 mmol) og 6-klor-1-hydroksybenzotriazol (0,262 g, 1,54 mmol). Blandingen ble omrørt kraftig og NH₄Cl (0,220 g, 4,12 mmol) ble tilsatt. Etter 10 min ble N,N-diisopropyletylamin (0,359 ml, 2,06 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Deretter ble reaksjonen konsentrert, tatt til tørrhet og vasket med vann. Råproduktet ble rensset med en silikagelplugg under eluering med DCM / MeOH og deretter ved omvendt fase HPLC, hvilket gir 9-klor-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]triazolo-[1,5-d][1,4]oksazepin-2-karboksamid (5,3% utbytte)

Trinn 4:

[0516] Til 9-klor -5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-2-karboksamid (0,0053 g, 0,020 mmol) i toluen (0,160 ml, 1,50 mmol) ble tilsatt 1,1-dimetoksy-N,N-dimetylmethanamin (0,0150 ml, 0,113 mmol) og blandingen ble oppvarmet i en forseglet kolbe til 102°C i 2 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og konsentrert til tørrhet og isopropylhydrazinhydroklorid (0,00376 g, 0,0340 mmol) og eddiksyre (0,0938 g, 1,56 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble forseglet og oppvarmet til 102°C natten over under omrøring. Deretter ble reaksjonen konsentrert til tørrhet og tatt opp i DMF og rensing ved omvendt fase HPLC ga 9-klor -2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oksazepin i 98% utbytte. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,84 - 5,66 (m, 1H), 4,84 - 4,70 (m, 2H), 4,62 - 4,47 (m, 2H), 1,61 (s, 6H). LRMS *m/z* Beregnet. for C₁₅H₁₅ClN₆O: 330,09959, Funnet: 331,1 [M+1]

Eksempel 241:5-(9-(5-fluorpyridin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin 241

[0517] 5-(8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylamin ble omsatt med 3-fluor-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

dioksaborolan-2-yl)pyridin under Suzuki palladiumkoblings-betingelser. Råproduktet ble rensset ved omvendt fase HPLC, hvilket gir **241**. LCMS: 406,2

Eksempel 242: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oksazepin 242

[0518] 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-imidazol ble fremstilt med hydrogen med palladiumreduksjon av 2-klor-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-imidazol.

[0519] Til en blanding av **194** (250 mg, 0,67 mmol) og 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-imidazol (204 mg, 0,73 mmol) i tørr DMF (2,5 ml) under nitrogen ble tilsatt CsF (254 mg, 1,68 mmol), Cul (13 mg, 0,067 mmol) og Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0,034 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 130°C i 40 min i mikrobølgeovn. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, den resulterende blandingen ble hellet over i vann og ekstrahert med EtOAc. Organisk fase ble tørket over natriumsulfat og rensset ved pre-TLC (100% EtOAc), hvilket gir **242** som et gult, faststoff (49,3 mg, utbytte: 17 %). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : δ 8,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s 1H), 7,28 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,92 - 5,89 (m, 1H), 5,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,55 - 4,52 (m, 4H), 4,04 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 2,29 - 1,90 (m, 3H), 1,58 - 1,48 (m, 9H). MS: (ESI, *m/z*) = 446 [M+H]⁺

Eksempel 243: 3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamid 243

[0520] 9-brom-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin **411** og etyl 2-metyl-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoat ble omsatt under Suzuki palladiumkoblings-betingelser (Pd(dppf)Cl₂, Cs₂CO₃), hvilket gir etyl 3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d]1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat LC/MS (ESI⁺): *m/z* 490 (M+H), som ble hydrolysert med litiumhydroksid i vann og de tilsvarende syrer ble behandlet med ammoniumklorid, HATU, diisopropyletylamin og DMF, hvilket gir **243**. LC/MS (ESI⁺): *m/z* 461 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,4, 1,7, 2H), 7,25 (d, *J* = 1,7, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,82 (dt, *J* = 13,2, 6,6, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,30 (dd, *J* = 13,5, 7,6, 1H), 4,02 (dd, *J* = 13,5, 7,0, 1H), 2,91 (dd, *J* = 14,3, 7,1, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,6, 5H), 1,01 (d, *J* = 7,0, 3H)

Eksempel 244: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyridin-3-yl)-5,6-di-hydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 244

[0521] **48** ble omsatt med 3-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyridin, hvilket gir **244**. MS(ESI+) 387,2

Eksempel 245: 5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo [1,2-d][1,4] oksazepin-9-yl)-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin 245

[0522] **48** ble omsatt med dimetyl-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-yl]-amin, hvilket gir **245**. MS(ESI+) 431,2

Eksempel 246: 5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-N-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin 246

[0523] 5-(9-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-N-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin ble hydrogenert i nærvær av 10% Pd på karbon, hvilket gir **246** etter omvendt fase HPLC. LCMS: 325,2

Eksempel 247: N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid 247

[0524] Til en suspensjon av **66** (350 mg, 0,71 mmol) i THF ble tilsatt kaliumkarbonat (245 mg, 1,78 mmol) fulgt av N-isopropyl-2-kloracetamid (106 mg, 0,78 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt i 18 timer ved RT og deretter oppvarmet ved 50°C i 2 timer. Den resulterende blandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 5% MeOH i DCM, hvilket gir **247** som et hvitt, faststoff (180 mg, 53%). ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8,28 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,40 (1 H, d, J = 8,18 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,36, 1,77 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 5,88-5,79 (1 H, m), 4,48-4,41 (4 H, m), 3,89-3,83 (1 H, m), 2,89-2,79 (4 H, m), 2,13 (2 H, td, J = 10,70, 4,11 Hz), 1,74-1,64 (4 H, m), 1,43 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,04 (6 H, d, J = 6,59 Hz). 1 Proton dekket av løsningsmiddeltopp. LCMS: R_T = 2,94 min, M+H⁺ = 478

Eksempel 248: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamid 248

[0525] En bifasisk blanding av 50% vandig natriumhydroksid (2 ml) og DCM (2,5 ml) ble behandlet med 2-brom-2,N-dimetyl-propionamid (121 mg, 0,67 mmol), tetrabutylammoniumbromid (118 mg, 0,37 mmol) og en løsning av **66** (300 mg, 0,61 mmol) i DCM (1 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer før tilsetning av ytterligere tetrabutylammoniumbromid (118 mg, 0,37 mmol) og omrøring ved RT i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM og vasket med vann. De kombinerte vandige ekstrakter ble vasket med DCM og de kombinerte organiske ekstrakter tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 5% MeOH i DCM) fulgt av utgning i dietyler, hvilket gir **248** som et kremfarget, faststoff (120 mg, 41%). ^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 8,27 (1 H, d, $J = 8,26$ Hz), 7,86 (1 H, d, $J = 0,63$ Hz), 7,85 (1 H, s), 7,64 (1 H, m), 7,02 (1 H, dd, $J = 8,34, 1,75$ Hz), 6,91 (1 H, d, $J = 1,70$ Hz), 5,88-5,78 (1 H, m), 4,48-4,42 (4 H, m), 2,74 (2 H, d, $J = 10,86$ Hz), 2,59 (3 H, d, $J = 4,75$ Hz), 2,17-2,08 (2 H, m), 1,75-1,69 (4 H, m), 1,43 (6 H, d, $J = 6,60$ Hz), 1,05 (6 H, s). 1 Proton obscured by løsningsmiddel topp. LCMS: $R_T = 2,78$ min, $M+H^+ = 478$

Eksempel 249: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetyletansulfonamid 249

[0526] **66** ble omsatt med N,N-dimetylenesulfonamid, hvilket gir **249** som et hvitt, fast stoff. ^1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 8,28 (1 H, d, $J = 8,29$ Hz), 7,86 (1 H, d, $J = 0,63$ Hz), 7,85 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, $J = 8,37, 1,77$ Hz), 6,85 (1 H, d, $J = 1,72$ Hz), 5,88-5,80 (1 H, m), 4,48-4,42 (4 H, m), 3,23-3,15 (2 H, m), 2,95 (2 H, d, $J = 11,09$ Hz), 2,74 (6 H, s), 2,68-2,60 (2 H, m), 2,09-1,98 (2 H, m), 1,73 (2 H, d, $J = 12,61$ Hz), 1,64-1,55 (2 H, m), 1,43 (6 H, d, $J = 6,61$ Hz). 1 Proton dekket av løsningsmiddeltopp. LCMS: $R_T = 2,90$ min, $M+H^+ = 513$

Eksempel 250: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pipendin-1-yl)acetamid 250

[0527] 4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester ble fremstilt fra **52** (500 mg, 1,12 mmol) og 4-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester sinkjodid (1,68 mmol), hvilket gir 4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (569 mg, 100%). LCMS: $R_T = 4,79$ min, $M+H^+ = 493$.

[0528] Til en løsning av 4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (569 mg, 1,16 mmol) i dioksan (15 ml) og metanol (5 ml) ble tilsatt 4M HCl i dioksan (15 ml) og reaksjonsblandingen omrørt i 20 timer ved RT før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble utgnidd i en blanding av dietyleter og metanol, hvilket gir 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid som et gyldenbrunt, faststoff (212 mg, 43%). LCMS: $R_T = 2,34/2,66$ min, $M+H^+ = 393$.

[0529] En blanding av 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid (120 mg, 0,28 mmol) i DMF (1,5 ml) ble behandlet med kaliumkarbonat (97 mg, 0,7 mmol) fulgt av brom acetamid (43 mg, 0,336 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc/metanol og vasket med vann, Den organiske fasen ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende faste stoffet residue ble omkrystallisert fra metanol, hvilket gir **250** som et hvitt, faststoff (51 mg, 41%). 1H NMR δ (ppm)(DMSO- d_6): 8,27 (1 H, d, $J = 8,28$ Hz), 7,81 (1 H, s), 7,16 (1 H, s), 7,07 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, $J = 8,36, 1,78$ Hz), 6,87 (1 H, d, $J = 1,72$ Hz), 5,81-5,73 (1 H, m), 4,45-4,41 (4 H, m), 2,89-2,82 (2 H, m), 2,83 (2 H, s), 2,20 (3 H, s), 2,16-2,07 (2 H, m), 1,72-1,66 (4 H, m), 1,40 (6 H, d, $J = 6,61$ Hz). 1 Proton dekket av løsningsmiddeltopp. LCMS: $R_T = 2,97$ [M+H] $^+ = 450$

Eksempel 251:2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropansyre 251

[0530] Til en løsning av 4,4,5,5-tetrametyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3,2-dioksaborolan (5 g, 0,03 mol) og cesiumkarbonat (10 g, 0,03 mol) i DMF (50 ml) ble tilsatt etyl 2-bromisobutytrat (4,2 ml, 0,03 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 110°C og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med H_2O , den vandige fasen ekstrahert med EtOAc (2x) og de kombinerte organiske faser ble vasket med saltvann, tørket over $MgSO_4$, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Råproduktet var en blanding av to isomerer som deretter ble separert ved triturerings med heksan for å isolere det ønskede produkt etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoat. LC/MS (ESI $^+$): m/z 309 (M+H). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, $J = 4,1$, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 2H), 1,85 (d, $J = 7,6$, 6H), 1,36 - 1,31 (m, 12H), 1,20 (td, $J = 7,1, 2,8$, 3H).

[0531] 9-brom-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin **411** og etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoat ble koblet under Suzuki betingelser, hvilket gir etyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat. LC/MS (ESI+): m/z 490 (M+H)

[0532] Etyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat (750 mg, 0,0015 mol) ble behandlet med 1 M of LiOH/H₂O (1,6 ml) i MeOH (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble surgjort med 10% vandig sitronsyre inntil pH=5, ekstrahert med EtOAc to ganger, tørket med MgSO₄ og konsentrert *i vakuum*. Råproduktet ble rensert ved Prep HPLC for å gi **251**. LC/MS (ESI+): m/z 462 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,4, 1,7, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,7, 1H), 5,82 (dt, *J* = 13,1, 6,6, 1H), 4,52 (s, 3H), 2,25 (s, 2H), 1,78 (s, 4H), 1,45 (t, *J* = 13,9, 4H)

Eksempel 252:1-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d] [1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol 252

[0533] 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen ble omsatt med 1-(4-brom-imidazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol, hvilket gir **252**. MS(ESI+) 448,3

Eksempel 253:5-(9-fluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin 253

[0534] **89** (0,200 mg, 0,47 mmol) ble oppløst i 1,2-diklorethan (3 ml, 40 mmol) og TFA (3 ml, 40 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Fullstendig reaksjon ble bekreftet ved LCMS og reaksjonsblandingen konsentrert *i vakuum*. Det rå faste stoffet ble rensert ved HPLC, hvilket gir **253** (18,3 mg, 12% utbytte)

Eksempel 254:2-(4-(2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4] oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol 254

[0535] 8-brom-2-(5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen ble omsatt med 1-[2-(tetrahydropyran-2-yloksy)-etyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol under mikrobølgebetingelser, hvilket gir 254. MS(ESI+) 378,2

Eksempel 255: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oksazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etanol 255

[0536] Forbindelse 256 (90 mg, 0,18 mmol) ble oppløst i 3 ml metanol og HCl-metanol (3 ml, 4M) ble tilsatt dråpevis ved 0°C. Blandingen ble oppvarmet langsomt opptil RT og omrørt ved romtemperatur i 2 timer og konsentrert. Residuet ble vasket med EtOAc, hvilket gir 65 mg 255 som HCl salt. Utbytte= 82%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,65 - 8,61 (m, 2 H), 8,17 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,52 - 7,48 (m, 2 H), 5,81 - 5,78 (m, 1 H), 4,68 - 4,60 (m, 4 H), 4,31-4,29 (m, 2 H), 3,95 - 3,92 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 1,65 (d, J= 1,2 Hz, 6H). LC-MS: m/z= 404 [M+H⁺]

Eksempel 256: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 256

[0537] 4-Jod-2-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-1H-imidazol ble fremstilt ved omsetning av 4-jod-2-metyl-1H-imidazol, Cs₂CO₃ og 2-(2-brom-etoksy)-tetrahydropyran i DMF. Til en blanding av 4-jod-2-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-1H-imidazol (500 mg, 1,9 mmol) i DCM (10 ml) ble tilsatt etylmagnesiumbromid (0,7 ml, 3 mol/L, 2,2 mmol) ved -78°C. Blandingen ble oppvarmet langsomt opptil ca. 10°C og avkjølt igjen. Trimetyltinklorid (2,2 ml, 1 mol/l, 2,2 mmol) ble tilsatt dråpevis ved -78°C. Etter tilsetningen ble temperaturen langsomt øket opptil RT. Reaksjonsblandingen ble hellet over i mettet NH₄Cl løsning og deretter ekstrahert med DCM. Den organiske fasen ble vasket med vann to ganger, tørket over vannfri Na₂SO₄, konsentrert, hvilket gir 0,44 g of 2-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-4-(trimetyl stannyl)-1H-imidazol. Utbytte= 63%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,04 (s, 1 H, ArH), 3,71(s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,24 - 1,20 (m, 6 H), 0,88 (s, 9 H), 0,29 (s, 6 H), 0,06 (s, 9 H). LC-MS: m/z= 375 [M+H⁺]

[0538] En blanding av **194** (300 mg, 0,8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (93 mg, 0,08 mmol), 2-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-4-(trimetylstannyl)-1H-imidazol (600

mg, 1,6 mmol) i dioksan (2 ml) ble boblet med N₂ i ca. 2 min og deretter omrørt ved 120°C i 35 min under mikrobølgebestråling. Blandingen ble filtrert, konsentrert og rensset ved pre-TLC (EtOAc), hvilket gir 130 mg **256**. Utbytte= 32%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,44 - 8,42 (m, 1 H, ArH), 7,81 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,48 - 7,46 (m, 1 H), 7,42 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 4,51 - 4,95 (m, 1 H), 4,45 -

[0539] 4,44 (t, 1 H), 4,39 - 4,38 (m, 2 H), 4,38 - 4,37 (m, 2 H), 4,07 - 4,04 (m, 2 H), 4,00 - 4,97 (m, 1 H), 3,63 - 3,54 (m, 2 H), 3,40 - 3,36 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 1,76 - 1,60 (m, 4 H), 1,48 - 1,47 (m, 2 H) LC-MS: m/z= 504 [M+H⁺]

Eksempel 257: 5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrimidin-2-amin 257

[0540] **48** ble omsatt med 5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-ylamin, hvilket gir **257**. MS(ESI⁺) 403,2

Eksempel 258: 5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on 258

[0541] 10-brom-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin ble omsatt med 6-fluorpyridin-3-ylboronsyre, hvilket gir 10-(6-fluorpyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]ox-azepin (0,121 g, 39%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,67 (d, J = 2,4, 1H), 8,52 (d, J = 2,6, 1H), 8,25 (td, J = 8,2, 2,7, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 2,5, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4, 2,8, 1H), 7,19 (d, J = 8,5, 1H), 5,69 (dt, J = 13,3, 6,6, 1H), 4,56 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 405,2 (M+H)

[0542] 10-(6-fluorpyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin ble hydrolysert med HCl, hvilket gir **258** (0,028 g, 25%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,4, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,5, 2,8, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 2,5, 1H), 7,10 (d, J = 8,5, 1H), 6,47 (d, J = 9,5, 1H), 5,70 (dt, J = 13,2, 6,5, 1H), 4,52 (q, J = 5,8, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 403,2 (M+H).

Eksempel 261: N-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimid-azo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-amin 261

[0543] En løsning av **22** (90,0 mg, 0,272 mmol), tert-butyl 3-aminoazetidin-1-karboksylat (46,9 mg, 0,272 mmol), palladiumacetat (6,11 mg, 0,0272 mmol), XPhos (13,0 mg, 0,0272 mmol) og natrium-tert-butoksid (52,3 mg, 0,544 mmol) i 1,4-dioksan (1,50 ml, 19,2 mmol) ble oppvarmet i mikrobølgeovn ved 115°C i 20 min.

Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite® og deretter skyllet med EtOAc. Filtratet ble vasket med vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket Na₂SO₄, konsentrert, hvilket gir rått mellomprodukt tert-butyl 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-ylamino)azetidin-1-karboksylat som ble oppløst i DCM (10,0 ml). TFA (0,419 ml, 5,44 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt 3 timer. Reaksjonen ble konsentrert og underkastet rHPLC rensning, hvilket gir **261**. MS: (ESI+) = 367,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,29 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,74 (dt, J = 13,1, 6,5 Hz, 2H), 4,73 - 4,60 (m, 3H), 4,58 - 4,51 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 12,7, 6,9 Hz, 2H), 4,24 (dt, J = 15,9, 5,6 Hz, 1H), 2,77 (m, J = 34,8, 13,1, 5,3 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 6,6, 2,9 Hz, 6H)

Eksempel 262: 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[4,3-f][1,4]oksazepin-10-ylamino)propan-1,2-diol **262**

[0544] En løsning av **22** (90,0 mg, 0,272 mmol), (2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metanamin (0,0353 ml, 0,272 mmol), palladiumacetat (6,11 mg, 0,0272 mmol), XPhos (13,0 mg, 0,0272 mmol) og natrium-tert-butoksid (52,3 mg, 0,544 mmol) i 1,4-dioksan (1,50 ml, 19,2 mmol) ble oppvarmet i mikrobølgeovn ved 115°C i 20 min. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite® deretter skyllet med EtOAc. Filtratet ble vasket vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket Na₂SO₄, konsentrert, hvilket gir mellomprodukt N-((2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl)metyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-amin til hvilket ble satt 4,00 M hydrogenklorid i dioksan (5,00 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt 3 timer. Reaksjonen ble konsentrert og underkastet HPLC rensning, hvilket gir **262**. MS: (ESI+) = 386,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,86 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,61 - 4,46 (m, 3H), 4,46 - 4,33 (m, 2H), 3,64 (dd, J = 11,4, 5,3 Hz, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 3H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Eksempel 263: 3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on **263**

[0545] Ved å følge metoden i **203** ble 10-(2-fluorpyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin fremstilt 0,756 g, 62%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,73 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,7, 1H), 8,20 - 8,10 (m,

1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, J = 9,4, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,5, 1H), 5,70 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,57 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 405,2 (M+H) 10-(2-fluorpyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin ble hydrolysert med HCl, hvilket gir **263** (0,412 g, 70% utbytte). ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,3, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (ddd, J = 9,0, 7,7, 2,2, 2H), 7,37 (d, J = 5,0, 1H), 7,06 (d, J = 8,5, 1H), 6,31 (t, J = 6,6, 1H), 5,73 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,61 - 4,47 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 403,2 (M+H).

Eksempel 265: 1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oksazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol 265

[0546] 1-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2-metylpropyl)-4-jod-2-metyl-1H-imidazol ble fremstilt ved omsetning av 1-(4-jod-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol, lutidin, tert-butyldimetylsilyl trimetylsulfonat (TBSOTf) i DCM.

[0547] Til en blanding av 1-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2-metylpropyl)-4-jod-2-metyl-1H-imidazol (1,5 g, 3,8 mmol) i DCM (15 ml) ble tilsatt etylmagnesiumbromid (1,9 ml, 3 mol/L, 5,7 mmol) ved -78°C. Blandingen ble langsomt oppvarmet til ca. 10°C og avkjølt igjen. Trimetyltinklorid (6,5 ml, 1 mol/L, 6,5 mmol) ble dråpevis tilsatt ved -78°C. Etter tilsetningen ble temperaturen langsomt økt opptil RT. Reaksjonsblandingen ble hellet over i mettet NH₄Cl løsning og deretter ekstrahert med DCM. Den organiske fasen ble vasket med vann to ganger, tørket over vannfri Na₂SO₄, konsentrert, hvilket gir 0,44 g 1-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2-metylpropyl)-2-metyl-4-(trimetylstannyl)-1H-imidazol. Utbytte= 63%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,04 (s, 1 H, ArH), 3,74 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,24 - 1,20 (m, 6 H), 0,88 (s, 9 H), 0,29 (s, 6 H), 0,03 (s, 8 H). LC-MS: m/z= 375 [M+H+]

[0548] Til en blanding av **194** (300 mg, 0,8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (93 mg, 0,08 mmol), 1-(2-(tert-butyldi-metylsilyloksy)-2-metylpropyl)-2-metyl-4-(trimetylstannyl)-1H-imidazol (690 mg, 1,6 mmol) i dioksan (2 ml) ble boblet N₂ i ca. 2 min og blandingen ble deretter omrørt ved 120°C i 35 min under mikrobølgebestråling. Blandingen ble filtrert, konsentrert og renset ved pre-TLC (ren EtOAc), hvilket gir 160 mg 9-(1-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2-metylpropyl)-2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin. Utbytte= 46%. LC-MS: m/z= 548 [M+H⁺]

[0549] 9-(1-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2-metylpropyl)-2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (110 mg, 0,196 mmol) ble oppløst i 5 ml THF og tetrabutylammonium fluorid (102 mg, 0,392 mmol) ble tilsatt ved 0°C. Blandingen ble langsomt oppvarmet opptil RT og omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble konsentrert, residuet ble fordelt mellom EtOAc-vann, hvilket gir 30 mg **265**. Utbytte = 36%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,51 - 7,47 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 6,03 - 5,99 (m, 1 H), 4,51 - 4,43 (m, 4 H), 3,85 (s, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 1,65 - 1,56 (m, 6 H), 1,28 - 1,26 (m, 6 H). LC-MS: *m/z* = 433 [M+H⁺]

Eksempel 269: 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on 269

[0550] Til en løsning av 10-(2-fluorpyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin (0,087 g, 0,22 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (3,00 ml, 28,9 mmol) ble tilsatt 10% vandig HCl (3 ml).

Reaksjonsblandingen ble omrørt og varmt ved 80°C natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk, hvilket gir **269**, analysert ved rHPLC. MS: (ESI⁺) = 390,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,76 (s, 1H), 8,45 - 8,39 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 6,1, 2,1 Hz, 1H), 6,37 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,91 (dt, *J* = 13,3, 6,7 Hz, 2H), 5,91 (dt, *J* = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 13,1, 5,5 Hz, 4H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Eksempel 270: 2-(5-(9-cyklopropyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1-ol 270

[0551] Et mikrobølgemedisinglass ble fylt med en løsning av 2-[5-(8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-propan-1-ol (0,140 g, 0,000346 mol) og kaliumfosfat (0,220 g, 0,00104 mol) i THF (2,0 ml) og vann (2,0 ml). Blandingen ble grundig spylt med N₂. 2-cyklopropyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan (0,189 ml, 0,00104 mol) og Pd(PPh₃)₄ (0,0400 g, 0,0000346 mol) ble tilsatt og medisinglasset ble umiddelbart forsegle. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i mikrobølgeovn til 120°C i 20 min. Reaksjonen ble fortynnet med DCM og filtrert gjennom Celite®. Mettet NH₄Cl ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert 3 ganger med DCM. De organiske faser ble kombinert, tørket med MgSO₄ og konsentrert. Råproduktet ble rensert ved omvendt-fase HPLC, hvilket gir 35 mg **270** som et hvitt, fast stoff. MS(ESI⁺) 366,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,73 - 5,57 (m, 1H), 4,85 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,50-4,43 (m, 4H), 3,76 (ddd, *J* = 10,7, 7,5, 6,0 Hz, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,02 - 0,93 (m, 2H), 0,75 - 0,67 (m, 2H)

Eksempel 271: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-metyl-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 271

[0552] Ved å følge metoden i **265** ble en blanding av **194** og en blanding av regioisomerer 2-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-4-(trimetyl stannyl)-1H-imidazol og 2-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl)-5-(trimetylstannyl)-1H-imidazol omsatt, hvilket gir 9-(1-((2-(tert-butyldimetylsilyl)etoksy)metyl)-2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin som ble oppløst (360 mg, 0,71 mmol) i etanol (3 ml). Til blandingen ble dråpevis tilsatt HCl-metanol (3 ml, 4 mol/L) ved 0°C. 30 min senere ble temperaturen økt opptil 70°C og blandingen omrørt i natten over. Blandingens konsentrert, residuet ble gjort basisk med TEA, deretter renses ved pr.-TLC, hvilket gir 240 mg **271**. Utbytte = 91%. ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8,72 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 5,72 - 5,72 (m, 1 H), 4,65 - 4,64 (m, 2 H), 4,60 - 4,59 (m, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 1,63 - 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). LC-MS: m/z = 376 [M+H⁺]

Eksempel 272: 1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oksazepin-9-yl)-1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol 272

[0553] Til en blanding av **194** (500 mg, 1,336 mmol) og 4,4,4',4',5,5',5'-oktametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioksa-borolan) (509 mg, 2,004 mmol) i tørr DMF (4 ml) under nitrogen ble tilsatt KOAc (393 mg, 4,01 mmol) og Pd(dppf)Cl₂ (50 mg, 0,067 mmol).

Reaksjonsblandingens ble oppvarmet ved 120°C i 20 min under mikrobølgebetingelser. Blandingens ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert, råproduktet ble renses ved kolonnekromatografi (heksaner / EtOAc = 3: 1~1: 2), hvilket gir 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oksazepin som et gult, Faststoff (275 mg, utbytte: 49 %). LCMS: (ESI, m/z) = 422 [M+H]⁺

[0554] Til en blanding av 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (200 mg, 0,48 mmol) og 1-(4-brom-1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol (166 mg, 0,71 mmol) i tørr DMF (2 ml) under nitrogen ble tilsatt CsF (180 mg, 1,19 mmol), CuI (9 mg, 0,048 mmol) og Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0,024 mmol). Reaksjonsblandingens ble oppvarmet ved 130°C i 40 min under mikrobølgebetingelser. Blandingens ble avkjølt til romtemperatur, den resulterende blandingens ble hellet over i vann og ekstrahert med EtOAc. Organiske faser ble tørket over natriumsulfat og renses ved pre-HPLC, hvilket gir

272 som et hvitt, faststoff (34,9 mg, utbytte: 16 %). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 8,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,23-7,11 (m, 3H), 5,93-5,89 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 4H), 3,74-3,66 (m, 5H), 1,46 (dd, J = 6,4 Hz, 6H), 1,24 (brs, 6H). MS: (ESI, m/z) = 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Eksempel 274: N-tert-butyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid 274

[0555] Til en suspensjon av **66** (300 mg, 0,61 mmol) i THF (5 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (295 mg, 2,13 mmol) og N-tert-butyl-2-klor-acetamid (100 mg, 0,67 mmol). Blandingen ble omrørt i 5 dager før fortynning med DCM og vasking med vann (2 x 30 ml). Den organiske fasen ble tørket (MgSO_4) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble utnidd i dietyleter, hvilket gir **274** som et kremfarget, faststoff (169 mg, 0,34 mmol, 56%). LCMS: R_T = 3,12 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 492. ^1H NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 8,29 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,15 (1 H, s), 7,03 (1 H, dd, J = 8,36, 1,77 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,90-5,80 (1 H, m), 4,48-4,41 (4 H, m), 2,85 (2 H, d, J = 11,24 Hz), 2,81 (2 H, s), 2,20-2,09 (2 H, m), 1,78-1,67 (2 H, m), 1,70-1,58 (2 H, m), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,25 (9 H, s). ^1H dekket av løsningsmiddel.

Eksempel 275: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4] oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N-metylacetamid 275

[0556] En suspensjon av **48** (1,2 g, 3,09 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (1,8 g, 5,82 mmol), PdCl_2dppf . DCM (339 mg, 0,46 mmol) og kaliumkarbonat (1,9 g, 13,9 mmol) i DMF (10 ml) ble avgasset og deretter oppvarmet ved 90°C under en atmosfære av nitrogen i 1,5 timer. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc og vann, den vandige fasen ekstrahert med EtOAc og kombinerte organiske ekstrakter tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 100% EtOAc i cykloheksan, 1% TEA i endelig elueringsmiddel), hvilket gir 4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester som et gyldenbrunt skum (1,5 g, 99%). LCMS: R_T = 3,77 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 491

[0557] En løsning av 4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-

oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (1,5 g, 3,06 mmol) i IMS (15 ml) ble avgasset og deretter behandlet med palladium på karbon (10 % palladium, 50% vann, 450 mg) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur under en atmosfære av hydrogen i 18 timer og deretter ved 40°C i 8 timer deretter RT i 18 timer. Ytterligere palladium på karbon ble tilsatt (10% palladium, 50% vann, 450 mg) og omrøring fortsatt ved 40°C i 8 timer før filtering gjennom et sjikt av celite® og fjerning av løsningsmiddel *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i metanol (5 ml) og behandlet med 3M HCl i metanol (10 ml) og omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble utgitt i dietyler, hvilket gir 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid som et gult, faststoff (1,26 g, 79%). ¹H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ: 9,03 (2 H, s), 8,37 (1 H, d, J = 8,31 Hz), 8,17 (1 H, s), 7,06 (1 H, dd, J = 8,37, 1,7 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 5,78 (1 H, m), 4,54 (4 H, d, J = 17,19 Hz), 3,35 (2 H, d, J = 12,43 Hz), 2,98 (2 H, m), 2,87 (1 H, m), 2,38 (2 H, s), 2,08-1,78 (4 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,57 Hz)

[0558] Til en suspensjon av 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid (150 mg, 0,35 mmol) ble tilsatt TEA (107 µL, 0,77 mmol) fulgt av 2-klor-N-metyl-acetamid (41 mg, 0,38 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt natten over før tilsetning av tetrabutylammoniumjodid (13 mg, 0,04 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt i 24 timer. Blandingen ble vasket med vann og deretter ekstrahert med 10% MeOH i DCM (x 5). De kombinerte organiske faser ble tørket (MgSO₄), konsentrert *i vakuum* og renset ved flash kolonnekromatografi (SiO₂, gradient 0-10% MeOH i DCM) to ganger, hvilket gir **275** (23 mg, 0,05 mmol, 14%). LCMS: R_T = 2,63 min, [M+H]⁺ = 464. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8,42 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,00 (1 H, dd, J = 8,35, 1,83 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 1,79 Hz), 5,91-5,81 (1 H, m), 4,48-4,44 (2 H, m), 4,42-4,36 (2 H, m), 3,13-2,91 (4 H, m), 2,85 (3 H, d, J = 4,98 Hz), 2,56-2,48 (1 H, m), 2,39 (3 H, s), 2,33 (2 H, s), 1,87 (2 H, s), 1,78 (2 H, s), 1,54 (6 H, d, J = 6,65 Hz). NH ikke observert.

[0559] Alternativt ble det til en suspensjon av **66** (300 mg, 0,61 mmol) i THF (5 ml) tilsatt TEA (291 µL, 2,10 mmol) og 2-brom-N-metyl-acetamid (102 mg, 0,67 mmol). Blandingen ble omrørt i 2 timer før tilsetning av kaliumkarbonat (169 mg, 1,22 mmol) og deretter omrørt i ytterligere 2 timer. Reaksjonen ble fortynnet med DCM og vasket med vann (2 x 20 ml), tørket (MgSO₄) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble utgitt med dietyler hvilket gir **275** som et kremfarget, faststoff (156 mg, 0,35 mmol, 57%). LCMS: R_T = 2,62 min, [M+H]⁺ = 450. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d.): 8,29 (1 H, d, J = 8,27 Hz), 7,86 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,66 (1 H, s), 7,02 (1 H, dd, J = 8,33, 1,76 Hz),

6,88 (1 H, d, $J = 1,71$ Hz), 5,89-5,79 (1 H, m), 4,49-4,42 (4 H, m), 2,88 (2 H, s), 2,84 (2 H, d, $J = 10,90$ Hz), 2,59 (3 H, d, $J = 4,73$ Hz), 2,13 (2 H, s), 1,77-1,67 (4 H, m), 1,44 (6 H, d, $J = 6,60$ Hz). 1H dekket av løsningsmiddel

Eksempel 276: N-etyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid 276

[0560] Til en suspensjon av 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid (150 mg, 0,35 mmol) i DCM (2 ml) ble tilsatt TEA (107 μ L, 0,77 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt i 10 min før tilsetning av 2-klor-N-etyl-acetamid (46 mg, 0,38 mmol) og tetrabutylammoniumjodid (13 mg, 0,04 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 dager før reaksjonsblandingen ble vasket med natriumhydrogenkarbonat-løsning (mettet vandig). Den vandige fasen ble ekstrahert med 10% MeOH i DCM (x 3) og de kombinerte organiske faser tørket (Na_2SO_4) og deretter konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble rensset ved flash kolonnekromatografi (SiO_2 , gradient 0-10% MeOH i DCM) hvilket gir **276** (91 mg, 0,19 mmol, 55%). LCMS: $R_T = 2,75$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478$. ^1H NMR δ (ppm)(CDCl_3): 8,43 (1H, d, $J = 8,29$ Hz), 7,59 (1H, s), 7,16 (1 H, s), 7,00 (1 H, dd, $J = 8,34, 1,81$ Hz), 6,88 (1 H, d, $J = 1,76$ Hz), 5,91-5,80 (1 H, m), 4,48-4,44 (2 H, m), 4,42-4,37 (2 H, m), 3,37-3,26 (2 H, m), 3,06-2,88 (4 H, m), 2,57-2,47 (1 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,30 (2 H, s), 1,87 (2 H, d, $J = 12,74$ Hz), 1,76 (2 H, s), 1,54 (6 H, d, $J = 6,65$ Hz), 1,15 (3 H, t, $J = 7,26$ Hz).

Eksempel 277: N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid 277

[0561] Til en suspensjon av 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid (150 mg, 0,35 mmol) i DCM (2 ml) ble tilsatt TEA (107 μ L, 0,77 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt i 10 min før tilsetning av 2-klor-N-isopropyl-acetamid (52 mg, 0,38 mmol) og tetrabutylammoniumjodid (13 mg, 0,04 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 dager før reaksjonsblandingen ble vasket med natriumhydrogenkarbonat-løsning (mettet vandig). Den vandige fasen ble ekstrahert med 10% MeOH i DCM (x 3) og de kombinerte organiske faser tørket (Na_2SO_4) og deretter konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble rensset ved flash kolonnekromatografi (SiO_2 , gradient 0-10% MeOH i DCM) hvilket gir **277** (88 mg, 0,18 mmol, 51%). LCMS: $R_T = 2,85$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492$. ^1H NMR δ (ppm)(CDCl_3): 8,43 (1 H, d, $J = 8,29$ Hz), 7,59 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, $J = 8,34, 1,82$ Hz), 6,97 (1 H, s), 6,89 (1

H, d, J = 1,76 Hz), 5,92-5,82 (1 H, m), 4,48-4,44 (2 H, m), 4,42-4,38 (2 H, m), 4,13-4,02 (1 H, m), 3,10-2,85 (4 H, m), 2,58-2,46 (1 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,35-2,20 (2 H, m), 1,94-1,84 (2 H, s), 1,81-1,68 (2 H, m), 1,54 (6 H, d, J = 6,64 Hz), 1,16 (6 H, d, J = 6,55 Hz)

Eksempel 278: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid 278

[0562] Til en suspensjon av **66** (300 mg, 0,61 mmol) i THF (5 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (295 mg, 2,13 mmol) og 2-klor-N,N-dimetyl-acetamid (82 mg, 0,67 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer før fortynning med DCM og blandingen ble vasket med vann (2 x 30 ml), tørket (MgSO₄) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble rensert ved flash kolonnekromatografi (SiO₂, gradient 0-5% MeOH i DCM). Det resulterende materialet ble utgnidd med dietyleter og deretter petroleter, hvilket gir **278** som et hvitt, faststoff (85 mg, 0,17 mmol, 29%). LCMS: R_T = 2,72 min, [M+H]⁺ = 464. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 8,28 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,64 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, J = 8,35, 1,78 Hz), 6,86 (1 H, d, J = 1,73 Hz), 5,89-5,79 (1 H, m), 4,48-4,41 (4 H, m), 3,10 (2 H, s), 3,00 (3 H, s), 2,89 (2 H, d, J = 10,79 Hz), 2,77 (3 H, s), 2,11 (2 H, dd, J = 12,35, 10,20 Hz), 1,71 (2 H, d, J = 12,52 Hz), 1,61 (2 H, td, J = 12,15, 3,73 Hz), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz). ¹H dekket av løsningsmiddel.

[0563] Alternativt ble en løsning av **94** (66 mg, 0,12 mmol), i DCM (1 ml), metanol (1 ml) og TEA (0,07 ml) behandlet med N,N-dimetyl-2-kloracetamid (17 mg, 0,14 mmol) og TBAI (5 mg) og deretter omrørt ved romtemperatur i 48 timer og deretter 30°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet fordelt mellom DCM og vann. Den vandige fasen ble ekstrahert tre ganger med DCM, 10% metanol i DCM, de kombinerte organiske ekstrakter tørket ved anvendelse av en faseseparasjonspatron før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 10% metanol i DCM), hvilket gir **278** som et hvitt, faststoff (34 mg, 61%). LCMS: RT = 2,26 min, [M+H]⁺ 465. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ : 9,43 (1 H, s), 7,96 (1 H, s), 7,92 (1 H, s), 6,91 (1 H, s), 5,91-5,90 (1 H, m), 4,60-4,58 (4 H, m), 3,15 (2 H, s), 3,06 (3 H, s), 2,93 (2 H, d, J = 11,06 Hz), 2,82 (3 H, s), 2,63 (1 H, m), 2,15-2,14 (2 H, m), 1,82-1,69 (4 H, m), 1,50 (6 H, d, J = 6,60 Hz)

(Referanseeksempel) 280: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oksazepin 88 (forbindelse 280 i Tabell 1)

[0564] Til amid **87** (0,0485 g, 0,211 mmol) i toluen (1,68 ml, 15,8 mmol;) ble tilsatt 1,1-dimetoksy-N,N-dimetylmetanamin (0,158 ml, 1,19 mmol) og blandingen ble oppvarmet i en forseglet kolbe til 102°C i 2 timer under omrøring (Skjema 18). Reaksjonsblandingen ble avkjølt og konsentrert til tørrhet og isopropylhydrazin hydroklorid (0,0396 g, 0,358 mmol) og eddiksyre (0,934 ml, 16,4 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble forseglet og oppvarmet til 102°C natten over under omrøring. Deretter reaksjonen konsentrert til tørrhet og tatt opp i DMF og preparativ HPLC (acetonitril / ble vann) ga triazol **88** i 42% utbytte. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,30 (dd, J= 15,6, 7,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 5,77 - 5,69 (m, 1H), 4,51 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 3,56 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 1,60 (d, J= 6,6 Hz, 6H). LRMS *m/z* Beregnet. for C₁₂H₁₆N₆O: 296,13856, funnet: 297,1 [M+1].

Eksempel 281: 10-fluor-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 281

[0565] **90** (0,2 g, 0,81 mmol), dimetylacetamid-dimethyacetal (0,36 ml, 2,4 mmol) og toluen (10 ml, 90 mmol) ble kombinert i en rundbunnet kolbe med en tilknyttet vigreux kondensasjonskolonne. Blandingen ble oppvarmet ved 95°C i >24 timer og konsentrert i *vakuum*. Residuet ble oppløst i eddiksyre og isopropylhydrazin hydroklorid (0,11 g, 0,97 mmol) ble tilsatt og videre oppvarmet ved 95°C med en tilknyttet vigreux kondensasjonskolonne i fire timer. Fullstendig reaksjon ble fulgt med LCMS. Blandingene ble konsentrert i *vakuum* og renset ved HPLC, hvilket gir **281** (67,7 mg, 26% utbytte, M+1 328,1)

Eksempel 282: 9-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 282

[0566] Til en 100 ml rundbunnet kolbe lastet med NaH (12 mg, 0,5 mmol) ble dråpevis tilsatt DMF (6 ml), fulgt av **271** (100 mg, 0,25 mmol). Etter omrøring i ca. 1 time ble jodmetan (48 mg, 0,33 mmol) tilsatt dråpevis ved 0°C i THF. Deretter ble blandingen langsomt oppvarmet opptil RT og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i vann, ekstrahert med EtOAc, den organiske fasen ble tørket over vannfri Na₂SO₄, konsentrert, deretter renset ved pre-TLC (EtOAc), hvilket gir 50 mg (52 % Utbytte) av **282**. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8,48 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,48 - 7,44 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 6,04-5,98 (m, 1 H), 4,51-4,43 (m, 4 H), 3,62 (s, 3H), 2,45 (s, 3 H), 1,60 (d, J= 6,8 Hz, 6 H) og 15 mg (16 % utbytte) av regioisomerene 9-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin **291**. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8,57 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,16 (d, J= 6,8 Hz, 1 H),

7,06-7,04 (m, 2H), 6,02-5,96 (m, 1 H), 4,54 - 4,52 (m, 2 H), 4,48-4,47 (m, 2 H), 3,59 (s, 3H), 2,46(s, 3 H),1,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H). LC-MS: $m/z = 389$ $[M+H^+]$.

Eksempel 285: 2-(4-(2-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4] oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol 285

[0567] 51 ble omsatt med dimetylacetamid-dimetylacetal i toluen, fulgt av oppløsning i eddiksyre og behandling med metylhydrazinhydroklorid, hvilket gir 8-brom-2-(2,5-dimetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen.

MS(ESI+) 360,0/362,0. Til et mikrobølgedisinglass ble tilsatt 8-brom-2-(2,5-dimetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (0,150 g, 0,000416 mol) og kaliumacetat (0,123 g, 0,00125 mol) i acetonitril (2,0 ml) og vann (2,0 ml). Løsningen ble grundig spylt med N_2 . 1-[2-(Tetrahydropyran-2-yloksy)-etyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,148 g, 0,000458 mol) og $Pd(PPh_3)_4$ (0,0481 g, 0,000416 mol) ble tilsatt og medisinglasset ble forseglet umiddelbart. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i mikrobølgeovn til 140°C i 20 min. Blandingen ble fordelt mellom mettet NH_4Cl og DCM og ekstrahert 3 ganger med DCM. De organiske fasene ble kombinert, tørket med $MgSO_4$ og konsentrert. Råproduktet ble oppløst i DCM (5,0 ml) og hydrogenklorid (0,00125 mol, 4N i dioksan, 0,31 ml) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble konsentrert og fordelt mellom mettet natriumbikarbonat og DCM og ekstrahert 3 ganger med DCM. Mesteparten av produktet felte ut i den vandige fasen - blandingen ble filtrert og underkastet omvendt-fase HPLC, deretter omkrystallisert i EtOH/MeOH, hvilket gir 24 mg **285** som et hvitt, fast stoff. MS(ESI+) 392,2. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,90 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,54-4,48 (m, 4H), 4,21 (s, 3H), 4,16 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,77 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H)

Eksempel 286: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-metoksyetyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 286

[0568] Til en løsning av **66** (300 mg, 0,61 mmol) i DMF (3,5 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (290 mg, 2,10 mmol) og 1-brom-2-metoksy-etan (93 mg, 0,67 mmol). Den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt ved 60°C i 4 timer før avkjøling til romtemperatur og fortynning med DCM. Blandingen ble vasket sekvensielt med natriumhydrogenkarbonat-løsning (mettet vandig), vann og saltvann og deretter tørket ($MgSO_4$) og konsentrert i *vakuum*. Det resulterende residuet ble rensert ved flash

kolonnekromatografi (SiO₂, gradient 0-8% MeOH i DCM) og utgnidd med petroleter, hvilket gir **286** som et hvitt, faststoff (127 mg, 0,29 mmol, 48%). LCMS: R_T = 3,02 min, [M+H]⁺ = 437. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d.₆): 8,28 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,62 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, J = 8,36, 1,77 Hz), 6,85 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 5,90-5,80 (1 H, m), 4,45 (4 H, m), 3,40 (2 H, t, J = 5,89 Hz), 3,20 (3 H, s), 2,93 (2 H, d, J = 11,11 Hz), 2,01 (2 H, dd, J = 12,41, 10,21 Hz), 1,70 (2 H, d, J = 12,52 Hz), 1,58 (2 H, ddd, J = 24,42, 12,21, 3,61 Hz), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz). 3H dekket av løsningsmiddel.

Eksempel 287: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oksazepm-9-yl)pipendin-1-yl)-2-metylpropanamid 287

[0569] Til 2-{4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-yl}-2-metyl-propionitril (312 mg, 0,70 mmol) ble tilsatt konsentrert svovelsyre (3,5 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt i 3,5 timer ved RT før den ble hellet over i is og gjort basisk med natriumkarbonat. Den vandige blandingen ble ekstrahert med 10% MeOH i DCM (x 5). De kombinerte organiske faser ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble rensset ved flash kolonnekromatografi (SiO₂, gradient 0-10% MeOH i DCM), deretter utgnidd med dietyleter (x 3), hvilket gir **287** (196 mg, 0,42 mmol, 60%). LCMS: R_T = 2,67 min, [M+H]⁺ = 464. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d.₆): 8,27 (1 H, d, J = 8,27 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,17 (1 H, d, J = 3,55 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,34, 1,74 Hz), 6,91-6,89 (2 H, m), 5,89-5,79 (1 H, m), 4,48-4,41 (4 H, m), 2,80 (2 H, d, J = 10,82 Hz), 2,17-2,09 (2 H, m), 1,77-1,60 (4 H, m), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,05 (6 H, s). 1H dekket av løsningsmiddel.

Eksempel 288: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d] [1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol 288

[0570] Til en suspensjon av 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid (100 mg, 0,23 mmol) i DMF (2 ml) ble tilsatt dibasisk natriumfosfat (107 mg, 0,75 mmol), TEA (2 dråper) og 2-(2-brom-etoksy)-tetrahydropyran (38 µL, 0,25 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt natten over ved RT før ytterligere tilsetning av TEA (100 µL).

Reaksjonsblandingens ble omrørt ved 50°C i 5 timer fikk deretter stå ved RT over helgen. Reaksjonsblandingens ble oppvarmet til 50°C og omrørt natten over før tilsetning av 2-(2-brom-etoksy)-tetrahydropyran (38 µL, 0,25 mmol) og kaliumjodid (10 mg, 0,06 mmol) og deretter omrørt natten over ved 55°C. Løsningen ble avkjølt og lasts på en SCX-2

patron, vasket med MeOH deretter eluert med 2M NH₃ i MeOH. Det resulterende residuet ble rensset ved flash kolonnekromatografi (SiO₂, gradient 0-10% MeOH i DCM) dette ga **288** (31 mg, 0,07 mmol, 31%). LCMS: R_T = 2,59 min, [M+H]⁺ 437. ¹H NMR δ (ppm)(CDCl₃): 8,42 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,58 (1 H, s), 7,00 (1 H, dd, J = 8,34, 1,83 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 1,78 Hz), 5,93-5,83 (1 H, m), 4,46-4,43 (2 H, m), 4,41-4,37 (2 H, m), 3,70 (2 H, t, J = 5,19 Hz), 3,17 (2 H, d, J = 11,24 Hz), 2,68 (2 H, t, J = 5,17 Hz), 2,62-2,50 (1 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,36-2,27 (2 H, m), 2,05-1,85 (4 H, m), 1,54 (6 H, d, J = 6,65 Hz). OH ikke observert

Eksempel 289: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4] oksazepin-9-yl)pipendin-1-yl)-2-metylpropanamid 289

[0571] Til 2-{4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo-[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-yl}-2-metyl-propionitril (140 mg, 0,31 mmol) ble tilsatt konsentrert svovelsyre (1,75 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3,5 timer før reaksjonen ble fortynnet med is og nøytralisert med natriumkarbonat. Den vandige blandingen ble ekstrahert med 10% MeOH i DCM (x 5) før den organiske fasen ble tørket (MgSO₄) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble rensset ved flash kolonnekromatografi (SiO₂, gradient 0-10% MeOH i DCM). Materialet ble utgnidd med dietyleter før rensing ved omvendt fase HPLC (C 18, gradient 20-70% MeOH/0,1% maursyre i vann/0,1% maursyre). Det resulterende residuet ble tatt opp i MeOH (1,2 ml) og behandlet med 0,2 M HCl i dietyleter. Løsningen ble konsentrert *i vakuum* hvilket gir **289** (14 mg, 0,03 mmol, 9%). LCMS: R_T = 2,65 min, [M+H]⁺ = 478. ¹H NMR δ (ppm)(DMSO-d₆): 9,50 (1 H, m), 8,33 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,02 (1 H, dd, J = 8,36, 1,75 Hz), 6,87 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,78-5,71 (1 H, m), 4,50-4,44 (4 H, m), 3,19-3,04 (2 H, m), 2,91-2,80 (1 H, m), 2,25 (3 H, s), 2,12 (2 H, d, J = 13,49 Hz), 1,98 (2 H, d, J = 13,54 Hz), 1,51 (6 H, s), 1,43 (6 H, d, J = 6,59 Hz). 2H dekket av løsningsmiddel.

Eksempel 292: 1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol 292

[0572] Til en omrørt suspensjon av 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen trifluor acetat (300 mg, 0,61 mmol) i THF (8 ml) ble tilsatt litiumperklorat (65 mg, 0,61 mmol) og DIPEA (0,21 ml, 1,21 mmol) fulgt av 1,2-epoksy-2-metylpropan (0,54 ml, 0,81 mmol) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer før tilsetning av vann (2,5 ml). Etter omrøring i ytterligere 18

timer ble DIPEA (0,16 ml, 0,92 mmol) tilsatt og blandingen oppvarmet ved 45°C i 5 timer og deretter ved RT i 72 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM og vasket med vann før tørking (MgSO₄), filtrering og konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, forhåndsbehandlet med 25% TEA i DCM, gradient 0 til 5% metanol i DCM) og deretter frysetørket fra metanol/vann og utgitt i petroleter, hvilket gir **292** som et kremfarget, faststoff (92 mg, 34%). LCMS: RT = 2,76 min, [M+H]⁺ = 451. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ: 8,32 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,90 (2 H, d, J = 2,80 Hz), 7,05 (1 H, dd, J = 8,35, 1,77 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 1,70 Hz), 7,27-4,48 (1 H, m), 4,49 (4 H, q, J = 5,87 Hz), 4,03 (1 H, s), 3,04 (2 H, d, J = 10,80 Hz), 2,46 (1 H, s), 2,23 (4 H, s), 1,70 (4 H, s), 1,48 (6 H, d, J = 6,59 Hz), 1,10 (6 H, s)

Eksempel 293: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol 293

[0573] Til en omrørt suspensjon av 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen trifluor acetat (300 mg, 0,61 mmol) i DMF (3,5 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (290 mg, 2,1 mmol) og 2-(2-brometoksy)tetrahydro-2H-pyran og blandingen oppvarmet ved 60°C i 18 timer før fortynning med DCM. Den resulterende løsningen ble vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonat, vann og deretter saltvann før tørking (MgSO₄), filtrering og konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 8% metanol i DCM), hvilket gir 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-{1-[2-(tetrahydropyran-2-yloksy)-etyl]-piperidin-4-yl}-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen som et kremfarget, faststoff (147 mg, 48%). ¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 8,44 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,87 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,04 (1 H, dd, J = 8,33, 1,81 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 1,75 Hz), 6,01-6,00 (1 H, m), 4,63 (1 H, t, J = 3,54 Hz), 4,46-4,45 (4 H, m), 3,92-3,91 (2 H, m), 3,65 (1 H, m), 3,57-3,49 (1 H, m), 3,15 (2 H, m), 2,73 (2 H, m), 2,53 (1 H, m), 2,25 (2 H, m), 1,87 (5 H, m), 1,73-1,69 (3 H, m), 1,60 (8 H, m).

[0574] En løsning av 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-{1-[2-(tetrahydropyran-2-yloksy)-etyl]-piperidin-4-yl}-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (371 mg, 0,73 mmol) i metanol (3,5 ml) ble behandlet med 4N HCl i dioksan (3,5 ml) og blandingen omrørt i 45 min før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble igjen underkastet reaksjonsbetingelsene som før og omrørt i 1 time ved RT før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble fordelt mellom DCM/ mettet vandig natriumhydrogenkarbonat, det vandige ekstrahert to ganger med DCM og de kombinerte organiske ekstrakter vasket med saltvann og deretter tørket (Na₂SO₄), filtrert

og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, kolonne forhåndsbehandlet med 1% TEA i DCM, gradient 0 til 7% metanol i DCM), hvilket gir **293** som et gult skum (94 mg, 30%). LCMS: RT = 2,61 min, [M+H]⁺ = 423. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ: 8,32 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,89 (2 H, d, J = 1,96 Hz), 7,05 (1 H, dd, J = 8,31, 1,76 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,88-5,87 (1 H, m), 4,49 (4 H, q, J = 5,91 Hz), 3,53 (2 H, t, J = 7,21 Hz), 3,03 (2 H, d, J = 11,27 Hz), 2,52 (3H, m), 2,16 (2 H, t, J = 11,38 Hz), 1,76 (2 H, d, J = 12,61 Hz), 1,67 (2 H, d, J = 12,75 Hz), 1,47 (6 H, d, J = 6,60 Hz)

Eksempel 294: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 294

[0575] En blanding av trifluor-metansulfonsyre 3,6-dihydro-2H-pyran-4-ylester (125 mg, 0,54 mmol), 8-(5,5-dimetyl-[1,3,2]dioksaborinan-2-yl)-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (200 mg, 0,491 mmol), PdCl₂dppf.DCM (41 mg, 0,05 mmol, 10 mol%), cesiumkarbonat (400 mg, 1,23 mmol), DME (2 ml) og vann (0,2 ml) ble oppvarmet ved 80°C i 90 min. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 100% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir 8-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (73 mg, 39%). LCMS RT= 4,36, [M+H]⁺ = 378.

[0576] En blanding av 8-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (73 mg, 0,19 mmol), 20% palladiumhydroksid på karbon (50 mg) og EtOAc (10 ml) ble avgasset og deretter omrørt ved romtemperatur i 72 timer under en atmosfære av hydrogen. Reaksjonsblandingen ble filtrert, filtratet konsentrert *i vakuum* og residuet utgitt i cykloheksan, hvilket gir **294** som et hvitt, faststoff (51 mg, 71%). LCMS: RT = 4,30 min, [M+H]⁺ = 380 ¹H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ: 8,34 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,91 (2 H, d, J = 1,36 Hz), 7,08 (1 H, dd, J = 8,34, 1,79 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 1,73 Hz), 5,90-5,89 (1 H, m), 4,50 (4 H, q, J = 5,58 Hz), 3,96-3,95 (2 H, m), 3,44 (2 H, td, J = 11,21, 3,01 Hz), 2,77-2,76 (1 H, m), 1,73-1,66 (4 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz)

(Referanseeksempel) 295: Metyl 2-(2-etoksyfenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat 295

[0577] **40** (80 mg, 1 ekv), 2-etoksyfenylboronsyre (66 mg, 1,75 ekv) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (10 mg, 0,05 ekv) i 1,0 M vandig natriumkarbonat (1,0

ml) og acetonitril (1,0 ml) ble oppvarmet til 140°C i 10 min i en forseglet mikrobølgereaktor. Den rå reaksjonsblandingen ble konsentrert og rensset ved anvendelse av omvendt fase HPLC, hvilket gir **295** (9 mg). ESI-MS 365,1 (M)⁺

(Referanseeksempel) 296: Metyl 2-(3-isopropylfenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat 296

[0578] 40 (80 mg, 1 ekv), 3-isopropylfenylboronsyre (65 mg, 1,75 ekv) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (10 mg, 0,05 ekv) i 1,0 M vandig natriumkarbonat (1,0 ml) og acetonitril (1,0 ml) ble oppvarmet til 140°C i 10 min i en forseglet mikrobølgereaktor. Den rå reaksjonsblandingen ble konsentrert og rensset ved anvendelse av omvendt fase HPLC, hvilket gir **296** (4 mg). ESI-MS: 363,1 (M)⁺

(Referanseeksempel) 297: metyl 2-(2-etylphenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat 297

[0579] 40 (80 mg, 1 ekv), 2-etylphenylboronsyre (60 mg, 1,75 ekv) og tetrakis(trifenylfosfin)-palladium (10 mg, 0,05 ekv) i 1,0 M vandig natriumkarbonat (1,0 ml) og acetonitril (1,0 ml) ble oppvarmet til 140°C i 10 min i en forseglet mikrobølgereaktor. Den rå reaksjonsblandingen ble konsentrert og rensset ved anvendelse av omvendt fase HPLC, hvilket gir **297** (11 mg). ESI-MS: 349,1 (M)⁺

(Referanseeksempel) 298: metyl 2-(2-isopropylphenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat 298

[0580] 40 (80 mg, 1 ekv), 2-isopropylphenylboronsyre (65 mg, 1,75 ekv) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (10 mg, 0,05 ekv) i 1,0 M vandig natriumkarbonat (1,0 ml) og acetonitril (1,0 ml) ble oppvarmet til 140°C i 10 min i en forseglet mikrobølgereaktor. Den rå reaksjonsblandingen ble konsentrert og rensset ved anvendelse av omvendt fase HPLC, hvilket gir **298** (23 mg). ESI-MS: 363,1 (M)⁺.

(Referanseeksempel) 299: metyl 2-(3-(trifluormetyl)fenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin-9-karboksylat 299

[0581] 40 (80 mg, 1 ekv), 3-(trifluormetyl)fenylboronsyre (76 mg, 1,75 ekv) og tetrakis(trifenyl-fosfin)palladium (10 mg, 0,05 ekv) i 1,0 M vandig natriumkarbonat (1,0 ml) og acetonitril (1,0 ml) ble oppvarmet til 140°C i 10 min i en forseglet mikrobølgereaktor. Den rå reaksjonsblandingen ble konsentrert og rensset ved anvendelse av omvendt fase HPLC, hvilket gir **299** (34 mg). ESI-MS: 389,1 (M)⁺

Eksempel 300: 2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)acetamid 300

[0582] En blanding av 194 mg (0,500 mmol) 9-brom-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin **411**, 0,436 ml (2,00 mmol) 1-(tert-butyl-dimetylsilyloksy)-1-metoksyethen, 19,6 mg (0,025 mmol) diklorbis(tri-o-tolyfosfin)-palladium(II) (19,6 mg, 0,0250 mmol) og 309 mg (1,00 mmol)tributyltin fluorid (309 mg, 1,00 mmol) i 3,0 ml THF ble avgasset og deretter oppvarmet i 18 timer ved 80°C. Blandingen ble filtrert gjennom Celite®, filtratet blandet med 10 ml vann, blandingen surgjort til pH 2 og ekstrahert med EtOAc. De organiske fasene ble kombinert, tørket med MgSO₄ og konsentrert. Residuet ble rensset ved flash kromatografi (0-5% gradient av metanol i DCM), hvilket gir 98 mg metyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)acetat (51%). M/z 382,2. ber. 381. 18

[0583] En blanding av 98 mg (0,257 mmol) metyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)acetat og 2,0 ml 1,0 M vandig litiumhydroksid i 6 ml metanol/THF (1:1) ble omrørt ved 50°C i 3 timer. Blandingen ble konsentrert og surgjort til pH 3 ved forsiktig tilsetning av 1 N vandig hydrogenklorid. Fellingen ble oppsamlet og tørket i høyvakuum i 18 timer, hvilket gir 2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)eddiksyre. Utbytte 58 mg. M/z 368,2, calc 367,16

[0584] En blanding av 58 mg (0,158 mmol) 2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)eddiksyre, 76 mg (0,20 mmol)N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium heksafluorofosfat, 16 mg (0,30 mmol) ammoniumklorid og 28 µL (0,200 mmol) TEA i N,N-3,0 ml dimetylformamid ble omrørt i 40 min. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og utgnidd med 10 ml vann. Det faste stoffet ble oppsamlet og rensset ved RP HPLC (acetonitril gradient), hvilket gir **300**. Utbytte 8,1 mg. M/z 367,2, ber. 366,18. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,30 (d, J= 8,2, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,04 (d, J= 8,3, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,80 (dt, J= 13,1, 6,5, 1H), 4,49 (q, J= 6,2, 4H), 3,38 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,45 (d, J= 6,6, 6H)

Eksempel 302: 1-(4-(2-(1-isopropyl-3-(metoksymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol 302

Trinn 1:

[0585] Til en blanding av 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre (1,92 g, 6,2 mmol) og N'-isopropyl-hydrazinkarboksylysyre-tert-butylester (1,30 g, 7,5 mmol) i DMF (20 ml) ved 0°C ble tilsatt DIPEA (2,70 ml, 15,5 mmol) og HATU (3,54 g, 9,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 7 timer ved RT før tilsetning av DMF (40 ml) og omrøring natten over. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og det resulterende residuet fordelt mellom DCM og vann. Den vandige fasen ble ekstrahert med DCM (x2) før de kombinerte organiske ekstrakter ble vasket sekvensielt med 10% sitronsylreløsning, mettet natriumbikarbonat-løsning deretter saltvann, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0-90% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir N'-(8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karbonyl)-N'-isopropyl-hydrazin-karboksylysyre-tert-butylester som et hvitt, Faststoff (3,02 g, kvantitativt utbytte). LCMS RT= 4,76 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465/467$. ^1H NMR 400MHz (DMSO- d_6) δ : 8,62 (1 H, s), 8,40 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 7,69 (1 H, s), 7,23-7,22 (2 H, m), 4,81 (1H, s), 4,44 (4 H, s), 1,32 (9 H, s), 1,13 (6 H, d, J = 6,64 Hz)

Trinn 2:

[0586] En løsning av N'-(8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karbonyl)-N'-isopropyl-hydrazinkarboksylysyre-tert-butylester (2,71 g, 5,83 mmol) i metanol (52 ml) ble behandlet med 4N HCl i dioksan (5,83 ml, 23,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50°C natten over før reaksjonen ble konsentrert *i vakuum* og det resulterende residuet utgitt med dietyler, hvilket gir 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre N-isopropyl-hydrazid dihydroklorid som et blekgult skum (2,69 g, kvantitativt utbytte). LCMS RT= 4,17 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365/367$

Trinn 3:

[0587] En suspensjon av 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre N-isopropyl-hydrazid dihydroklorid (2,69 g, 6,1 mmol) i DCM (61 ml) ble behandlet med TEA (3,84 ml, 27,6 mmol). Den resulterende løsningen ble avkjølt til 0°C før metoksyacetylklorid (1,12 ml, 12,3 mmol) ble dråpevis tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved 0°C i 1,75 timer. Reaksjonen ble stanset med mettet natriumbikarbonat-løsning og fasene separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med DCM (x2) før de kombinerte organiske faser ble vasket sekvensielt med 10% sitronsylreløsning, mettet natriumbikarbonat-løsning og saltvann. Den organiske løsningen ble tørket (Na_2SO_4),

konsentrert *i vakuum* og det resulterende faste stoffet utgitt med dietyler, hvilket gir 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre N-isopropyl-N'-(2-metoksy-acetyl)-hydrazid som et gråhvitt, faststoff (2,29 g, 5,24 mmol, 86%). LCMS RT= 4,29 min, [M+H]⁺= 437/439. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ: 9,61 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, J = 8,63 Hz), 7,71 (1 H, s), 7,27 (1 H, dd, J = 8,64, 2,06 Hz), 7,21 (1 H, d, J = 2,06 Hz), 4,84 (1 H, t, J = 6,91 Hz), 4,45 (4 H, s), 3,92 (2 H, s), 3,33 (3 H, s), 1,15 (6 H, d, J = 6,66 Hz)

Trinn 4:

[0588] 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksylysyre N-isopropyl-N'-(2-metoksy-acetyl)-hydrazid (1,00 g, 2,29 mmol) ble suspendert i fosfor (V) oksyklorid (23 ml) deretter omrørt ved 100°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet deretter azeotrop-behandlet med toluen (x3) hvilket gir et brunt, fast stoff. Til det brune faststoffet ble tilsatt eddiksyre (23 ml) og ammoniumklorid (1,76 g, 22,9 mmol), den resulterende blandingen ble omrørt ved 125°C i 2,5 timer og deretter ble ytterligere ammoniumklorid (0,88 g, 11,4 mmol) tilsatt, reaksjonsblandingen omrørt ved 125°C i 1 time, og deretter konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble behandlet med vann og ekstrahert med DCM (x3). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med mettet vandig natriumbikarbonat-løsning deretter fulgt av saltvann og deretter tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende faste stoffet ble utgitt med dietyler, hvilket gir 8-brom-2-(2-isopropyl-5-metoksymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen som et lysebrunt, faststoff (0,73 g, 1,74 mmol, 76%). LCMS RT= 4,95 min, [M+H]⁺= 418/420. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 8,29 (1 H, d, J = 8,65 Hz), 7,93 (1 H, s), 7,31 (1 H, dd, J = 8,66, 2,05 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 2,05 Hz), 5,79-5,78 (1 H, m), 4,49 (4 H, s), 4,33 (2 H, s), 3,27 (3 H, s), 1,43 (6 H, d, J = 6,60 Hz)

Trinn 5:

[0589] En blanding av 8-brom-2-(2-isopropyl-5-metoksymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (100 mg, 0,24 mmol), 2-metyl-1-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propan-2-ol (127 mg, 0,48 mmol), PdCl₂(dppf).DCM (9,8 mg, 0,012 mmol), cesiumkarbonat (234 mg, 0,72 mmol), DME (1,6 ml), vann (0,27 ml) og IMS (0,5 ml) ble avgasset og deretter oppvarmet ved 140°C i 20 min ved anvendelse av mikrobølgebestråling. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom DCM og vann, den vandige fasen ekstrahert to ganger med DCM og de kombinerte organiske ekstrakter vasket med saltvann og deretter tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet RPHPLC (C18

kolonne, gradient 5 til 95% metanol i vann + 0,1% HCO₂H), hvilket gir **302** som et hvitt, faststoff (40 mg, 35%). LCMS: RT = 3,77 min, [M+H]⁺ 478. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 8,37 (1 H, d, J = 8,38 Hz), 8,17 (1 H, s), 7,94 (2 H, d, J = 7,28 Hz), 7,40 (1 H, dd, J = 8,37, 1,80 Hz), 7,28 (1 H, d, J = 1,77 Hz), 5,89-5,88 (1 H, m), 4,74 (1 H, s), 4,53 (4 H, m), 4,38 (2 H, s), 4,04 (2 H, s), 3,32 (3 H, s), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,10 (6 H, s).

Eksempel 303: (3R,4R)-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-3-ol 303

[0590] 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksylysyre-tert-butylester (1,05 g, 2,21 mmol) ble delvis oppløst i tørr dietylenglykoldimetyleter (25 ml) og en løsning av boran/THF kompleks (1M i THF, 13,2 ml, 13,2 mmol) ble dråpevis tilsatt. Etter omrøring i kort tid ved RT ble blandingen hensatt i 16 timer. Blandingene ble deretter avkjølt i is og vann (2 ml), 2M natriumhydroksid (6,5 ml) og 35% hydrogenperoksid (1,7 ml, 16,24 mmol) ble sekvensvis og dråpevis tilsatt. Blandingene ble oppvarmet ved 50°C i 6 timer, deretter avkjølt, fortynnet med vann (ca. 45 ml) og ekstrahert tre ganger med EtOAc. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0-8,5% metanol i DCM), hvilket gir tittelforbindelsen (0,78 g, 71%), inneholdende ca. 20% av 4-hydroksypiperidinisomer. Dette materialet ble omkrystallisert to ganger fra EtOAc/metanol, hvilket gir racemisk-trans-3-hydroksy-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester inneholdende <5% av cis isomer (0,38 g). LCMS RT= 4,44, [M+H]⁺ = 495. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 8,39 (1 H, d, J = 8,25 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,47 (1 H, d, J = 2,62 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,29, 1,80 Hz), 6,77 (1 H, s), 6,07-5,99 (1 H, m), 4,37-4,37 (6 H, m), 4,19-4,18 (1H, m), 3,73-3,73 (1 H, m), 2,66-2,66 (3 H, m), 1,81-1,81 (1 H, m), 1,61 (6 H, d, J = 6,01 Hz), 1,50 (9 H, s)

[0591] Til en løsning av trans-racemisk-3-hydroksy-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (180 mg, 0,36 mmol) i DCM (1 ml) og metanol (0,6 ml) ble langsomt tilsatt 4M HCl i dioksan (1,6 ml) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble utgitt i dietyleter, hvilket gir 4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-3-ol som ble oppløst, hvilket gir (3R,4R) enantiomer **303** som et hvitt, faststoff (172 mg, kvantitativt). LCMS: RT = 2,41 min, [M+H]⁺ 395. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,30 (1H, br, s), 9,10 (1H, br, s),

8,36 (1 H, d, $J = 8,28$ Hz), 8,10 (1H, br, s), 8,06 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, $J = 8,38$ Hz), 6,91 (1 H, s), 5,87 (1H, m), 4,53 (4 H, d, $J = 8,12$ Hz), 3,90 (1H, br, m), 3,25 (2H, m), 2,78 (1H, m), 2,52 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,50 (1 H, d, $J = 6,58$ Hz)

Eksempel 305: 2-(5-(9-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)acetamid 305

[0592] 8-brom-2-jod-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen med 2-karbamimidoyl-acetamidhydroklorid og isopropylhydrazin hydroklorid ble omsatt som for Eksempel 420. Råproduktet ble rensert ved omvendt fase HPLC, hvilket gir **305** (29 mg oppnådd). LCMS: 433,0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,79 (dt, $J = 13,2, 6,6$ Hz, 1H), 4,53 (s, 4H), 3,45 (s, 2H), 1,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H)

Eksempel 306: 5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on 306

[0593] **22** (85,0 mg, 0,257 mmol) oppløst i acetonitril (2 ml, 50 mmol) og vann (2 ml, 100 mmol) med oppløst kaliumacetat (85,5 mg, 0,871 mmol). Blandingen ble avgasset med bobling med nitrogen i 5 min. 2-fluorpyridin-5-boronsyre (47,1 mg, 0,334 mmol) ble tilsatt og deretter $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg, 0,035 mmol). Reaksjonen ble mikrobølgebehandlet ved 145°C 35 min. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske faser ble konsentrert, hvilket gir fluor mellomprodukt, 10-(6-fluorpyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin, som ble oppløst i 1,2-dimetoksyetan (3,00 ml, 28,9 mmol). 10% vandig HCl (3 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt og oppvarmet ved 80°C natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk, hvilket gir **306**, analysert ved rHPLC. MS: (ESI+) = 390,1

Eksempel 307: 4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-yl)piperazin-2-on 307

[0594] En løsning av **22** (80,0 mg, 0,242 mmol), piperazin-2-on (48,4 mg, 0,484 mmol), XPhos (23,0 mg, 0,0484 mmol) og natrium-tert-butoksid (46,5 mg, 0,484 mmol) ble oppvarmet i mikrobølgeovn ved 125°C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite® deretter skyllet med EtOAc. Filtratet ble vasket med vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket Na_2SO_4 og konsentrert, hvilket gir **307**, analysert ved rHPLC. MS: (ESI+) = 395,2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,72 (dt, $J = 13,1, 6,6$ Hz, 1H), 4,62

- 4,52 (m, 2H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,37 - 3,30 (m, 2H), 1,51 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Eksempel 308: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-(metoksymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid 308

Trinn 1:

[0595] 8-brom-2-(2-isopropyl-5-metoksymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (250 mg, 0,60 mmol), 3,6-dihydro-2H-pyridin-1-N-Boc-4-boronsyre pinacol ester (370 mg, 1,20 mmol), cesiumkarbonat (585 mg, 1,79 mmol) og 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenepalladium (ii) diklorid, DCM (24 mg, 0,03 mmol) ble suspendert i DME (4,0 ml), IMS (1,3 ml) og vann (0,68 ml) og reaksjonsblandingen spylt med argon. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved anvendelse av mikrobølgebestråling i et forseglet rør ved 140°C i 20 min. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann, ekstrahert med DCM (2 × 15 ml) og de kombinerte organiske faser ble vasket med saltvann, tørket (Na_2SO_4) og deretter konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , under eluering med 5% metanol i DCM), hvilket gir 4-[2-(2-isopropyl-5-metoksymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester som et brunt skum (224 mg, 72%). LCMS: RT = 5,08 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521$

Trinn 2:

[0596] Til en løsning av 4-[2-(2-isopropyl-5-metoksymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (224 mg, 0,43 mmol) i IMS (3 ml) ble tilsatt en katalytisk mengde av palladium på karbon (10% by vekt) og reaksjonsblandingen omrørt under en atmosfære av hydrogen ved 50°C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og de faste stoffene vasket med IMS (10 ml). Filtratet ble konsentrert *i vakuum* og det resulterende residuet underkastet flash kromatografi (SiO_2 , under eluering med 2% MeOH i DCM), hvilket gir 4-[2-(2-isopropyl-5-metoksymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester som en gul olje (162 mg, 72%). LCMS: RT = 5,05 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 523$

Trinn 3:

[0597] Til en løsning av 4-[2-(2-isopropyl-5-metoksymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-

butylester (158 mg, 0,30 mmol) i DCM (1,5 ml) ble tilsatt TFA (1,5 ml, 20,2 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 30 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert *i vakuum* og residuet azeotrop-behandlet med eter. Den resulterende oljen ble utgnidd med dietyleter, hvilket gir 2-(2-isopropyl-5-metoksymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen trifluoracetatsalt som et faststoff som ble oppsamlet ved filtrering (103 mg, 64%). LCMS RT = 3,03 min, $[M+H]^+ = 423$. ^1H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ : 8,56 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J = 8,33 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,00 (1 H, dd, J = 8,38, 1,78 Hz), 6,85 (1 H, d, J = 1,73 Hz), 5,81-5,80 (1 H, m), 4,46 (4 H, d, J = 2,51 Hz), 4,33 (2 H, s), 3,34 (2 H, d, J = 12,58 Hz), 3,27 (3 H, s), 2,98-2,95 (2 H, m), 2,82 (1 H, t, J = 11,91 Hz), 1,93 (2 H, d, J = 13,66 Hz), 1,75 (2 H, t, J = 12,95 Hz), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz)

Trinn 4:

[0598] En suspensjon av 2-(2-isopropyl-5-metoksymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen trifluoracetatsalt (99 mg, 0,18 mmol) i THF (1,8 ml) ble behandlet med 2-bromacetamid (109 mg, 0,2 mmol) fulgt av kaliumkarbonat (56 mg, 0,41 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur før fortynning med DCM og vann. Den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med DCM og de kombinerte organiske ekstrakter vasket med mettet vandig natriumbikarbonat fulgt av saltvann og deretter tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i metanol, løsningen avkjølt til 0°C og behandlet med vann for å danne et presipitat som ble filtrert fra og vasket med kald metanol/vann, hvilket gir et hvitt, fast stoff. Det faste stoffet ble azeotrop-behandlet med metanol og deretter dietyleter, hvilket gir **308** som et hvitt, faststoff (38 mg, 43%). LCMS: RT = 2,66 min, $[M+H]^+ = 480$. ^1H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ : 8,39 (1 H, d, J = 8,32 Hz), 8,16 (1 H, s), 7,09-7,08 (1 H, m), 6,97 (1 H, s), 5,76-5,74 (1 H, m), 4,58 (4 H, d, J = 14,42 Hz), 4,51 (2 H, s), 3,96 (2 H, s), 3,60 (2 H, d, J = 11,71 Hz), 3,37 (3 H, s), 3,20 (2 H, m), 2,86 (1 H, m), 2,03 (4 H, m), 1,53 (6 H, d, J = 6,57 Hz)

Eksempel 309: 2-(1-isopropyl-3-(metoksymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oksazepin 309

Trinn 1:

[0599] En blanding av 9-brom-2-jod-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (2,00 g, 5,1 mmol), 2-metoksy-acetamidin hydroklorid (0,76 g, 6,1 mmol) og TEA (5,00 ml, 35,9 mmol) i DMF (38 ml) ble evakuert og igjen fylt med nitrogen (x3). Reaksjonen ble behandlet med Xantphos (0,15 g, 0,26 mmol) og palladium (II) acetat (57 mg, 0,26

mmol) før reaksjonen ble spylt med karbonmonoksidgass og reaksjonsblandingen omrørt ved 60°C i 3,5 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, spylt med nitrogen og deretter behandlet med isopropyl-hydrazin hydroklorid (1,70 g, 15,0 mmol) og eddiksyre (19 ml). Etter omrøring ved 60°C i 1,5 timer ble reaksjonen fortynnet med EtOAc (350 ml). Løsningen ble vasket med 1N NaOH (2 x 50 ml) fulgt av saltvann (50 ml), deretter tørket (Na_2SO_4) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0-3% metanol i DCM) deretter utgitt med dietyleter, hvilket gir 9-brom-2-(2-isopropyl-5-metoksymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen som et blekrosa, faststoff (0,85 g, 2,0 mmol, 40%). LCMS RT= 4,95 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418/420$. ^1H NMR 400MHz (DMSO- d_6) δ : 8,44 (1H, d, $J = 2,57$ Hz), 7,94 (1 H, s), 7,43 (1 H, dd, $J = 8,74, 2,58$ Hz), 6,99 (1 H, d, $J = 8,74$ Hz), 5,72-5,63 (1 H, m), 4,49 (4 H, d, $J = 3,06$ Hz), 4,33 (2 H, s), 3,27 (3 H, s), 1,44 (6 H, d, $J = 6,60$ Hz).

Trinn 2:

[0600] Til en suspensjon av 9-brom-2-(2-isopropyl-5-metoksymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (0,85 g, 2,0 mmol) i IMS (20 ml) ble tilsatt DCM (6 ml). Blandingen ble avgasset med nitrogen før behandling med palladium på karbon (10% palladium, 50% vann, 350 mg). Karet ble evakuert og igjen fylt med hydrogen og omrørt ved romtemperatur i 18 timer før ytterligere katalysator ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 72 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og deretter konsentrert *i vakuum*, hvilket gir **309** som et blekgult, faststoff (0,73 g, kvantitativt utbytte). LCMS RT= 4,55 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340$. ^1H NMR 400MHz (DMSO- d_6) δ : 8,37 (2 H, dd, $J = 9,88, 1,75$ Hz), 7,30 (1H, ddd, $J = 7,93, 7,18, 1,70$ Hz), 7,12-7,12 (1 H, m), 7,03 (1 H, dd, $J = 8,19, 1,22$ Hz), 5,83-5,74 (1 H, m), 4,48-4,47 (4 H, m), 4,36 (2 H, s), 3,28 (3 H, s), 1,45 (6 H, d, $J = 6,60$ Hz)

Eksempel 313: 9-brom-2-(3-cyklopropyl-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 313

[0601] 8-brom-2-jod-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen med cyklopropankarboksamidinhydroklorid og isopropylhydrazinhydroklorid ble omsatt som i Eksempel 420. Råproduktet ble rensert ved omvendt fase HPLC, hvilket gir **313** (75 mg oppnådd). LCMS: 414,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,30 (m, H), 7,90 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,75 (dt, $J = 13,2, 6,6$ Hz, 1H), 4,51 (m, 4H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 0,93 - 0,85 (m, 2H), 0,84 - 0,77 (m, 12H)

Eksempel 314: 9-(1-etylpiiperidin-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 314

[0602] Til en omrørt suspensjon av 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen trifluor acetat (189 mg, 0,37 mmol) i DCE (3 ml) ble tilsatt eddiksyre (3 dråper, katalytisk) acetaldehyd (0,023 ml, 0,41 mmol) og natrium triazetoksyborhydrid (94 mg, 0,44 mmol). Etter omrøring i 2 timer ved RT ble DCM tilsatt og blandingen vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonat, vann og deretter saltvann før tørking (MgSO₄), filtrering og konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 20% metanol i DCM) og deretter frysetørket fra metanol/-vann og utnidd i petroleter, hvilket gir **314** som et brunt, faststoff (18 mg, 12%). LCMS: RT = 2,73 min, [M+H]⁺ = 407. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ: 8,32 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,90 (2 H, d, J = 2,38 Hz), 7,06 (1 H, d, J = 8,41 Hz), 6,90 (1 H, s), 5,90-5,89 (1 H, m), 4,49 (4 H, d, J = 7,47 Hz), 2,97 (2 H, d, J = 10,98 Hz), 2,34 (2 H, q, J = 7,20 Hz), 1,95 (2 H, t, J = 11,47 Hz), 1,76 (2 H, d, J = 12,54 Hz), 1,72-1,54 (3 H, m), 1,48 (6 H, d, J = 6,59 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,20 Hz)

Eksempel 315: (5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol 315

[0603] En løsning av 8-brom-2-(2-isopropyl-5-metoksymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen **309** (280 mg, 0,67 mmol) i 48% vandig HBr (4,19 ml) ble oppvarmet ved 100°C i 4 timer før avkjøling til romtemperatur. Løsningen ble nøytralisert ved tilsetning av 1M vandig natriumkarbonat og deretter ekstrahert med DCM, den organiske fasen vasket med vann og deretter tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir [5-(8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol som et kremfarget, faststoff (162 mg, 60%). LCMS RT = 4,74 min, [M+H]⁺ = 404. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ: 8,30 (1 H, d, J = 8,65 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,33 (1 H, dd, J = 8,65, 2,06 Hz), 7,27 (1 H, d, J = 2,03 Hz), 5,82-5,75 (1 H, m), 5,18 (1 H, t, J = 6,03 Hz), 4,51 (4 H, s), 4,40 (2 H, d, J = 5,99 Hz), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz)

[0604] En løsning av [5-(8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol (67 mg, 0,17 mmol) i IMS ble avgasset og deretter behandlet med Pd/C (10% vekt. 120 mg) før omrøring ved romtemperatur under en atmosfære av hydrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite®, vasket med DCM og filtratet konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 7% metanol i DCM), hvilket gir **315**

som et hvitt, faststoff (13 mg, 24%). LCMS: RT = 3,79 min, [M+H]⁺ = 326. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ: 8,42 (1 H, dd, J = 8,03, 1,74 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,33 (1 H, ddd, J = 8,16, 7,12, 1,77 Hz), 7,16-7,16 (1 H, m), 7,06 (1 H, dd, J = 8,18, 1,21 Hz), 5,86 (1 H, t, J = 6,61 Hz), 5,21 (1 H, t, J = 6,03 Hz), 4,52 (4 H, q, J = 5,81 Hz), 4,42 (2 H, d, J = 6,00 Hz), 1,48 (6 H, d, J = 6,61 Hz)

Eksempel 316: 3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo [1,2-d] [1,4]oksazepin-9-yl)propanamid 316

[0605] En blanding av 0,194 g(0,500 mmol) **194**, 0,180 ml (2,00 mmol) metylakrylat, 22,4 mg (0,0999 mmol) palladiumacetat, 122 mg (0,400 mmol)tri-o-tolylfosfin og 0,278 ml, (2,00 mmol) TEA i 4,0 ml ofDMF ble oppvarmet ved 100°C i 6 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og fordelt mellom EtOAc og vann. De organiske ekstrakter ble vasket med fortynnet vandig HCl, vann, saltvann, tørket over Na₂SO₄ og konsentrert *i vakuum*. Residuet ble rensset på 4 g silikakolonne under eluering med heptan-etOAc gradient, hvilket gir (E)-metyl 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)akrylat. Utbytte 0,11 g. M/z 380,2, ber. 379,16

[0606] En løsning av 0,11 g (0,28 mmol) (E)-metyl 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)akrylat i 5 ml THF/etanol blanding ble underkastet hydrogenering over 100 mg 10% Pd-C i 4 timer. Blandingen ble filtrert gjennom Celite®; filtratet ble konsentrert *i vakuum*, hvilket gir metyl 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propanoat. Utbytte 96 mg. M/z 382,2, ber. 381,18, som ble behandlet med litiumhydroksid, hvilket gir 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propansyre. M/z 368,2, ber. 367,16

[0607] Ved å følge metodene i Eksempel 300 ble metyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propanoat omdannet til **316**. M/z 367,1, ber. 366,18. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,29 (d, J = 8,2, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,3, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,81 (dt, J = 13,1, 6,4, 1H), 4,48 (s, 4H), 2,80 (t, J = 7,5, 2H), 2,36 (dd, J = 16,8, 9,2, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,5, 6H)

Eksempel 317: 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]-pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin (264) 317

[0608] En blanding av [9-klor-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-karboksamid (0,520 g, 1,96 mmol) og 1,1-dimetoksy-N,N-dimetylmetanamin (1,305 ml, 9,824 mmol) i toluen (28,2 ml, 265 mmol) ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. LCMS: ingen stm, hovedtopp m/z 320,1. Etter avkjøling ble mellomproduktet konsentrert. En blanding av mellomproduktet og isopropylhydrazinhydroklorid (0,4345 g, 3,929 mmol) i eddiksyre (18 ml, 320 mmol) ble oppvarmet ved 85°C i 3 timer. Blandingen ble avkjølt og filtrert fra en uoppløselig urenhet. Moderluten ble konsentrert i *vakuum*. Residuet ble fortynnet med EtOAc og deretter vasket med vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket Na₂SO₄, filtrert og konsentrert, hvilket gir **317**. MS: (ESI+) = 331,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,29 (s, 1H), 7,97 (d, J= 24,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 1H), 5,85 (dq, J= 13,0, 6,4 Hz, 1H), 4,66 (dd, J= 5,2, 2,5 Hz, 2H), 4,63 - 4,54 (m, 2H), 1,48 (d, J= 6,6 Hz, 6H).

Eksempel 318:1-(5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin 318

[0609] En suspensjon av [5-(8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol **315** (166 mg, 0,51 mmol) i DCM (5 ml) ble behandlet med Dess-Martin periodinan (DMP, 238 mg, 0,56 mmol) og den resulterende løsning omrørt ved romtemperatur i 2 timer under en atmosfære av nitrogen. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av natriumtiosulfat (620 mg i 1 ml vann) før tilsetning av ytterligere vann og ekstrahert to ganger med DCM. De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann og deretter tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert i *vakuum*, hvilket gir 5-(4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-karbaldehyd som et kremfarget, faststoff (170 mg, kvantitativt). LCMS RT = 4,30 min, [M+H]⁺ 324. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,91 (1 H, s), 8,43 (1 H, dd, J = 8,06, 1,78 Hz), 8,11 (1H, s), 7,34-7,34 (1 H, m), 7,17-7,17 (1 H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,17, 1,23 Hz), 6,03 (1 H, m), 4,57-4,48 (4 H, m), 1,55 (6 H, d, J = 6,60 Hz)

[0610] En blanding av 5-(4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-karbaldehyd (85 mg, 0,26 mmol), eddiksyre (katalytisk, 2 dråper), 4Å molekylsichter og dimetylamin-hydroklorid (24 mg, 0,29 mmol) i THF (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 10 min før tilsetning av natriumtriacetoksyborhydrid (66 mg, 0,31 mmol). Etter omrøring ved RT i ytterligere 18 timer ble reaksjonsblandingen fortynnet med DCM, den organiske fasen vasket med mettet vandig natriumbikarbonat fulgt av vann og deretter saltvann, deretter tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert i *vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet RPHPLC (C18 kolonne, gradient 5 til 98% metanol i vann + 0,1% HCO₂H), hvilket gir **318** som et hvitt, faststoff (13 mg,

14%). LCMS: RT = 3,18 min, [M+H]⁺ 353. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 8,45 (1 H, dd, J = 8,02, 1,76 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,39-7,32 (1 H, m), 7,19-7,19 (1 H, m), 7,09 (1 H, dd, J = 8,15, 1,25 Hz), 5,89 (1 H, m), 4,54 (4 H, d, J = 2,46 Hz), 3,47 (2 H, s), 2,24 (6 H, s), 1,51 (6 H, d, J = 6,59 Hz)

Eksempel 319: racemisk-cis-2-(3-hydroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid 319

Trinn 1:

[0611] Racemisk-trans-3-hydroksy-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester fra Eksempel 328 (inneholdende ca. 24% av 4-hydroksypiperidin isomer, 0,32 g, 0,65 mmol) ble oppløst i DCM (15 ml) og avkjølt i et isbad. Dess-Martin periodinan (0,3 M i DCM, 4,33 ml, 1,3 mmol) ble tilsatt dråpevis, blandingen ble omrørt ved 0-10°C i 7 timer og deretter plassert i kjøleskap i 16 timer. Vandig natriumbisulfat og natriumbikarbonat (10 ml hver) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 min. Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med DCM. Kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0-5% metanol i DCM) og deretter utgnidning med eter, hvilket gir 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3-okso-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (86 mg). Ytterligere produkt ble gjenvunnet fra utgnidningsvæsken (59 mg). Total utbytte 145 mg (45%). LCMS RT= 3,53, [M+H]⁺ = 493, [M+H+MeOH]⁺ = 525.

Trinn 2:

[0612] En løsning av 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo-[e]azulen-8-yl]-3-okso-piperidin-1-karboksylysyre-tert-butylester (145 mg, 0,29 mmol) i tørr THF (10 ml) ble avkjølt til -78°C og en løsning av litiumtri-sek-butylborhydrid i THF (L-Selectrid®, 1M, 0,30 ml, 0,30 mmol) ble dråpevis tilsatt. Blandingens ble omrørt ved -78°C i 1 time og deretter ble vandig natriumbikarbonat tilsatt dråpevis. Etter oppvarming til romtemperatur ble blandingen ekstrahert tre ganger med EtOAc. De samlede organiske ekstrakter ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0-5% metanol i DCM), hvilket gir racemisk-cis-3-hydroksy-4-[2-(2-isopropyl-2H-

[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (92 mg, 64%). LCMS RT= 3,39, [M+H]⁺= 495.

Trinn 3:

[0613] Til en løsning av racemisk-cis-3-hydroksy-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (92 mg, 0,186 mmol) i DCM (0,5 ml) og metanol (0,3 ml) ble langsomt tilsatt en løsning av hydrogenklorid i dioksan (4M, 0,8 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer 20 min, deretter konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble utgitt to ganger med eter og tørket under vakuum, hvilket gir racemisk-cis-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-3-ol hydroklorid (86 mg, 108%). LCMS RT= 1,93, [M+H]⁺= 395.

Trinn 4:

[0614] cis-racemisk-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-yl]-piperidin-3-ol hydroklorid (86 mg, 0,19 mmol) ble omsatt med N,N-dimetyl-2-kloracetamid (26 mg, 0,21 mmol), hvilket gir **319** (51 mg, 57%). LCMS: RT = 2,58 min, [M+H]⁺ = 480. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ: 8,29 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,90-7,90 (2 H, m), 7,08 (1 H, dd, J = 8,37, 1,72 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 1,65 Hz), 5,89-5,88 (1 H, m), 4,56-4,41 (4 H, m), 4,08 (1 H, br), 3,79 (1 H, br), 3,17 (2 H, m), 3,06 (3 H, s), 2,88 (2 H, m), 2,82 (3 H, s), 2,62 (1 H, m), 2,39 (1 H, m), 2,22 (2 H, m), 1,53 (1 H, m), 1,48 (6 H, d, J = 6,61 Hz)

Eksempel 320: racemisk-trans-2-(3-hydroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid 320

[0615] trans-racemisk-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]-azulen-8-yl]-piperidin-3-ol hydroklorid (0,15 g, 0,35 mmol) ble omsatt med N,N-dimetyl-2-kloracetamid (46 mg, 0,38 mmol), hvilket gir **320** (135 mg, 80%). LCMS: RT = 2,50 min, [M+H]⁺ = 480. ¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 8,40 (1 H, d, J = 8,26 Hz), 7,86 (1 H, s), 7,43 (1 H, s), 7,08-7,03 (1 H, m), 6,82 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 6,02 (1 H, m), 4,38 (4 H, m), 4,10 (1H, br, m), 3,38 (2 H, m), 3,31 (2 H, m), 3,09 (3 H, s), 3,00 (1H, m), 2,98 (3 H, s), 2,47 (2H, m), 1,86 (2 H, m), 1,60 (6 H, dd, J = 6,59, 2,76 Hz)

Eksempel 321: 2-((1R,3r,5S)-3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-yl)acetamid 321

Trinn 1:

[0616] Et kar ble fylt med **52** (1,00 g, 2,67 mmol, bis(neopentyl glykolato)diboron (905 mg, 4,01 mmol), kaliumacetat (918 mg, 9,35 mmol) og dioksan (12 ml) før karet ble forseglet og avgasset med nitrogen i 10 min. Til reaksjonen ble tilsatt PdCl₂dppf.DCM (109 mg, 0,13 mmol, 5 mol%) og reaksjonen spylt med nitrogen før omrøring ved 90°C i 65 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og deretter fortynnet med DCM (200 ml) og behandlet med aktivert karbon. Blandingen ble filtrert og filtratet ble vasket med vann, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 8-(5,5-dimetyl-[1,3,2]dioksaborinan-2-yl)-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (1,00 g, 2,46 mmol, 92%). LCMS RT= 3,79 min, [M-HCC(CH₃)₂CH+H]⁺= 340

Trinn 2:

[0617] Til en løsning av 3-okso-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksytsyre-tert-butylester (500 mg, 2,22 mmol) i THF (5 ml) ved -78°C ble tilsatt 1M LiHMDS i THF (2,44 ml, 2,44 mmol) dråpevis. Den resulterende blandingen ble omrørt ved -78°C i 1 time før dråpevis tilsetning av en løsning av N-fenylbis(trifluormetansulfonimid) (872 mg, 2,44 mmol) i THF (5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 4 timer før behandling med mettet natriumbikarbonat-løsning. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc, tørket (MgSO₄) og konsentrert *i vakuum* før flash kromatografi (SiO₂, gradient 0-40% EtOAc i cykloheksan). Det resulterende residuet ble ytterligere rensset ved flash kromatografi (SiO₂, gradient 0-100% DCM i cykloheksan), hvilket gir 3-trifluormetansulfonyloksy-8-aza-bicyklo[3.2.1]okt-2-en-8-karboksytsyre-tert-butylester (402 mg, 0,56 mmol, 25%). ¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 6,11 (1H, s), 4,48 (2H, m), 3,02 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,13 (1H, m), 2,09 (1 H, m), 2,04 (1H, m), 2,03 (1H, s), 1,48 (9 H, s)

Trinn 3:

[0618] Et kar ble fylt med 8-(5,5-dimetyl-[1,3,2]dioksaborinan-2-yl)-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (237 mg, 0,56 mmol), PdCl₂dppf. DCM (46 mg, 0,06 mmol, 10 mol%) og cesiumkarbonat (456 mg, 1,40 mmol) før evakuering og igjen fylling med nitrogen. Til den resulterende blandingen ble tilsatt en løsning av 3-trifluormetansulfonyloksy-8-aza-bicyklo[3.2.1]okt-2-en-8-karboksytsyre-tert-butylester (402 mg, 0,56 mmol) i DME (2 ml), fulgt av vann (0,2 ml).

Reaksjonen ble evakuert og igjen fylt med nitrogen før omrøring ved 110°C i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom EtOAc og vann, den organiske fasen ble separert, tørket (MgSO₄) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0-100% EtOAc i cykloheksan), hvilket gir 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-8-aza-bicyklo[3.2.1]okt-2-en-8-karboksytsyre-tert-butylester som en fargeløs olje (177 mg, 0,35 mmol, 63%). LCMS RT= 4,84 min, [M+H]⁺= 503

Trinn 4:

[0619] Til en avgasset løsning av 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-8-aza-bicyklo[3.2.1]okt-2-en-8-karboksytsyre-tert-butylester (176 mg, 0,35 mmol) i eddiksyre (7 ml) ble tilsatt palladiumhydroksid på karbon (20% palladium, 50% vann, 62 mg). Karet ble evakuert og igjen fylt med hydrogengass (x3) før reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 100 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom et sjikt av celite®, vasket med EtOAc og filtratet konsentrert *i vakuum*, hvilket gir en blanding av endo/exo-3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksytsyre-tert-butylester som en sort gummi (177 mg, 0,35 mmol, kvantitativt utbytte). LCMS RT= 4,83 min, [M+H]⁺= 505

Trinn 5:

[0620] Til en løsning av 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-8-aza-bicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksytsyre-tert-butylester (177 mg, 0,35 mmol) i dioksan (10 ml) ble tilsatt 4M HCl i dioksan (5 ml) og metanol (5 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble tatt opp i metanol og lastet på en SCX-2 patron, under eluering med metanol og deretter 2M NH₃ i metanol. Den basiske fraksjonen ble konsentrert *i vakuum*, hvilket gir en blanding av endo/exo-8-(8-aza-bicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen som et brunt glass (91 mg, 0,22 mmol, 64%). LCMS RT= 2,77 min og 2,91 min, [M+H]⁺= 405

Trinn 6:

[0621] En løsning av endo/exo-8-(8-aza-bicyklo[3.2.1]okt-3-yl)-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (91 mg, 0,22 mmol) i DCM (1 ml) ble behandlet med TEA (38 µL, 0,27 mmol) fulgt av bromacetamid (37 mg, 0,27 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 22 timer før

konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 7% 2M NH₃ (metanol) i DCM) og endo/exo isomerer separert ved RPHPLC (C6-fenyl kolonne, gradient 5 til 25% acetonitril i vann + 0,1% HCO₂H over 20 min), hvilket gir tittelforbindelsene som hvite faste stoffer (3 mg og 13 mg av henholdsvis første og andre isomer under eluering). Første eluerende isomer ble tilordnet som **321**: LCMS: RT = 2,64 min, [M+H]⁺ = 462. ¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 8,45 (1 H, d, J = 8,40 Hz), 8,10 (1H, br), 7,97 (1 H, br), 7,89 (1 H, s), 7,67 (1 H, s), 7,14 (1 H, d, J = 8,52 Hz), 7,02 (1 H, s), 5,99 (1 H, m), 5,81 (1 H, br), 4,49-4,47 (4 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,19 (3 H, m), 2,66-2,56 (2 H, m), 2,04-1,96 (4 H, m), 1,66 (2 H, m), 1,59 (6 H, d, J = 6,63 Hz)

Eksempel 322: 2-((1R,3s,5S)-3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo [1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-yl)acetamid 322

[0622] Ved å følge metodene i Eksempel 321 ble andre eluerende isomer tilordnet som **322**: LCMS: RT = 2,70 min, [M+H]⁺ = 462. ¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 8,45 (1 H, d, J = 8,31 Hz), 8,02 (1H,br), 7,88 (1 H, d, J = 0,67 Hz), 7,74 (1 H, br), 7,66 (1 H, s), 7,06 (1 H, dd, J = 8,35, 1,82 Hz), 6,93 (1H, d, J = 1,77 Hz), 5,99-5,98 (1 H, m), 5,75 (1 H, br), 4,47-4,46 (4 H, m), 3,42 (2 H, m), 3,16 (2 H, s), 2,92-2,90 (1 H, m), 2,10-2,08 (2 H, m), 2,00 (2 H, t, J = 12,82 Hz), 1,82-1,81 (4 H, m), 1,59 (6 H, d, J = 6,63 Hz)

Eksempel 323: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4-metylpiperazin-1-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin 323

[0623] En løsning av 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[3,2-f][1,4]oksazepin (66,0 mg, 0,200 mmol;), 1-metylpiperazin, (88,5 µL, 0,798 mmol) og TEA (167 µL, 1,20 mmol) i N,N-dimetylacetamid (3,00 ml, 32,3 mmol) ble oppvarmet i mikrobølgeovn ved 160°C i 20min.

Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite® og deretter skyllet med EtOAc. Filtratet ble vasket vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket Na₂SO₄, konsentrert.

Råproduktet ble rensert ved rHPLC, hvilket gir **323**. MS: (ESI⁺) = 395,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,72 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 5,88 (dt, J= 13,2, 6,7 Hz, 1H), 4,49 (m, 4H), 3,61 - 3,48 (m, 4H), 2,42 - 2,34 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,47 (d, J= 6,6 Hz, 6H)

Eksempel 324: 4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2 -f] [1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-2-on 324

[0624] Ved å følge metodene i Eksempel 323 ble 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin og piperazin-2-on omsatt, hvilket gir **324**. MS: (ESI+) = 395,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,88 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,60 - 4,40 (m, 4H), 4,06 (s, J = 8,0 Hz, 2H), 3,84 - 3,68 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Eksempel 325: 4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-2-on 325

[0625] En løsning av 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[3,4-f][1,4]oksazepin **264** (55,0 mg, 0,166 mmol), piperazin-2-on (0,110 g, 1,10 mmol) og TEA (0,275 ml, 1,97 mmol) i N-metylpyrrolidinon (3,00 ml, 31,1 mmol) ble oppvarmet ved 150°C i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite® og deretter skyllet med EtOAc. Filtratet ble vasket vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket Na₂SO₄ og konsentrert, hvilket gir **325**, analysert ved rHPLC. MS: (ESI+) = 395,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,88 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,63 - 4,30 (m, 4H), 4,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,81 - 3,63 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Eksempel 327: 4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on 327

[0626] Ved å følge metoden i **203**, ble fremstilt ved å substituere 2-fluorpyridin-3-ylboronsyre med 2-fluorpyridin-4-ylboronsyre, hvilket gir 10-(2-fluorpyridin-4-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin (0,242 g, 24%, MS (ESI(+)): m/z 404,9 (M+H), som ble behandlet med 10% vandig HCl, hvilket gir **327** (0,141 g, 59%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3, 1H), 7,49 (d, J = 6,9, 1H), 7,15 (d, J = 8,6, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,48 (d, J = 6,2, 1H), 5,70 (dt, J = 13,2, 6,7, 1H), 4,56 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 403,1 (M+H).

Eksempel 328: (3R,4S)-4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-3-ol 328

Trinn 1:

[0627] 4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3 a-diaza-benzo[e]-azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksylsyre-tert-butylester

(0,60 g, 1,22 mmol) ble delvis oppløst i tørr dietylenglykol dimetyleter (14 ml) og en løsning av boran/THF kompleks (1M i THF, 7,29 ml, 7,29 mmol) ble tilsatt dråpevis. Etter omrøring i kort tid ved RT ble blandingen hensatt i 16 timer. Blandingen ble deretter avkjølt i is og vann (1,1 ml) og hhv. 2M natriumhydroksid (3,6 ml) og 35% hydrogenperoksid (0,94 ml, 8,98 mmol) ble tilsatt dråpevis etter hverandre. Blandingen ble oppvarmet ved 50°C i 8 timer, deretter avkjølt, fortynnet med vann (omtrent 30 ml) og ekstrahert tre ganger med EtOAc. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0-10% metanol i DCM), hvilket gir racemisk-trans-3-hydroksy-4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,46 g, 74%), inneholdende ca. 20% av 4-hydroksypiperidin isomer. LCMS RT= 4,48, $[\text{M}+\text{H}]^+= 509$.

Trinn 2:

[0628] Racemisk-trans-3-hydroksy-4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,215 g, 0,42 mmol) ble suspendert i tørr THF (10 ml) og trifenyfosfin (0,22 g, 0,85 mmol) og kloreddiksyre (82 mg, 0,85 mmol) ble tilsatt. Dietyl-azodikarboksylyat (0,133 ml, 0,85 mmol) ble tilsatt dråpevis og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Blandingen ble konsentrert og det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0-10% metanol i DCM). Det resulterende urene materiale ble oppløst i tørr DCM (5 ml) og tri-fenyfosfin, kloreddiksyre og dietyl-azodikarboksylyat ble tilsatt (mengder som ovenfor). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer, deretter konsentrert *i vakuum*, råproduktet ble utgitt med eter og væsken ble konsentrert. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0-5% metanol i DCM), hvilket gir uren racemisk-cis-3-(2-klor-acetoksy)-4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,297 g), som ble anvendt i de påfølgende trinn uten ytterligere rensning. LCMS RT= 4,61, $[\text{M}+\text{H}]^+= 585/587$.

Trinn 3:

[0629] En løsning av uren racemisk-cis-3-(2-klor-acetoksy)-4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksytsyre-tert-butylester (0,297 g) i dioksan (5 ml) ble omrørt med vandig natriumhydroksid (1M, 4,2 ml) ved RT i 16 timer, fulgt av oppvarming ved 50°C i ca. 24 timer. Den avkjølte blandingen ble ekstrahert tre ganger med EtOAc, de kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det

resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0-5 % metanol i DCM), hvilket gir racemisk-cis-3-hydroksy-4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (17 mg). LCMS RT= 4,50, [M+H]⁺ 509

[0630] Til en løsning av cis-racemisk-3-hydroksy-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester (17 mg, 0,36 mmol) i DCM (1 ml) og metanol (0,6 ml) ble langsomt tilsatt 4M HCl i dioksan (1,5 ml) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble utgitt i dietyleter, hvilket gir racemisk cis-4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-3-ol som ble oppløst som (3R,4S) enantiomer **328** som et hvitt, faststoff (10 mg, 67%). MS RT 2,47, [M+H]⁺ = 409. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,92 (1H, br, d), 8,33 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,08 (1 H, d, J = 8,36 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 1,66 Hz), 5,79 (1 H, t, J = 6,59 Hz), 4,50 (4 H, d, J = 7,99 Hz), 4,06 (1 H, s), 3,27 (2 H, m), 3,17 (2 H, m), 2,97 (2 H, d, J = 14,58 Hz), 2,32-2,27 (1H, m), 2,29 (3 H, s), 1,74 (1 H, d, J = 13,43 Hz), 1,46 (6 H, d, J = 6,59 Hz)

Eksempel 329: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4] oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid 329

[0631] En suspensjon av 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid (310 mg, 0,72 mmol) i DCM (6 ml) og TEA (0,3 ml, 2,16 mmol) ble ultralydbehandlet og omrørt før tilsetning av N,N-dimetyl-2-kloracetamid (98 mg, 0,8 mmol) og TBAI (28 mg, 0,072 mmol) og reaksjonsblandingen omrørt i 72 timer ved RT før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble fordelt mellom vann og DCM og vannfasen ekstrahert fem ganger med DCM, de kombinerte organiske ekstrakter tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 10% metanol i DCM) og deretter utgitt i dietyleter, hvilket gir **329** som et hvitt, faststoff (129 mg, 38%). LCMS: RT = 2,71 min, [M+H]⁺ = 478. ¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 8,44 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,61 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, J = 8,43 Hz), 6,91 (1 H, s), 5,91 (1 H, t, J = 6,63 Hz), 4,45 (4 H, d, J = 14,92 Hz), 3,39 (2 H,m), 3,11 (2 H,m), 3,10 (3 H, s), 2,99 (1 H,m), 2,98 (3 H, s), 2,54 (2 H,m), 2,41 (3 H, s), 1,90 (4 H, s), 1,57 (6 H, d, J = 6,65 Hz)

Eksempel 330: 2-(3-hydroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo [1,2-d] [1,4] oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamid 330

[0632] En blanding av trans-racemisk-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-di-aza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-3-ol hydroklorid (199 mg, 0,46 mmol), 2-brom-2-metyl-N-metyl propionamid (83 mg, 0,46 mmol), NaOH (2 ml, 50% vandig løsning), TBAB (16 mg, 0,05 mmol) og DCM (2,5 ml) ble omrørt kraftig ved RT i 7,5 timer. Fasene ble separert og den vandige fasen ekstrahert tre ganger med 10% metanol i DCM, de kombinerte organiske ekstrakter vasket med saltvann og deretter tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 10% metanol i DCM), hvilket gir **330** (84 mg, 37%). LCMS: RT = 2,54 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494$. ^1H NMR 400MHz (CDCl_3) δ : 8,44 (1 H, d, J = 8,23 Hz), 7,87 (1 H, s), 7,48 (1 H, s), 7,17 (1 H, br), 7,08 (1 H, m), 6,86 (1 H, s), 6,03-6,01 (1 H, m), 4,77-4,07 (4 H, m), 3,82 (1 H, br), 3,17 (1 H, m), 2,86 (3 H, d, J = 4,98 Hz), 2,85 (2H, m), 2,46 (1 H, m), 2,27 (1 H, m), 2,18 (1 H, m), 1,90 (1 H, m), 1,70 (1 H, m), 1,61 (6 H, m), 1,27 (6 H, d, J = 10,69 Hz)

Eksempel 331: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid 331

[0633] En løsning av 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[3,4-f][1,4]oksazepin **264** (80,0 mg, 0,242 mmol), etyl 2-(piperazin-1-yl)acetat (0,275 g, 1,60 mmol) og TEA (0,400 ml, 2,87 mmol) i N-metylpyrrolidinon (4,36 ml, 45,2 mmol) ble oppvarmet ved 150°C i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite® deretter skyllet med EtOAc. Filtratet ble vasket vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket Na_2SO_4 og konsentrert. Til en løsning av rå etylester mellomprodukt i THF (3,00 ml, 37,0 mmol) og vann (3,00 ml, 166 mmol) ble tilsatt litiumhydroksidhydrat (0,0406 g, 0,967 mmol;). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur. Reaksjonen ble stanset med vann og deretter vasket med EtOAc. Den vandige fasen ble konsentrert, hvilket gir 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)eddiksyre som ble anvendt i neste reaksjon. MS: (ESI+) = 439,2

[0634] 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)eddiksyre (0,050 g, 0,00011 mol) ble oppløst i DMF (1,79 ml, 0,0231 mol) og behandlet sekvensielt med N,N-diisopropyletylamin (0,119 ml, 0,000686 mol), dimetylamin-hydroklorid (0,0373 g,

0,000457 mol) og deretter N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-aza-benzotriazol-1-yl)uronium heksafluorofosfat (0,0521 g, 0,000137 mol). Blandingen ble omrørt ved RT i 2 timer. Mettet natriumbikarbonat ble tilsatt og blandingen ekstrahert med EtOAc. Organisk fase ble tørket over natriumsulfat og konsentrert hvilket gir **331**, analysert ved rHPLC. MS: (ESI+) = 466,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,01 - 5,79 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 10,0 Hz, 4H), 3,53 (s, 4H), 3,18 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

Eksempel 332: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl))-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)acetamid 332

[0635] 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl))-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)eddiksyre fra Eksempel 331 (0,050 g, 0,11 mmol) ble oppløst i DMF (1,79 ml, 0,0231 mol) og behandlet sekvensielt med N,N-diisopropyletylamin (0,119 ml, 0,686 mmol), ammoniumklorid (0,0244 g, 0,457 mmol) deretter N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-aza-benzotriazol-1-yl)uronium heksafluorofosfat (0,0521 g, 0,137 mmol;). Blandingen ble omrørt ved RT 2 timer. Mettet natriumbikarbonat ble tilsatt og blandingen ekstrakt med EtOAc. Organisk fase ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir **332**, analysert ved rHPLC. MS: (ESI+) = 466,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,93 (dt, *J* = 13,7, 7,0 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 10,4 Hz, 4H), 3,57 (s, 5H), 2,91 (s, 2H), 1,47 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

Eksempel 333: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f]-[1,4]oksazepin-9(8H)-on 333

[0636] En løsning av 9-klor-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin-2-karboksamid (55,0 mg, 0,166 mmol) i svovelsyre (0,70 ml, 13 mmol) og vann (0,70 ml, 39 mmol) ble oppvarmet ved 125°C i 2 timer. Reaksjonen ble fortynnet med vann, nøytralisert 1M NaOH og deretter ekstrahert EtOAc. Den organiske fasen ble tørket Na₂SO₄ og konsentrert, hvilket gir **333** etter rHPLC rensning. MS: (ESI+) = 313,0

Eksempel 334: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl))-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[3,2-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N-metylacetamid 334

[0637] En løsning av 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[3,2-f][1,4]oksazepin (150,0 mg, 0,4535 mmol), etyl 2-(piperazin-1-yl)acetat (0,275 g, 1,60 mmol) og TEA (0,400 ml, 2,87 mmol) i N-

metylpyrrolidinon (4,36 ml, 45,2 mmol) ble oppvarmet ved 150°C i 2 dager. Reaksjonen ble fortynnet med EtOAc og deretter vask med vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket Na₂SO₄, konsentrert, hvilket gir mellomprodukt etylester som ble oppløst i THF (8,00 ml, 98,6 mmol) og vann (8,00 ml, 444 mmol). Litiumhydroksidhydrat (0,07612 g, 1,814 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur og deretter behandlet med vann og vasket med EtOAc. Den vandige fasen ble konsentrert, hvilket gir 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin-9-yl)piper-azin-1-yl)eddiksyre. MS: (ESI+) = 439,4

[0638] 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]ox-azepin-9-yl)piperazin-1-yl)eddiksyre (0,050 g, 0,00011 mol) ble oppløst i DMF (1,79 ml, 0,0231 mol) og behandlet sekvensielt med N,N-diisopropyletylamin (0,119 ml, 0,000686 mol) 2,00 M metylamin i THF (0,228 ml) og deretter N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroniumheksafluorofosfat (0,0521 g, 0,000137 mol). Blandingen ble omrørt ved RT 2 timer. Mettet natriumbikarbonat ble tilsatt og blandingen ekstrahert med EtOAc. Organisk fase ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir **334**, analysert ved rHPLC. MS: (ESI+) = 452,2

Eksempel 335: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[3,2-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid 335

[0639] 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]ox-azepin-9-yl)piperazin-1-yl)eddiksyre fra Eksempel 334 (0,050 g, 0,00011 mol) ble oppløst i DMF (1,79 ml, 0,0231 mol) og behandlet sekvensielt med N,N-diisopropyletylamin (0,119 ml, 0,000686 mol) dimetylamin-hydroklorid (0,0373 g, 0,000457 mol) deretter N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium heksafluorofosfat (0,0521 g, 0,000137 mol). Blandingen ble omrørt ved RT 2 timer. Mettet natriumbikarbonat ble tilsatt og blandingen ekstrahert med EtOAc. Organisk fase ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir **335**, analysert ved rHPLC. MS: (ESI+) = 466,3

Eksempel 337: 1-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin-9-yl)metyl)urinstoff 337

[0640] **40** (0,6 g, 2,0 mmol), fremstilt i henhold til Eksempel 40, 1-isopropyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,477 mmol, 2,02 mmol) og bis(trifenylfosfin)-palladium(II) klorid (0,059 g, 0,084 mmol) ble kombinert i et 35 ml mikrobølgekar. Deretter ble kaliumkarbonat (1,0 M i vann, 5 ml) og acetonitril (5 ml)

tilsatt. Reaksjonskaret ble deretter underkastet mikrobølgebestråling ved 140°C i 20 min. Blandingen ble ytterligere fortynnet med EtOAc og produktet ble isolert via syre-base ekstraksjon for å gi 0,3 g (50% utbytte) of 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksytsyre.

[0641] 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksytsyre (0,3 g, 0,9 mmol) ble oppløst i THF (3 ml) og ammoniumklorid (0,19 g, 3,6 mmol) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,31 ml, 1,8 mmol) ble tilsatt fulgt av HATU (0,37 g, 0,98 mmol) tilslutt og den resulterende blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Reaksjonen var fullstendig som angitt ved LCMS analyse. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med mettet vandig natriumbikarbonat-løsning og ekstrahert med EtOAc to ganger. De kombinerte organiske faser ble vasket én gang med saltvann og tørket over Na₂SO₄. Væsken ble filtrert og konsentrert til tørrhet. Det rå residuet ble anvendt i de åfølgende reaksjon uten ytterligere rensetrinn. Dette ga 0,3 g (kvantitativt) av 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid **346**. MS (ESI+) *m/z* 338,1 (*M*+*H*⁺), beregnet. 338,4

[0642] Litiumtetrahydroaluminat (0,047 g, 1,3 mmol) ble suspendert i THF (8 ml) og avkjølt til 0°C. En løsning av **346** (0,3 g, 0,9 mmol) i THF (2 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved kald temperatur i 10 min. Kolben ble gradvis bragt til romtemperatur og omrørt i 16 timer. Reaksjonen ble stanset ved å helle over i en blanding av dietyleter og mettet vandig Rochelles salt løsning (1:1). Blandingen inneholdende betydelig emulsjon ble omrørt meget kraftig inntil fasene separerte (ca. 2 h). Fasene ble fordelt og den vandige fasen ble ekstrahert en rekke ganger med EtOAc. De kombinerte organiske faser ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert, hvilket gir (0,15 g, 0,46 mmol) 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metanamin **347** (MS (ESI+) *m/z* 323,1 (*M*+*H*⁺), beregnet. 323,4) som ble oppløst i iseddik (0,8 ml) og vann (5 ml). En løsning av kaliumcyanat (0,114 g, 1,41 mmol) i vann ble tilsatt dråpevis. DMF (3 ml) ble satt til får å bistå med oppløsningen. Den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen oppvarmet ved 50°C i 3 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert for å gi 0,02 g (10% utbytte) av **337**. MS (ESI+) *m/z* 367,1 (*M*+*H*⁺), beregnet. 367,4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 5H), 8,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,42 (s, 7H), 4,47 (s, 3H), 4,17 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H)

Eksempel 338: (2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 338

[0643] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **93** og L-prolinamid, omsatt og råproduktet underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 8% metanol i DCM) deretter omkrystallisering fra metanol, hvilket gir **338** som et hvitt, faststoff (115 mg, 44%). LCMS: RT = 2,48 min, [M+H]⁺ 409. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,06 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,33 (1 H, br), 6,92 (1 H, br), 5,97-5,96 (1 H, m), 5,94 (1 H, s), 4,53-4,45 (4 H, m), 4,30 (1 H, d, J = 8,51 Hz), 3,59 (1 H, s), 3,37 (1 H, d, J = 9,93 Hz), 2,18 (1 H, m), 1,95 (3 H, m), 1,47 (6 H, dd, J = 6,59, 3,43 Hz)

Eksempel 339: 1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-4-karboksamid 339

[0644] **93** ble behandlet med natriumhydrid, (1,2 ekv.) og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur eller 40°C i 15 min til 1,25 timer før tilsetning av benzenbis(trifluormetan) sulfonamid (1,2 ekv.). Omrøring ble fortsatt ved RT for å fullføre forbruk av pyridon som analysert (TLC eller LCMS) og deretter ble piperidin-4-karboksylysyre amid tilsatt (1 til 2,5 ekv.) og reaksjonsblandingen oppvarmet ved 70 til 100°C inntil ingen ytterligere reaksjon ble observert. Råproduktene ble isolert ved fjerning av løsningsmiddel *i vakuum*, utfelling fra reaksjonsblandingen ved tilsetning av vann, tilsetning av vann og ekstraksjon med EtOAc eller DCM eller ved anvendelse av en Isolute SCX-2 patron og råproduktet omkrystallisert fra metanol, hvilket gir **339** som et hvitt, faststoff (161 mg, 60%). LCMS: RT = 2,41 min, [M+H]⁺ 423. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,10 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 0,65 Hz), 7,83 (1 H, s), 7,27 (1 H, s), 6,76 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 5,93-5,92 (1 H, m), 4,51-4,49 (4 H, m), 4,31 (2 H, d, J = 13,19 Hz), 2,94-2,81 (2 H, m), 2,38-2,35 (1 H, m), 1,73 (2 H, m), 1,53 (2 H, dd, J = 12,25, 3,87 Hz), 1,47 (6 H, d, J = 6,60 Hz)

Eksempel 340: 1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-4-ol 340

[0645] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **93** og 4-hydroxypiperidin omsatt og råproduktet omkrystallisert fra metanol, hvilket gir **340** som et hvitt, faststoff (106 mg, 42%). LCMS: RT = 2,48 min, [M+H]⁺ = 396. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,09 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 0,64 Hz), 7,83 (1 H, s), 6,33 (1 H, s), 5,97-5,88 (1 H, m), 4,69 (1 H, d, J = 4,26 Hz), 4,49-4,48 (4 H, m), 4,03-3,99 (2 H, m), 3,75-3,67 (1 H, m), 3,14-3,13 (2 H, m), 1,80-1,71 (2 H, m), 1,47 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,34-1,33 (2 H, m)

Eksempel 341: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-morfolino-5,6-dihydroimidazo-[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin 341

[0646] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **93** og morfolin omsatt og råproduktet omkrystallisert fra metanol, hvilket gir **341** som et hvitt, faststoff (107 mg, 44%). LCMS: RT = 3,12 min, [M+H]⁺ 382. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ: 9,14 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,86 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 5,93-5,92 (1 H, m), 4,57-4,48 (4 H, m), 3,70 (4 H, t, J = 4,74 Hz), 3,50 (4 H, t, J = 4,74 Hz), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz)

Eksempel 342: N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo-[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)acetamid 342

[0647] Ved å følge metodene i Eksempel 331 ble **342** fremstilt. MS: (ESI⁺) = 480,2

Eksempel 343: 1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[3,2-f][1,4] oksazepin-9-yl)azetidin-3-karboksamid 343

[0648] En løsning av 9-klor-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin-2-karboksamid (45,0 mg, 0,136 mmol), azetidin-3-karboksylsyre (30,0 mg, 0,297 mmol) og TEA (0,300 ml, 2,15 mmol) i isopropylalkohol (1,00 ml, 13,1 mmol) ble oppvarmet ved 150°C i 2 dager. Reaksjonen ble fortynnet med vann og deretter vasket med EtOAc. Den vandige fasen ble surgjort og deretter ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble tørket Na₂SO₄, konsentrert, hvilket ga karboksylsyre mellomprodukt, 1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f]-[1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-3-karboksylsyre (MS: (ESI⁺) 396,1) som ble oppløst (0,060 g, 0,00015 mol) i DMF (2,37 ml, 0,0306 mol) og behandlet sekvensielt med N,N-diisopropyletylamin (0,158 ml, 0,000910 mol) ammoniumklorid (0,0325 g, 0,000607 mol) og deretter N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium heksafluorofosfat (0,0692 g, 0,000182 mol). Blandingen ble omrørt ved RT 2 timer. Mettet natriumbikarbonat ble tilsatt og blandingen ekstrahert med EtOAc. Organisk fase ble tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir **343**, analysert ved rHPLC. MS: (ESI⁺) = 395,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,96 - 5,76 (m, 1H), 4,48 (d, J = 10,2 Hz, 4H), 4,09 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,44 (dd, J = 14,5, 7,4 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Eksempel 345: 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin-9-yl)propanamid 345

[0649] En avgasset blanding av 187 mg (0,500 mmol) **194**, 320,6 mg (2,000 mmol) (1-trimetyl-silyloksy)-1-metoksyprop-1-en, 19,4 mg (0,025 mmol) bbrom(tri-t-butylfosfin)palladium dimer og 154,5 mg (0,500 mmol)tributyltin fluorid i 4,0 ml 1,4-dioksan ble oppvarmet i 18 timer ved 105°C. Etter opparbeiding ble en blanding av mettede og umettede estere separert fra et debromineringsprodukt ved kolonnekromatografi under eluering med 1-4% gradient av metanol i DCM. 98 mg av blandingen ovenfor og 100 mg 10% Pd-karbon i 12 ml etanol ble hydrogenert ved 1 atm i 3 timer. Blandingen ble filtrert, filtratet konsentrert i *vakuu*m hvilket gir 80 mg ren metyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propanoat. M/z 382,1, beregnet. 381,18

[0650] Metyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propanoat og litiumhydroksid ble omsatt, hvilket gir 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propansyre. M/z 368,2, ber. 367,16, som ble omdannet til **345**. M/z 367,1, ber. 366,18. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,88 (dt, *J* = 12,5, 6,2, 1H), 4,50 (d, *J* = 4,7, 4H), 3,57 (q, *J* = 6,9, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,5, 6H), 1,31

(d, *J* = 6,9, 3H)

Eksempel 348: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(oxetan-3-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 348

[0651] Dannelse av boronsyre: en løsning av 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (Eksempel 57, 0,495 g, 0,00114 mol) og natrium periodat (0,730 g, 0,00341 mol) i en 4:1 blanding av THF (7,38 ml) og vann (1,84 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Vandig hydrogenklorid (0,000796 mol, 1N, 0,8 ml) ble tilsatt og reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur natten over. Blanding ble fortynnet med vann og ekstrahert 3 ganger med DCM. De organiske faser ble kombinert, tørket med MgSO₄ og konsentrert. Det rå materialet anvendt videre uten ytterligere rensning.

[0652] Til et CEM mikrobølgemedisinglass ble tilsatt den rå boronsyren (0,154 g, 0,437 mmol), nikkel(II)-jodid (0,0186 g, 0,0596 mmol), trans-2-aminocykloheksanol hydroklorid (0,00904 g, 0,0596 mmol) og natrium heksametyldisilazan (0,477 mmol, 2M i THF, 0,24 ml), i avgasset isopropylalkohol (0,91 ml) og DMSO (1,5 ml). Blanding ble kontinuerlig spylt med nitrogen. 3-jodoxetan (0,0731 g, 0,398 mmol) i isopropylalkohol

(0,21 ml) ble tilsatt og medisinglasset ble umiddelbart lukket. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 85°C i mikrobølgeovn i 25 min. ca. 50% omdannelse til produkt ble observert med LC/MS - protodeborering ble også observert. Blandingen ble fortynnet med DCM og filtrert gjennom Celite®. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert 3 ganger med DCM. Råproduktet ble lastet som et faststoff på silikagel og renses ved flash kromatografi (50% EtOAc i heksaner) og re-renset ved omvendt-fase HPLC, hvilket gir 25,8 mg **348** som et hvitt, fast stoff. MS(ESI+) 366,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,93 - 5,73 (m, 1H), 4,94 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,63 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,55-4,46 (m, 4H), 4,33 - 4,18 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H)

Eksempel 352: N-hydroksy-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)acetamid 352

[0653] Ved å følge metodene i Eksempel 316 ble 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)eddiksyre **336** og hydroksylamin omsatt, hvilket gir **352**. M/z 369,1, ber. 368,16. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,69 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,9, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,2, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,95 - 5,81 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,7, 4H), 3,29 (s, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,6, 6H)

Eksempel 354: 1-((2-(1-(2,4-difluorfenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-di-hydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)urinstoff 354

[0654] C-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-metylamin i eddiksyre og vann ble omsatt med kalium cyanat i vann, hvilket gir **354**. MS(ESI+) 452,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 7,68 (td, *J* = 8,7, 6,2 Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,44 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,57 (br, 2H), 4,49-4,38 (m, 4H), 4,12 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H)

Eksempel 355: (2-(1-(2,4-difluorfenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metanamin 355

[0655] Til en løsning av **51** (5,00 g, 0,0162 mol) i toluen (85 ml) ble tilsatt dimetylacetamid-dimetylacetal (7,23 ml, 0,0487 mol) . Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 95°C i 4 timer. Toluenet ble fjernet i *vakuum* og den rå **46** ble anvendt videre uten ytterligere rensning. MS(ESI+) 377,1/379,1

[0656] **46** (0,0162 mol) ble oppløst i eddiksyre (50 ml). 2,4-difluorfenylhydrazin

hydroklorid (3,52 g, 0,0195 mol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 95°C natten over. Eddiksyren ble fjernet *i vakuum*. Råproduktet ble lastet som et faststoff på silikagel og renset ved flash kromatografi (4-10% metanol i DCM), hvilket gir 3,662 g 8-brom-2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen som et oransje, fast stoff. MS(ESI+) 458,0/460,0

[0657] 8-brom-2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen ble omsatt med sinkcyanid og Pd(PPh₃)₄ i DMF under mikrobølgebestråling ved 60W i 30 min ($T_{\text{maks}} = 175^{\circ}\text{C}$), hvilket gir 2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-karbonitril. MS(ESI+) 405,1

[0658] Til 2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-karbonitril i THF ble dråpevis tilsatt litiumtetrahydroaluminat (1M i THF), ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer og behandlet med mettet Na₂SO₄ inntil H₂ utvikling opphørte. MgSO₄ ble tilsatt og blandingen ble fortynnet med store mengder av DCM, filtrert over Celite® og konsentrert *i vakuum*. Råproduktet ble renset ved flash kromatografi (1-15% MeOH i DCM spiked med Et₃N), hvilket gir hvilket gir **355**. MS(ESI+) 409,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 7,68 (td, $J = 8,7, 6,2$ Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

Eksempel 356: 9-(1-(2-(dimetylamino)-2-oksoetyl)piperidin-4-yl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-isopropyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-karboksamid 356

Trinn 1:

[0659] En forseglet kolbe inneholdende 8-brom-2-jod-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (500 mg, 1,28 mmol), palladium (II) klorid (6 mg, 0,03 mmol) og 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetyl-xanthen (15 mg, 0,03 mmol) ble spylt med CO. 2-isopropylaminoetanol (172 mg, 1,67 mmol) og TEA (0,53 ml, 3,8 mmol) ble tilsatt som en løsning i toluen (2,5 ml) og reaksjonsblandingen oppvarmet ved 100°C i 3,5 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann og ekstrahert med EtOAc (2 × 30 ml). De kombinderte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 2-3% metanol i DCM), hvilket gir 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre (2-hydroksy-etyl)-isopropyl-amid (123 mg, 23%). LCMS: RT = 3,11 min, [M+H]⁺ = 394/396

Trinn 2:

[0660] 8-brom-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre (2-hydroksy-etyl)-isopropyl-amid (114 mg, 0,28 mmol), 3,6-dihydro-2H-pyridin-1-N-Boc-4-boronsyre pinacol ester (129 mg, 0,62 mmol), kaliumkarbonat (96 mg, 0,69 mmol) og PdCl₂dppf.DCM (20 mg, 0,02 mmol) ble suspendert i DMF (1,5 ml) og reaksjonsblandingen spylt med argon. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 100°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann, ekstrahert med EtOAc (2 × 15 ml) og de kombinerte organiske ekstrakter vasket med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0-2% MeOH i DCM), hvilket gir 4-{2-[(2-hydroksy-etyl)-isopropyl-karbamoyl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3 a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (115 mg, 80 %). LCMS: RT = 3,48 min, [M+H]⁺ = 497

Trinn 3: 8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre (2-hydroksy-etyl)-isopropyl-amidhydroklorid

[0661] Til en løsning av 4-{2-[(2-hydroksy-etyl)-isopropyl-karbamoyl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-karboksytsyre-tert-butylester (112 mg, 0,23 mmol) i IMS (3 ml) ble tilsatt saltsyre (2 ml, 2M, 4,0 mmol) og palladium på karbon (20 mg, 10% by vekt) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt under en atmosfære av hydrogen ved 50°C i 4,5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og de faste stoffene vasket med IMS (10 ml). Filtratet ble konsentrert *i vakuum* og azeotrop-behandlet med acetonitril, hvilket gir 8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre (2-hydroksy-etyl)-isopropyl-amidhydroklorid som en tykk olje (110 mg). LCMS: RT = 0,32 min, [M+H]⁺ = 399

[0662] Til en omrørt blanding av 8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre (2-hydroksy-etyl)-isopropyl-amidhydroklorid (127 mg, 0,23 mmol) i DMF (2 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (127 mg, 0,92 mmol), N,N-dimetyl-2-kloracetamid (36 mg, 0,3 mmol) og KI (katalytisk) og omrøring fortsatt ved RT i 72 timer før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble fortynnet med EtOAc og vasket med vann fulgt av saltvann, deretter tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble eluert gjennom en Isolute SCX-2 patron under eluering med DCM/metanol deretter 2M NH₃ i metanol. Basiske fraksjoner ble kombinert og konsentrert *i vakuum*, residuet underkastet RPHPLC (C18 kolonne, gradient 5 til 95% CH₃CN i vann + 0,1% HCO₂H), hvilket gir **356** som en fargeløst glass (22 mg, 20%). LCMS: RT = 1,90 min, [M+H]⁺ = 484 1H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 8,42 (2 H, s), 8,20 (1H, br, s), 8,34 (1 H, d, J = 8,32 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,04 (1 H, dd, J = 8,40, 1,77 Hz),

6,90 (1 H, d, $J = 1,69$ Hz), 4,63 (2 H, m), 4,45-4,44 (4 H, m), 3,38 (3 H, m), 3,32 (2 H, m), 3,16 (2 H, d, $J = 11,21$ Hz), 3,11 (3 H, s), 2,99 (3 H, s), 2,56 (1 H, m), 2,48 (2 H, m), 1,87 (4 H, m), 1,42 (6 H, d, $J = 6,46$ Hz)

Eksempel 357: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-5,6-di-hydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 357

[0663] En suspensjon av 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen trifluor acetat (250 mg, 0,51 mmol) i DCE (5 ml) ble tilsatt aceton (0,06 ml, 0,77 mmol) og 4Å molekylsikter og ble omrørt under en atmosfære av argon i 10 min før tilsetning av natriumtriacetoksyborhydrid (216 mg, 1,02 mmol) og omrøring i 18 timer ved RT. Ytterligere aceton (0,06 ml) og natriumtriacetoksyborhydrid (216 mg) ble tilsatt og omrøring fortsatt i ytterligere 24 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM og mettet vandig natriumhydrogenkarbonat og den organiske fasen vasket med vann fulgt av saltvann og deretter tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende faste stoffet ble underkastet RPHPLC (gradient 20 til 70% metanol i vann + 0,1% HCO_2H), hvilket gir 357 som et gult, faststoff (17 mg, 8%). LCMS: RT = 2,81 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421$. ^1H NMR 400MHz (DMSO- d_6) δ : 8,37-8,26 (1 H, m), 7,90-7,89 (2 H, m), 7,05 (1 H, dd, $J = 8,33$, 1,81 Hz), 6,89 (1 H, d, $J = 1,73$ Hz), 5,89-5,88 (1 H, m), 4,49-4,48 (4 H, m), 2,91 (2 H, d, $J = 10,95$ Hz), 2,76-2,75 (1 H, m), 2,46 (1 H, s), 2,26 (2 H, t, $J = 11,38$ Hz), 1,78 (2 H, d, $J = 12,43$ Hz), 1,64 (2 H, td, $J = 12,20$, 3,68 Hz), 1,48 (6 H, d, $J = 6,60$ Hz), 1,01 (6 H, d, $J = 6,57$ Hz)

Eksempel 358: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pipendin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol 358

[0664] En blanding av 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroklorid (100 mg, 0,255 mmol), 2-brom-2-metyl-propionsyre-etylester (45 μL , 0,31 mmol), cesiumkarbonat (187 mg, 0,57 mmol) og DMF (0,5 ml) ble oppvarmet ved 70°C i 3 timer og deretter omrørt ved romtemperatur i 18 timer og deretter oppvarmet igjen ved 70°C i 4 timer før konsentrering *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet flash kromatografi (SiO_2 , gradient 0 til 5% metanol i DCM), hvilket gir 2-{4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]tri-azol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-yl}-2-metyl-propionsyre-etylester (47 mg, 36%). LCMS RT= 2,24, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 507$.

[0665] En løsning av 2-{4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-

6-oksa-1,3a-di-aza-benzo[e]azulen-8-yl}-piperidin-1-yl}-2-metyl-propionsyre-etylester (47 mg, 0,092 mmol) i vannfri THF (3 ml) ble avkjølt til 0°C og behandlet med litium-aluminiumhydrid (1M løsning i THF, 0,3 ml, 0,3 mmol), blandingen omrørt og oppvarmet til romtemperatur før stopping av reaksjonen ved tilsetning av mettet vandig natriumhydrogenkarbonat. Den resulterende blandingen ble ekstrahert to ganger med EtOAc, de kombinerte organiske ekstrakter tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble underkastet RPHPLC (C18 kolonne, gradient 0 til 60% metanol i vann + 0,1% maursyre), hvilket gir **358** som et hvitt, faststoff (20 mg, 47%). LCMS: RT = 2,74 min, [M+H]⁺ = 465. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ: 8,33 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 8,26 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,05 (1 H, dd, J = 8,35, 1,77 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,82-5,81 (1 H, m), 4,49 (4 H, m), 3,38 (2 H, s), 3,21 (2 H, d, J = 11,33 Hz), 2,58 (1 H, t, J = 11,87 Hz), 2,47 (2 H, d, J = 11,47 Hz), 2,26 (3 H, s), 1,85 (2 H, d, J = 12,54 Hz), 1,72 (2 H, m), 1,46 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,07 (6 H, s)

Eksempel 359: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl))-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo-[1,2-d][1,4] oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol 359

[0666] Ved å følge metodene i Eksempel 358 ble 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen trifluor acetat (103 mg) omdannet til **359**, et hvitt, faststoff (6,6 mg, 2% totalt utbytte). LCMS: RT = 2,73 min, [M+H]⁺ = 451. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ: 8,33 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,91 (2 H, d, J = 2,06 Hz), 7,06 (1 H, dd, J = 8,35, 1,76 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,90 (1 H, t, J = 6,60 Hz), 4,50 (4 H, dd, J = 11,70, 5,85 Hz), 3,34 (2 H, br, m), 3,13 (2 H, d, J = 11,26 Hz), 2,55 (1H, m), 2,35 (2 H, t, J = 11,38 Hz), 1,81 (2 H, d, J = 12,50 Hz), 1,64 (2 H, d, J = 12,44 Hz), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,02 (6 H, s)

Eksempel 360: 4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl))-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin-9-yl)pyrazolidin-3,5-dion 360

[0667] En blanding av **194** (1410 mg (3,77 mmol), dietylmalonat (2,00 ml, 13,2 mmol), palladium (II) acetat (42,3 mg, 0,188 mmol), 2-dicykloheksylfosfino-2'-(N,N-dimetyl-amino)bifenyl (148 mg, 0,377 mmol) og kaliumfosfat (2,80 g, 13,2 mmol) i 6,0 ml 1,4-dioksan ble avgasset og oppvarmet i 24 timer ved 100°C. Blandingens ble konsentrert *i vakuum* og residuet renses på 24 g silika kolonne under eluering med 1% av MeOH i EtOAc, hvilket gir dietyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl))-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)malonat.

Utbytte 974 mg. M/z 454,3, ber. 453,20

[0668] En blanding av 181 mg (0,40 mmol) dietyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-di-hydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)malonat og 0,314 ml (10,0 mmol) hydrazin in 4,0 ml etanol ble oppvarmet ved 75°C i 18 timer. Blandingen ble konsentrert og residuet utgitt med eddiksyre. Et presipitat ble filtrert fra, vasket med eddiksyre og etyleter og omkrystallisert fra etyleter/etanol blanding, hvilket gir **360**. Utbytte 59 mg (37,5%). M/z 394,1, ber. 393,15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,20 (s, 2H), 8,29 (d, J = 8,6, 1H), 7,89 (d, J = 12,9, 2H), 7,70 (d, J = 8,5, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,93 (dt, J = 13,1, 6,7, 1H), 4,48 (d, J = 7,2, 4H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H)

Eksempel 361: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 361

[0669] En suspensjon av 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen trifluor acetat (250 mg, 0,51 mmol) i THF (5 ml) ble behandlet med TEA og blandingen spylt med argon. 2,2,2-trifluoretyl trifluormetansulfonat (0,15 ml, 1,02 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt ved romtemperatur i 72 timer. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom DCM og vann, Den organiske fasen ble vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonat fulgt av saltvann og deretter tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert *i vakuum*. Det resulterende residuet ble oppløst i 1,25 M HCl i metanol deretter konsentrert *i vakuum*, hvilket gir et faststoff som ble utgitt i IPA deretter dietyleter. Det resulterende faste stoffet ble underkastet RPHPLC (C18 kolonne, gradient 10 til 98% metanol i vann +0,1% HCO₂H), hvilket gir **361** som et hvitt, Faststoff (49 mg, 23%). LCMS: RT = 4,59 min, [M+H]⁺ = 461. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 8,33 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,91-7,91 (2 H, m), 7,08 (1 H, dd, J = 8,36, 1,79 Hz), 6,92 (1 H, m), 5,91-5,90 (1 H, m), 4,51 (4 H, q, J = 5,90 Hz), 3,21 (2 H, q, J = 10,30 Hz), 3,03 (2 H, d, J = 11,25 Hz), 2,45 (3 H, m), 1,76 (2 H, m), 1,69-1,67 (2 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz)

Eksempel 363: 1-((2-(1-(2,4-difluorfenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metylamino)-2-metylpropan-2-ol 363

[0670] Til en oppslemning av C-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-metylamino (0,150 g, 0,000367 mol) og cesiumkarbonat (0,0335 g, 0,000103 mol) i metanol (0,5 ml) ble tilsatt isobutyleneoksid (0,0359 ml, 0,000404 mol) . Kolben ble forsegle og oppvarmet til 70°C i 2 timer. Blandingen ble fortynnet med dietyleter og vann ble tilsatt. Blandingen ble

ekstrahert 3 ganger med dietyleter. De organiske fasene ble kombinert, tørket med MgSO_4 og konsentrert, hvilket gir 11,2 mg **363** som et hvitt, faststoff (6,4 % utbytte). MS(ESI+) 481,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 7,68 (td, $J = 8,6, 6,0$ Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,29 (td, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 4H), 4,20 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 2H), 1,08 (s, 6H)

Eksempel 364: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin 364

[0671] En løsning av 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[3,4-f][1,4]oksazepin **264** (35,0 mg, 0,106 mmol) i metanol (1,91 ml, 47,1 mmol) ble tilsatt TEA (0,0147 ml, 0,106 mmol) og palladium (0,0113 g, 0,0106 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved RT under H_2 atm. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite®. Løsningen ble konsentrert og deretter fortynnet med EtOAc og vasket med H_2O . Den organiske fasen ble tørket Na_2SO_4 og konsentrert. Råproduktet ble rensert med isco kolonne, hvilket gir **364**. MS: (ESI+) = 297,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,49 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,90 (dt, $J = 13,2, 6,5$ Hz, 1H), 4,59 (dt, $J = 26,2, 13,1$ Hz, 4H), 1,50 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H)

Eksempel 365: (2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]-pyrido [3,4-f][1,4] oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 365

[0672] En løsning av 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin **264** (25,0 mg, 0,0756 mmol), R-prolinamid (0,0570 g, 0,499 mmol) og TEA (0,125 ml, 0,897 mmol) i N-metylpyrrolidinon (1,36 ml, 14,1 mmol) ble oppvarmet ved 150°C i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite® og deretter skyllet med EtOAc. Filtratet ble vasket vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket Na_2SO_4 , konsentrert, hvilket gir **365**, analysert ved rHPLC. MS: (ESI+) 409,2

Eksempel 366: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo-[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin 366

[0673] Ved å følge metodene i Eksempel 365 ble **366** fremstilt. MS: (ESI+) = 366,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,94 (dd, $J = 13,6, 6,9$ Hz, 1H), 4,61 - 4,32 (m, 4H), 3,40 (d, $J = 6,3$ Hz, 4H), 1,95 (t, $J = 6,5$ Hz, 4H), 1,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H)

Eksempel 367: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin-9-amin 367

[0674] En blanding av 1,936 g (11,00 mmol) 2,6-diklornikotinaldehyd, 6,384 g (44,00 mmol) vandig etandial og vandig ammoniakk (4,996 g, 88,00 mmol) i 60 ml metanol ble omrørt i 3 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum* og surgjort til pH <1 med 200 ml 0,5 N vandig HCl. Den vandige løsningen ble ekstrahert med EtOAc (3x30 ml). De organiske ekstrakter ble kastet mens vannfasen ble gjort basisk ved tilsetning av metet NaHCO₃. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3x30 ml), de kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 2,6-diklor-3-(1H-imidazol-2-yl)pyridin (rå 0,85 g, utbytte 36%) M/z 214,0, ber. 212,99. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,1, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 1H), 7,26 (s, 2H)

[0675] En blanding av 0,856 g (4,00 mmol) 2,6-diklor-3-(1H-imidazol-2-yl)pyridin, 704 mg (8,00 mmol) etylen karbonat og 2930 mg (9,00 mmol) cesiumkarbonat ble oppvarmet i 25,0 ml DMF i 13 timer ved 90°C. Blandingen ble filtrert, filtratet konsentrert i høyvakuum, residuet renses på 10 g silika kolonne under eluering med 80% av EtOAc i heptan, hvilket gir 9-klor-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin. Utbytte 0,359 g (41%). M/z 222,0, calc, 221,04. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 4,47 - 4,41 (m, 2H)

[0676] En blanding av 0,359 g (1,62 mmol) 9-klor-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]-oksazepin og 0,913 g (4,06 mmol) N-jodsuccinimid i 20,0 ml DMF ble oppvarmet ved 80°C i 60 timer. Blandingen ble konsentrert *i vakuum*, residuet fordelt mellom EtOAc (40 ml) og 0,1 M vandig Na₂CO₃. De organiske ekstrakter ble vasket med 5% vandig Na₂S₂O₅, vann, saltvann, tørket over Na₂SO₄ og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir 9-klor-2,3-dijod-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin. Utbytte 0,644 (84%). M/z 473,9, ber. 472,83. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,60 (dd, *J* = 9,9, 5,8, 2H), 4,47 - 4,42 (m, 2H)

[0677] 2,0 M isopropylmagnesiumklorid i THF (0,782 ml) ble satt dråpevis til en løsning av 0,644 g (1,36 mmol) 9-klor-2,3-dijod-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin i 12 ml THF ved -10°C. Blandingen ble oppvarmet til 15°C. Reaksjonen ble deretter stoppet ved tilsetning av 20 ml mettet vandig NH₄Cl og blandingen ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann, tørket over Na₂SO₄

og konsentrert, hvilket gir 9-klor-2-jod-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin. Utbytte 448 mg (98%). M/z 348,2, ber. M 346,93. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,16 (dd, *J* = 14,0, 5,9, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,61 - 4,54 (m, 2H), 4,41 (dd, *J* = 5,0, 2,9, 2H)

[0678] Ved å følge metodene i Eksempelene her, omfattende Eksempelene 20-22 ble 9-klor-2-jod-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin omdannet til 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin. En blanding av 110 mg (0,33 mmol) 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin, 87 mg (1,3 mmol) metylammoniumklorid og 0,23 ml (1,3 mmol) N,N-diisopropyletylamin i 3,0 ml N-metylpyrrolidinon ble mikrobølgebehandlet i 90 min ved 170°C. NMP ble fjernet under høyvakuum, residuet ble gjort basisk med 1 M Na₂CO₃ og fordelt mellom EtOAc og vann. De organiske ekstrakter ble vasket med 5% vandig sitronsyre, vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Residuet ble renset ved RP HPLC (acetonitril gradient), hvilket gir **367**. Utbytte 12 mg. M/z 326,3, ber. 325,17. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,6, 1H), 5,88 (dt, *J* = 13,0, 6,5, 1H), 4,46 (d, *J* = 9,2, 4H), 2,78 (d, *J* = 2,9, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,6, 6H)

Eksempel 368: (2S,4R)-4-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-di-hydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboks-amid 368

[0679] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **92** og 4-trans-hydroksy-L-prolinamid omsatt og råproduktet omkrystallisert fra IMS, hvilket gir **368** som et hvitt, faststoff (86 mg, 53%). LCMS: RT = 2,19 min, [M+H]⁺ 439. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,02 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,40 (1 H, br), 6,90 (1 H, br), 5,90 (1 H, s), 5,87-5,85 (1 H, m), 5,05 (1 H, d, *J* = 3,93 Hz), 4,52-4,41 (4 H, m), 4,39 (1 H, m), 4,31 (1 H, m), 3,66 (1 H, dd, *J* = 10,60, 4,98 Hz), 2,22 (3 H, s), 2,16-2,10 (1 H, m), 2,00-1,99 (1 H, m), 1,43 (6 H, dd, *J* = 6,59, 2,86 Hz)

Eksempel 369: (2S)-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 369

[0680] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **92** og L-prolinamid omsatt og råproduktet omkrystallisert fra IMS, hvilket gir **369** som et hvitt, faststoff (130 mg, 67%). LCMS: RT = 2,48 min, [M+H]⁺ = 423. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,06 (1 H,

s), 7,80 (1 H, s), 7,35 (1 H, br), 6,94 (1 H, br), 5,96 (1 H, s), 5,90-5,88 (1 H, m), 4,50 (4 H, d, $J = 17,28$ Hz), 4,32 (1 H, m), 3,61 (1 H, m), 3,45 (1H, m)), 2,26 (2 H, s), 2,24-2,15 (1 H, m), 1,98-1,97 (3 H, m), 1,47 (6 H, dd, $J = 6,59, 3,27$ Hz)

Eksempel 370: 1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-3-ol 370

[0681] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **93** og 3-hydroksyazetidin hydroklorid med tilsatt DIPEA (2,2 ekv.) omsatt og råproduktet underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 8% metanol i DCM) deretter omkrystallisering fra IMS, hvilket gir **370** som bleke grønne krystaller (16 mg, 14%). LCMS: RT = 2,26 min, $[M+H]^+$ 368. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,09 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, $J = 0,63$ Hz), 7,84 (1 H, s), 5,95-5,94 (1 H, m), 5,91 (1 H, s), 5,70 (1 H, d, $J = 6,40$ Hz), 4,59 (1 H, s), 4,55-4,47 (4 H, m), 4,18 (2 H, t, $J = 7,66$ Hz), 3,70 (2 H, dd, $J = 8,85, 4,66$ Hz), 1,48 (6 H, d, $J = 6,60$ Hz)

Eksempel 371: (3R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]-pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-3-ol 371

[0682] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **93** og (R)-prolinol hydroklorid med tilsatt DIPEA (2,2 ekv.) omsatt og råproduktet omkrystallisert fra metanol, hvilket gir **371** som et grønt, faststoff (46 mg, 34%). LCMS: RT = 2,26 min, $[M+H]^+ = 382$. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,09 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, $J = 0,63$ Hz), 7,82 (1 H, s), 5,97-5,96 (1 H, m), 5,94 (1 H, s), 4,97 (1 H, d, $J = 3,62$ Hz), 4,49-4,48 (4 H, m), 4,39 (1 H, s), 3,53-3,42 (3 H, m), 2,02-2,00 (1 H, m), 1,90-1,87 (1 H, m), 1,48 (6 H, d, $J = 6,60$ Hz)

Eksempel 372: (1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-4-yl)metanol 372

[0683] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **93** og 4-piperidin metanol omsatt og råproduktet underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 8% metanol i DCM) deretter omkrystallisering fra metanol, hvilket gir **372** som et hvitt, faststoff (69 mg, 48%). LCMS: RT = 2,57 min, $[M+H]^+ = 410$. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d.) δ: 9,10 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 6,32 (1 H, s), 5,99-5,90 (1 H, m), 4,54-4,44 (5 H, m), 4,34 (2 H, d, $J = 13,11$ Hz), 3,28 (2 H, t, $J = 5,64$ Hz), 2,84 (2 H, t, $J = 12,55$ Hz), 1,71 (2 H, d, $J = 13,74$ Hz), 1,65 (1 H, m), 1,49 (6 H, d, $J = 6,60$ Hz), 1,13 (2 H, t, $J = 12,33$ Hz)

Eksempel 373: (2S,4S)-4-fluor-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 373

[0684] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **93** og 4-cis-fluor-L-prolinamidhydroklorid med tilsatt DIPEA (2,2 ekv.) omsatt og råproduktet omkrystallisert fra IMS, hvilket gir **373** som et hvitt, faststoff (56 mg, 22%). LCMS: RT = 2,59 min, [M+H]⁺ = 427. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,05 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,80 (1 H, s), 7,11 (1 H, s), 6,92 (1 H, s), 5,93-5,91 (2 H, m), 5,42 (1 H, s), 5,29 (1 H, s), 4,46-4,44 (5 H, m), 3,83-3,54 (2 H, m), 2,28 (1 H, dd, J = 20,28, 14,80 Hz), 1,43 (6 H, dd, J = 6,59, 3,60 Hz)

Eksempel 374: (2S,4R)-4-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 374

[0685] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **93** og 4-trans-hydroksy-L-prolinamid omsatt og råproduktet underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 10% metanol i DCM), hvilket gir **374** som et hvitt, faststoff (56 mg, 27%). LCMS: RT = 2,16 min, [M+H]⁺ = 425. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,05 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,42 (1 H, br), 6,92 (1 H, br), 5,95 (1 H, m), 5,92 (1 H, s), 5,07 (1 H, d, J = 3,93 Hz), 4,50-4,49 (4 H, m), 4,40 (1 H, m), 4,32 (1 H, m), 3,67 (1 H, t, J = 5,33 Hz), 2,16 (1 H, m), 2,04 (1 H, m), 1,47 (6 H, dd, J = 6,59, 3,01 Hz)

Eksempel 375: (2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 375

[0686] En avgasset blanding av 374 mg (1,00 mmol) **194**, 342,5 mg, (2,000 mmol)L-prolin tert-butylester, 26 mg (0,050 mmol)bis(tri-t-butylfosfin)palladium og 192 mg (2,00 mmol) natrium tert-butoksid i toluen (10,0 ml, 93,9 mmol) ble oppvarmet ved 95°C i 24 timer. Samme mengder av L-prolin tert-butylester, natrium tert-butoksid og katalysatoren ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet i 6 timer ved 115°C inntil intet startbromid var igjen i reaksjonsblandingen. Blandingen ble konsentrert i *vakuum*, residuet fordelt mellom EtOAc og 5% vandig sitronsyre. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, mettet NaHCO₃, vann, saltvann, tørket over MgSO₄ og renset på en silicagel 12 g kolonne under eluering med 4% metanol i DCM hvilket gir(S)-tert-butyl 1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-

9-yl)pyrrolidin-2-karboksylat. Utbytte 153 mg (55-60% renhet, produktet er forurenset med debromination biprodukt). M/z 465,2, ber. 464,25

[0687] 3 ml TFA ble satt til en blanding av 153 mg (S)-tert-butyl 1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksylat og 0,2 ml oftrietylsilan i 5 ml DCM. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer. Blandingen ble konsentrert, residuet fordelt mellom 1 M vandig Na₂CO₃ og etyleter. Den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc ytterligere to ganger. De organiske faser ble kastet og den vandige løsningen nøytralisert til pH 6. Et presipitat ble oppsamlet, vasket med vann, tørket i høyvakuum i 36 timer, hvilket gir (S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksylsyre. Utbytte 55 mg. M/z 409,3, ber. 408,19

[0688] En blanding av 55 mg (0,135 mmol) (S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksylsyre, N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium heksafluorofosfat (57,0 mg, 0,150 mmol), N,N-diisopropyletylamin (52,2 µL, 0,300 mmol) og ammoniumklorid (8,02 mg, 0,150 mmol) i N,N-dimetylacetamid (3,0 ml, 32 mmol) ble omrørt i 1 time. Blandingen ble konsentrert *i vakuum*, residuet utgnidd med vann, 0,01 N vandig HCL, vann, tørket *i vakuum* og underkastet RP HPLC og deretter chiral rensning, hvilket gir **375**. Utbytte 12 mg. M/z 408,2, ber. 407,21. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,19 (d, *J* = 8,9, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,36 (dd, *J* = 9,0, 2,4, 1H), 6,07 (d, *J* = 2,4, 1H), 5,91 (dq, *J* = 13,3, 6,5, 1H), 4,44 (d, *J* = 6,5, 4H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 3,57 (t, *J* = 7,0, 1H), 3,24 (d, *J* = 9,0, 1H), 2,23 (dd, *J* = 12,1, 6,9, 1H), 1,98 (dd, *J* = 14,8, 11,3, 3H), 1,47 (dd, *J* = 6,6, 3,3, 6H)

Eksempel 376: (2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo-[1,2-d] [1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 376

[0689] Ved å følge metodene i Eksempel 316 ble **194** og 1-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1-metoksy-ethen omsatt hvilket gir metyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)acetat. M/z 368,2, ber. 367,16

[0690] Metyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]ox-azepin-9-yl)acetat og litiumhydroksid ble omsatt, hvilket gir 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)eddiksyre **336**. M/z 354,1, ber. 353,15

[0691] **336** og ammoniakk ble omsatt, hvilket gir **376**. M/z 353,1, ber. 352,16. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,2, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,95 - 5,81 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,8, 4H), 3,38 (s, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,5, 6H)

Eksempel 377: (2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]-pyrido[3,4-f][1,4] oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 377

[0692] Etylmagnesiumbromid (3,0 M i Et₂O, 100 mmol, 33,3 ml) ble satt dråpevis til en løsning av 9-klor-2-jod-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin (10,0 g, 28,8 mmol) i THF (173 ml) ved -20°C. Blandingen ble holdt ved denne temperaturen i 20 min og deretter oppvarmet til omgivelsestemperatur i 1 time. På dette tidspunkt ble reaksjonen igjen avkjølt til -20°C og DMF (8,9 ml, 115 mmol) ble satt til blandingen. Omrøring ble fortsatt i 16 timer før stopping av reaksjonen med mettet vandig ammoniumklorid-løsning (220 ml) og ytterligere fortynning med EtOAc (250 ml). Fasene ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med EtOAc. De kombinerte organisk faser ble vasket én gang med saltvann, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert *i vakuum*. Dette ga 7,08 g (98% utbytte) av 9-klor-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-karbaldehyd som et gult, faststoff i >95% renhet som bestemt ved analytisk HPLC. MS (ESI+): m/z 249,8 (M+H⁺), ber. 249,65

[0693] Til en 100 ml rundbunnet kolbe ble kombinert 9-klor-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-karbaldehyd (1,1 g, 4,4 mmol), 40% vandig løsning av etandial (2,1 ml, 18,0 mmol), ammoniumhydroksid (2,55 ml, 65,5 mmol) og metanol (10,5 ml). Den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt sammen ved RT i 6 timer. Ved slutten av dette period ble blandingen inndampet til tørrhet og det oljeaktige residuet renses ved flash kolonnekromatografi (0-100% EtOAc i DCM, langsom gradient) for å gi 1,13 g (86% utbytte) av 9-klor-2-(1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin.

[0694] Til en løsning av 9-klor-2-(1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]-oksazepin (0,402 g, 1,4 mmol) i DMF (9,6 ml) ble tilsatt Cs₂CO₃ (0,6 g, 2,0 mmol) fulgt av isopropyljodid (0,2 ml, 2 mmol). Reaksjonsblanding ble oppvarmet ved 50°C over en 20 timers periode. Blandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann og EtOAc. Blandingen ble ekstrahert to ganger med EtOAc, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert. Det resulterende residuet ble renses ved flash kolonnekromatografi (0-10% MeOH i DCM). Dette ga 0,22 g (48%

utbytte) av 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo-[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin som ble kombinert med L-prolinamid (0,152 g, 1,33 mmol) i *N,N*-dimetylacetamid (6,7 ml) og forseglet i et trykk-kar. Blandingen ble oppvarmet ved 150°C i 40 timer og en ytterligere mengde av L-prolinamid (0,152 g, 1,33 mmol) ble tilsatt og blandingen ble fortsatt oppvarmet i 12 timer. Kun 50% omdannelse ble observert ved slutten av denne perioden og oppvarmning ble avbrutt og materialet ble rensset ved rp-HPLC under eluering med 0,1% NH₄OH i acetonitril for å gi 19,8 mg (8% utbytte) of **377**. MS (ESI+) *m/z* 408,2 (*M*+H⁺), beregnet. 408,5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,72 (dt, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 4,56 - 4,38 (m, 4H), 4,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,17 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 1,98 (dd, *J* = 31,1, 24,1 Hz, 4H), 1,44 (d, *J* = 4,2 Hz, 6H).

Eksempel 378: (2S)-1-(2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 378

[0695] Til en løsning av 8-klor-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre amid (2,40 g, 0,00907 mol) i toluen (40 ml) ble tilsatt 1,1-dimetoksy-*N,N*-dimetylmetan-amin (4,82 ml, 0,0363 mol) . Kolben ble forseglet og oppvarmet til 95°C i 8 timer. Reaksjonen ble ansett fullstendig ved TLC. Løsningsmidlet ble fjernet *i vakuum*, hvilket gir 8-klor-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre 1-dimetylamino-metylidenamid som ble anvendt rå. MS(ESI+) 320,1

[0696] 8-klor-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-karboksytsyre 1-dimetylamino-metylidenamid (0,00907 mol) ble oppløst i eddiksyre (36 ml). 2,4-difluorfenyl-hydrazin hydroklorid (1,965 g, 0,01088 mol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 95°C i 2,5 timer. AcOH ble fjernet *i vakuum*. Råproduktet ble utgitt i iPrOH, hvilket gir 2,828 g (78 % utbytte over 2 trinn) av 8-klor-2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen som et lett brunt pulver rensset med ¹H NMR. MS(ESI+) 401,1

[0697] En løsning av 8-klor-2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen (0,200 g, 0,499 mmol), L-prolinamid (0,171 g, 0,00150 mol) og TEA (0,417 ml, 0,00299 mol) i *N*-metylpyrrolidinon (5 ml) under N₂ ble oppvarmet til 150°C natten over. Blandingen ble fortynnet med DCM. Mettet NH₄Cl ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert 3 ganger med DCM. De organiske fasene ble kombinert, tørket med Na₂SO₄ og konsentrert. Råproduktet ble rensset ved omvendt-fase HPLC for å oppnå 94 mg (39 % utbytte) of **378** som et lett rosa fast stoff. MS(ESI+)

479,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (td, J = 8,7, 6,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 6,92 (br, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 4H), 4,24 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,24 - 2,08 (m, 1H), 2,02 - 1,83 (m, 3H)

Eksempel 379: (2R)-2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-1-karboksamid 379 og (2S)-2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-1-karboksamid 380

[0698] Til en løsning av *N*-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin (1,02 ml, 0,00584 mol) og *N,N,N',N'*-tetrametyletylendiamin (0,881 ml, 0,00584 mol) i vannfri 2-metoksy-2-metylpropan (12 ml) ved -78°C ble tilsatt sek-butyllitium (0,00584 mol, 1,4M i sykloheksan, 4,17 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved -78°C . En løsning av sinkdiklorid (0,00350 mol, 0,5 M i THF, 7,0 ml) ble tilsatt dråpevis med rask omrøring og blandingen omrørt ved -78°C i 30 min. Reaksjonen ble deretter oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ytterligere 30 min. Til en N_2 -fylt kolbe inneholdende **48** (0,900 g, 0,00232 mol), palladiumacetat (0,0260 g, 0,000116 mol) og tri-*t*-butylfosfonium tetrafluorborat (0,0420 g, 0,000145 mol) ble tilsatt sinkklorid pyrrolidin løsningen (1,25 ekv., 0,243M, 11,9 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 90°C over natten. En ufullstendig omdannelse til produkt ble observert med LC/MS. Blandingen ble fortynnet med DCM og filtrert gjennom Celite®. Mettet NH_4Cl ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert 3 ganger med DCM. De organiske faser ble kombinert, tørket med Na_2SO_4 og konsentrert. Råproduktet ble gjenoppløst i DCM (4,5 ml). TFA (5,5 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min og deretter konsentrert. Råproduktet ble renset ved omvendt-fase HPLC og enantiomerene ble separert ved chiral SFC for å oppnå 10 mg av hver enantiomer av 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen som et hvitt, fast stoff. MS(ESI+) 379,2

[0699] Til en løsning av 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (0,009 g, 0,00002 mol) i eddiksyre (4,06 μL , 0,0000713 mol) og vann (0,13 ml) ble dråpevis tilsatt en løsning av kaliumcyanat (0,00579 g, 0,0000713 mol) i vann (0,13 ml). DMF (0,13 ml, 0,0017 mol) ble satt til for å løse reagensene. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50°C natten over, avkjølt, filtrert og skyllet med kaldt vann. Råproduktet ble renset ved utfelling i MeOH/vann, hvilket gir 10 mg av hver enantiomer **379** og **380**. MS(ESI+) 422,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 8,3, 1,6

Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,90 - 5,76 (m, 1H), 5,69 (br, 2H), 4,89 (dd, $J = 7,9$, 1,3 Hz, 1H), 4,53 - 4,44 (m, 4H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,92 - 1,65 (m, 3H), 1,45 (dd, $J = 6,6$, 3,9 Hz, 6H).

Eksempel 381: (2S)-4,4-difluor-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimid-azo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 381

[0700] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **93** og 4,4-difluor-L-prolinamidhydroklorid med tilsatt DIPEA (2,2 ekv.) omsatt og råproduktet underkastet RPHPLC (C18 kolonne, gradient 5 til 95% acetonitril i vann + 0,1% HCO₂H) og deretter omkrystallisering fra IMS, hvilket gir **381** som et hvitt, faststoff (24 mg, 11%). LCMS: RT = 3,21 min, $[M+H]^+ = 445$. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,11 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, $J = 0,64$ Hz), 7,87 (1 H, s), 7,53 (1 H, br), 7,14 (1 H, br), 6,08 (1 H, s), 5,99-5,91 (1 H, m), 4,61 (1 H, dd, $J = 9,53$, 4,24 Hz), 4,58-4,49 (4 H, m), 4,00-3,98 (2 H, m), 2,91-2,90 (1 H, m), 2,45 (1 H, dd, $J = 13,51$, 4,18 Hz), 1,49 (6 H, dd, $J = 6,59$, 3,35 Hz)

Eksempel 382: (2S,4S)-4-fluor-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-di-hydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboks-amid 382

[0701] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **92** og 4-cis-fluor-L-prolinamidhydroklorid med tilsatt TEA (2,5 ekv.) omsatt og råproduktet omkrystallisert fra IMS/DCM, hvilket gir **382** som et hvitt, faststoff (68 mg, 42%). LCMS: RT = 2,58 min, $[M+H]^+ = 441$. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,04 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,10 (1 H, s), 6,91 (1 H, s), 5,95 (1 H, s), 5,87-5,80 (1 H, m), 5,42 (1 H, s), 5,29 (1 H, s), 4,49-4,36 (5 H, m), 3,74-3,73 (2 H, m), 2,46-2,45 (1 H, m), 2,20 (3 H, s), 1,40 (6 H, dd, $J = 6,59$, 3,37 Hz)

Eksempel 383: (2S)-4,4-difluor-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-di-hydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboks-amid 383

[0702] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **92** og 4,4-difluor-L-prolinamidhydroklorid med tilsatt TEA (2,5 ekv.) omsatt og råproduktet underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 5% metanol i DCM), hvilket gir **383** som et hvitt, faststoff (29 mg, 17%). LCMS: RT = 3,14 min, $[M+H]^+ = 459$. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,09 (1 H, s), 7,85 (1 H, d, $J = 0,64$ Hz), 7,55 (1 H, br), 7,15 (1 H, br), 6,05 (1 H,

s), 5,93-5,81 (1 H, m), 4,61 (1 H, dd, J = 9,53, 4,24 Hz), 4,58-4,49 (4 H, m), 4,00-3,98 (2 H, m), 2,91-2,90 (1 H, m), 2,45 (1 H, dd, J = 13,51, 4,18 Hz), 2,25 (3H, s), 1,49 (6 H, dd, J = 6,59, 3,35 Hz)

Eksempel 384: (2S,4S)-4-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimid-azo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 384

[0703] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **93** og 4-cis-hydroksy-L-prolinamid omsatt og råproduktet omkrystallisert fra IMS, hvilket gir **384** som et hvitt, faststoff (75 mg, 28%). LCMS: RT = 2,32 min, [M+H]⁺ 425. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,08 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,47 (1 H, br), 7,13 (1 H, br), 6,00 (1 H, s), 5,95-5,94 (1 H, m), 5,28 (1 H, d, J = 6,27 Hz), 4,51 (4 H, d, J = 11,64 Hz), 4,32 (2 H, m), 3,60 (1 H, m), 3,50 (1 H, m), 2,42 (1 H, t, J = 4,54 Hz), 1,94 (1 H, d, J = 13,24 Hz), 1,49 (6 H, dd, J = 6,59, 2,75 Hz)

Eksempel 385: (2S,4S)-4-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-di-hydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboks-amid 385

[0704] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **92** og 4-cis-hydroksy-L-prolinamid omsatt og råproduktet omkrystallisert fra IMS, hvilket gir **385** som et hvitt, faststoff (74 mg, 46%). LCMS: RT = 2,34 min, [M+H]⁺ 439. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,05 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,45 (1 H, br), 7,11 (1 H, br), 5,98 (1 H, s), 5,90-5,84 (1 H, m), 5,27 (1 H, d, J = 6,27 Hz), 4,48 (4 H, m), 4,31-4,28 (2 H, m), 3,59 (1 H, dd, J = 10,61, 4,77 Hz), 3,48 (1 H, d, J = 10,45 Hz), 2,40-2,38 (1 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,93 (1 H, d, J = 13,06 Hz), 1,45 (6 H, dd, J = 6,59, 2,55 Hz)

Eksempel 386: 2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f]-[1,4]oksazepin 386

[0705] 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin (0,044 g, 0,13 mmol), fremstilt i henhold til Eksempel 377, ble tatt opp i etanol (5 ml) og 20% palladiumhydroksid på karbon (19 mg, 0,03 mmol) og iseddik (0,2 ml) tilsatt. Blandingen ble underkastet evakuering under redusert trykk og resirkulert med en H₂ atmosfære. Denne prosessen ble gjentatt to ganger. Til slutt, ble reaksjonen plassert under en H₂ atmosfære og omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer. Ved slutten av dette periode ble blandingen filtrert gjennom et sjikt av celite® og

konsentrert *i vakuum*. Residuet ble rensset ved rp-HPLC (0,1 % NH₄OH i acetonitril) for å gi 13 mg (39% utbytte) av **386**. MS (ESI+) *m/z* 296,1 (M+H⁺), beregnet. 295,3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,47 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,66 (dq, *J* = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 4,57 (td, *J* = 7,9, 3,5 Hz, 4H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H)

Eksempel 387: (5-(9-klor-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol 387

[0706] En suspensjon av 8-klor-2-[5-metoksymetyl-2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen (500 mg, 1,20 mmol) i 48% vandig HBr (2,1 ml) ble forseget og oppvarmet ved 100°C i 3 timer under overvåkning ved LCMS. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og hellet over en kald løsning av 10% KOH. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering (~90% renhet ved LCMS og ¹H NMR analyse). Det faste stoffet ble anvendt i påfølgende trinn uten rensning. En liten mengde ble rensset ved HPLC, hvilket gir 17 mg **387**. LCMS: 401,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,81 (q, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,34 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,71 - 4,57 (m, 4H), 4,46 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Eksempel 388: (2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]-pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-karboksamid 388

[0707] En løsning av 2,64 g (8,00 mmol) 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-di-hydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin **264** i 250 ml iseddik ble plassert i 350 ml glass trykk-kar. Karet ble lukket og blandingen ble oppvarmet i 64 timer ved 155°C. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur. Hvitt presipitat oppsto. Blandingen ble konsentrert til 50 ml volum *i vakuum*, det faste materialet ble filtrert fra, vasket med eddiksyre, etyleter og tørket i luft. Vekt 1,68 g. Produktet ovenfor ble omrørt med 15 ml sat NaHCO₃ i 1 time, filtrert fra, vasket med 2x 10 ml vann, oppløst i THF/ vann (10:1) blanding og konsentrert. Residuet ble tørket i høyvakuum i 18 timer, hvilket gir 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9(10H)-on. Utbytte 1,12 g (45%). *M/z* 313,1, ber. 312,13. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,78 (dt, *J* = 13,2, 6,6, 1H), 4,57 - 4,51 (m, 2H), 4,50 - 4,45 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 6,6, 6H)

[0708] Natriumhydrid (192 mg (4,80 mmol) 60% suspensjon i mineralolje) ble satt til en suspensjon av 600 mg (1,92 mmol) 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo-[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9(10H)-on i 5,0 ml dimetylformamid

og blandingen ble oppvarmet ved 45°C i 1 time. N-fenylbis(trifluormetansulfonimid) (1373 mg, 3,842 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblanding oppvarmet ved 45°C i 20 timer. Blanding ble fordelt mellom EtOAc og 5% sitronsyre, de organiske ekstrakter ble vasket med vann (x2), saltvann, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Residuet ble renset på en 12 g silika kolonne under eluering 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]ox-azepin-9-yl trifluormetansulfonat med 4% MeOH i DCM. Utbytte 560 mg (66%). M/z 445,2, ber. 444,08

[0709] En blanding av 134 mg (0,30 mmol) 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo-[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl trifluormetansulfonat, (S)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-karboksamid (84,1 mg, 0,750 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (61,0 µL, 0,350 mmol) i N,N-dimetylacetamid (3,0 ml, 32 mmol) ble oppvarmet i 18 timer ved 80°C. Blanding ble konsentrert i høyvakuum, residuet utgitt med 5% vandig sitronsyre. Felling ble filtrert fra, vasket med vandig sitronsyre, vann, tørket i *vakuum* og renset ved RP HPLC (acetonitril gradient), hvilket gir **388**. Utbytte 28 mg. M/z 407,2, ber. 406,19. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,13 (dd, J = 6,2, 1,9, 1H), 6,02 - 5,88 (m, 3H), 4,97 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 9,3, 7,1, 4H), 4,39 - 4,18 (m, 2H), 1,48 (dd, J = 6,6, 2,5, 6H)

Eksempel 390: (5-(9-(pyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol 390

[0710] (5-(9-klor-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol **387** ble omsatt med pyrrolidin, hvilket gir **390** (13 mg) som et fargeløst, fast stoff. LCMS: 436,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,05 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,84 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 5,32 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,50 (m, 4H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,41 (m, 4H), 1,95 (m, 4H)

Eksempel 391: (2S)-1-(2-(1-(3,5-difluorfenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 391

[0711] (S)-1-(2-Jod-4,5-dihydro-6-oksa-1,3 a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-yl)-pyrrolidin-2-karboksylsyre amid med acetamidin hydroklorid og 3,5-difluorfenylhydrazin hydroklorid ble omsatt som i Eksempel 420. Råproduktet ble renset ved omvendt fase HPLC, hvilket gir **391** (13 mg, 11% utbytte). LCMS: 493,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,45 (m, 4H), 4,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,42 - 3,31 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 3H).

Eksempel 392: (2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]-pyrido[3,4-f][1,4] oksazepin-9-ylamino)propanamid 392

[0712] En løsning inneholdende 9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]-pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin **264** (0,1 g, 0,3 mmol), fremstilt i henhold til Eksempel 377 og L-alaninamid HCl (0,15 g, 1,21 mmol) i *N,N*-dimetylacetamid (1 ml) ble oppvarmet ved 90°C i 16 timer. Den rå reaksjonsblandingen ble direkte rensed ved rp-HPLC for å gi 8 mg (7% utbytte) av **392**. MS (ESI+) *m/z* 383,1 (*M*+*H*⁺), beregnet. 383,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,92 (dt, *J* = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 4,47 (q, *J* = 5,8 Hz, 4H), 4,37 - 4,21 (m, 1H), 1,47 (dd, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)

Eksempel 393: (2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]-pyrido [3,4-f][1,4] oksazepin-9-yl)-3,3-dimetylpyrrolidin-2-karboksamid 393

[0713] Ved å følge metodene i Eksempel 388 ble 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl trifluormetansulfonat og (S)-3,3-dimetyl-pyrrolidin-2-karboksamid omsatt, hvilket gir **393**. *M/z* 437,2, ber. 436,23. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,05 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,95 (dd, *J* = 14,5, 7,9, 2H), 4,49 (dd, *J* = 14,6, 5,6, 4H), 3,90 (s, 1H), 3,63 (t, *J* = 8,5, 1H), 3,43 (d, *J* = 7,8, 1H), 1,96 (dd, *J* = 21,1, 9,3, 1H), 1,68 (dd, *J* = 11,9, 5,8, 1H), 1,48 (dd, *J* = 6,6, 3,6, 6H), 1,08 (d, *J* = 6,9, 6H)

Eksempel 394: (5-(9-(dimetylamino)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol 394

[0714] (5-(9-klor-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol **387** ble omsatt med dimetylamin-HCl, hvilket gir **394** (11 mg) som et fargeløst, fast stoff. LCMS: 410,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 (q, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,32 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,50 (m, 4H), 4,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H)

Eksempel 395: (2S,3S)-3-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 395

[0715] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **92** og 3-trans-hydroksy-L-prolinamid omsatt og råproduktet omkrystallisert fra IMS, hvilket gir **395** som et hvitt, faststoff (63 mg, 39%). LCMS: RT = 2,23 min, [M+H]⁺ 439. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,07 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,38 (1 H, br), 7,02 (1 H, br), 5,97 (1 H, s), 5,91-5,90 (1 H, m), 5,27 (1 H, d, J = 3,77 Hz), 4,50 (5 H, m), 4,35 (1 H, t, J = 5,08 Hz), 4,27 (2 H, m), 3,65 (1 H, m), 2,25 (3 H, s), 2,07 (1 H, m), 1,89 (1 H, m), 1,46 (6 H, dd, J = 6,60, 3,78 Hz)

Eksempel 396: (2S,3R)-3-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4] oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 396

[0716] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **92** og 3-cis-hydroksy-L-prolinamid omsatt og råproduktet omkrystallisert fra IMS og deretter utgnidd i varm IMS, hvilket gir **396** som et hvitt, faststoff (37 mg, 23%). LCMS: RT = 2,29 min, [M+H]⁺ 439. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,04 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,17 (1 H, br), 6,91 (1 H, br), 5,91 (1 H, s), 5,88 (1 H, m), 5,22 (1 H, d, J = 4,70 Hz), 4,47 (4 H, m), 4,24 (1 H, m), 3,64 (1 H, m), 3,37 (1 H, m), 2,24 (3 H, s), 2,07 (2 H, m), 2,02 (1 H, m), 1,44 (6 H, dd, J = 6,59, 3,11 Hz)

Eksempel 397: (2S,3R)-3-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 397

[0717] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **93** og 3-cis-hydroksy-L-prolinamid omsatt og råproduktet underkastet RPHPLC (C18 kolonne, gradient 15 til 55% metanol i vann + 0,1 % HCO₂H), hvilket gir **397** som et hvitt pulver (11 mg, 6%). LCMS: RT = 2,28 min, [M+H]⁺ 425. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,08 (1 H, s), 7,91 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,20 (1 H, br), 6,94 (1 H, br), 6,00-5,98 (1 H, m), 5,94 (1 H, s), 5,25 (1 H, d, J = 4,81 Hz), 4,51-4,50 (4 H, m), 4,47 (1 H, m), 4,27 (1 H, m), 3,68 (1 H, m), 3,41 (1 H, m), 2,09-2,08 (1 H, m), 2,04-2,01 (1 H, m), 1,50 (6 H, dd, J = 6,59, 3,26 Hz)

Eksempel 398: (2S,3S)-3-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 398

[0718] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **93** og 3-trans-hydroksy-L-prolinamid omsatt og råproduktet underkastet RPHPLC (C18 kolonne, gradient 15 til 55% metanol i vann + 0,1% HCO₂H), hvilket gir **398** som et hvitt pulver (63 mg, 39%). LCMS: RT =

2,20 min, [M+H]⁺ 425. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,09 (1 H, s), 7,91 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,86 (1 H, s), 7,40 (1 H, br), 7,04 (1 H, br), 5,99 (1 H, m), 5,89 (1H, s), 5,29 (1 H, d, J = 3,76 Hz), 4,53 (4 H, m), 4,29 (1 H, m), 4,21 (1 H, br), 3,66 (1 H, d, J = m) 3,50 (1 H, m), 2,13-2,02 (1 H, m), 1,91 (1 H, dd, J = 12,83, 6,39 Hz), 1,50 (6 H, dd, J = 6,59, 3,95 Hz)

Eksempel 399: (2S)-1-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 399

[0719] Ved å følge metodene i Eksempel 378 ble 8-klor-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]-azulen-2-karboksytsyre 1-dimetylamino-metylidenamid omsatt med trifluoretyl-hydrazin, hvilket gir 8-klor-2-[5-metyl-2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen (MS(ESI⁺) 385,1/387,1) som ble omsatt med L-prolineamid, hvilket gir **399**. MS(ESI⁺) 463,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,86 - 5,72 (m, 2H), 4,55-4,54 (m, 4H), 4,35-4,26 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 3H)

Eksempel 400: (2S,4R)-4-fluor-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 400

[0720] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **92** og 4-trans-fluor-L-prolinamid omsatt og råproduktet omkrystallisert fra IMS, hvilket gir **400** som et hvitt, faststoff (53 mg, 33%). LCMS: RT = 2,77 min, [M+H]⁺ 441. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9,01 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,51 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 5,96 (1 H, s), 6,00-5,66 (1 H, m), 5,46 (1 H, s), 5,33 (1 H, s), 4,45-4,44 (4 H, m), 4,34 (1 H, t, J = 8,00 Hz), 3,86 (1 H, s), 3,71 (1 H, ddd, J = 36,66, 12,73, 3,36 Hz), 2,53-2,52 (1 H, m), 2,20 (3 H, s), 1,40 (6 H, dd, J = 6,59, 2,53 Hz)

Eksempel 401: (2S,4R)-4-fluor-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 401

[0721] Ved å følge metodene i Eksempel 339 ble **92** og 4-trans-fluor-L-prolinamid omsatt og råproduktet omkrystallisert fra IMS, hvilket gir et hvitt, fast stoff. Moderluten ble konsentrert i *vakuum* og residuet underkastet flash kromatografi (SiO₂, gradient 0 til 10% metanol i DCM) og rene produkter kombinert, hvilket gir **401** som et hvitt, faststoff (45 mg, 28%). LCMS: RT = 2,80 min, [M+H]⁺ = 427. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ:

9,02 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, $J = 0,63$ Hz), 7,80 (1 H, s), 7,51 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 5,97 (1 H, s), 5,90-5,89 (1 H, m), 5,46 (1 H, s), 5,33 (1 H, s), 4,50-4,43 (4 H, m), 4,34 (1 H, t, $J = 8,09$ Hz), 3,73-3,72 (1 H, m), 2,53-2,52 (1 H, m), 2,13-2,12 (1 H, m), 1,43 (6 H, dd, $J = 6,59, 2,68$ Hz).

Eksempel 405: (2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]-pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-N-metylpyrrolidin-2-karboksamid 405

[0722] Ved å følge metodene i Eksempel 388 ble 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl trifluormetansulfonat og (S)-N-metyl-pyrrolidin-2-karboksamid omsatt, hvilket gir **405**. M/z 423,2, ber. 422,22. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 4,3$, 1H), 5,95 (p, $J = 6,7$, 2H), 4,58 - 4,41 (m, 4H), 4,35 (d, $J = 8,5$, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 2,57 (d, $J = 4,6$, 3H), 2,15 (dd, $J = 10,8, 7,7$, 1H), 1,94 (d, $J = 6,6$, 3H), 1,47 (dd, $J = 6,6, 2,4$, 6H)

Eksempel 406: (2S,3S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]-pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-3-metylpyrrolidin-2-karboksamid 406

[0723] Ved å følge metodene i Eksempel 388 ble 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl trifluormetansulfonat og (2S,3S)-3-metyl-pyrrolidin-2-karboksamid omsatt, hvilket gir **406**. M/z 432,2, ber., calc, 422,22. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,05 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,01 - 5,88 (m, 2H), 4,49 (d, $J = 8,8$, 4H), 3,88 (s, 1H), 3,55 (t, $J = 6,7$, 2H), 2,32 (dd, $J = 10,3, 6,4$, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 1,59 (dd, $J = 12,0, 5,7$, 1H), 1,48 (dd, $J = 6,6, 2,9$, 6H), 1,10 (d, $J = 6,9$, 3H)

Eksempel 409: (2S)-1-(2-(1-cyklohegyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]-pyrido [3,4-f][1,4] oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 409

[0724] Ved å følge metodene i Eksempel 378 ble 8-klor-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]-azulen-2-karboksytsyre 1-dimetylamino-metylidenamid omsatt med cykloheksylhydrazin hydroklorid, hvilket gir 8-klor-2-(2-cykloheksyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen (MS(ESI+) 371,2/373,2) som ble omsatt med L-prolin-amid, hvilket gir **409**. MS(ESI+) 449,2.

Eksempel 410: (2S)-1-(2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo-[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4] oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid 410

[0725] Ved å følge metodene i Eksempel 378 ble 8-klor-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]-azulen-2-karboksylysyre 1-dimetyl-amino-metylidenamid omsatt med 2-klorfenyl-hydrazin hydroklorid, hvilket gir 8-klor-2-[2-(2-klor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen (MS(ESI+) 399,1/401,1) som ble omsatt med L-prolineamid, hvilket gir **410**. MS(ESI+) 477,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,66-7,52 (m, 3H), 7,29 (br, 1H), 6,91 (br, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,45-4,38 (m, 4H), 4,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,61-3,53 (s, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 3H)

Eksempel 413: (5-(9-(dimetyl-amino)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol 413

[0726] 8-klor-2-jod-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen med 2-metoksyacetamidin hydroklorid og isopropylhydrazin hydroklorid ble omsatt som i Eksempel 420, hvilket gir 8-klor-2-(2-isopropyl-5-metoksymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen etter collection ved filtrering (1,42 g, 66% utbytte)

[0727] 8-klor-2-[5-metoksymetyl-2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen ble omsatt med 48% vandig HBr, hvilket gir [5-(8-klor-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol etter rensning ved FCC (CH₂Cl₂/MeOH), 29% isolert utbytte.

[0728] [5-(8-klor-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol ble omsatt med dimetylamin-HCl, hvilket gir **413** (10 mg) som et fargeløst, fast stoff. LCMS: 370,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,98 - 5,85 (m, 1H), 5,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,44 (m, 4H), 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Eksempel 417: (5-(9-(3,3-difluorazetidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f]-[1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol 417

[0729] [5-(8-klor-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol ble omsatt med 3,3-difluorazetidin-HCl, hvilket gir **417**

(23 mg) som et fargeløst, fast stoff. LCMS: 418,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,87 (dt, $J = 13,2, 6,6$ Hz, 1H), 5,18 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 4H), 4,41 (overlappende m, 6H), 1,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H)

Eksempel 420: 2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(2-metyl-benzyl)pyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin 420

[0730] En løsning av 8-klor-2-jod-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen (2,00 g, 0,58 mmol) og acetamidin hydroklorid (0,653 g, 0,69 mmol) oppløst i DMF (20 ml) og Et_3N (4,0 ml) ble behandlet med 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetyl-xanthen (Xantphos, 0,166 g, 0,29 mmol) og $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,0646 g, 0,029 mmol) under nitrogen-atmosfære. Kolben ble utstyrt med en ballong med karbonmonoksid og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 65°C 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble en løsning av trifluoretyl hydrazin (70% vekt i H_2O , 1,12 g, 0,69 mmol) i eddiksyre (5 ml) tilsatt. Etter 3 timer ved 65°C ble blandingen avkjølt og fortynnet med vann.

[0731] 8-klor-2-[5-metyl-2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen ble oppsamlet ved filtrering (vasket med vann og heksaner, tørket under vakuum, 1,74 g, 78% utbytte). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,26 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,76 (q, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,71 - 4,53 (m, 4H), 2,29 (s, 3H)

[0732] Et 10 ml mikrobølgemedisinglass ble fylt med 8-klor-2-[5-metyl-2-(2,2,2-trifluor-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen (85 mg, 0,22 mmol) og 2-(2-metyl-benzyl)-pyrrolidin (231 mg, 6 ekv). 0,5 ml NMP og 0,5 ml TEA ble tilsatt. Medisinglasset ble forseglet og oppvarmet ved 160°C i 24 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble løsningen renset direkte ved omvendt fase HPLC (0,1% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{ACN}$). Det isolerte faststoff ble ytterligere renset ved chiral SFC (AD kolonne, 35% MeOH isocratic), hvilket gir 27 mg én enantiomer og 29 mg **420** (48% total utbytte). LCMS: 524,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,27 - 7,06 (m, 4H), 5,99 (s, 1H), 5,80 (q, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,50 (m, 4H), 4,38 (br s, 1H), 3,49 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,15 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10 - 1,89 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 2H)

Eksempel 421: 2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(piperidin-1-ylmetyl)pyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin 421

[0733] [5-(8-klor-4,5-dihydro-6-oksa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol ble omsatt med 1-pyrrolidin-2-ylmetyl-piperidin, hvilket gir **421** etter omvendt fase HPLC (67 mg). LCMS: 542,2

Eksempel 423: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 423

[0734] Et mikrobølgemedisinglass ble fylt med en suspensjon av 9-brom-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin **411** (0,239 mg, 0,617 mmol) i 3,0 ml ACN / 1,0 ml vann. Til denne suspensjonen ble tilsatt kaliumacetat (182 mg, 1,85 mmol) og 1-metylpyrazol boronsyre pinacolester (154 mg, 740 mmol). Reaksjonssuspensjon ble avgasset ved bobling av nitrogen gjennom den omrørte blandingen via en sprøyte. Etter mange minutter ble sprøyten fjernet og Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 56 mmol) ble tilsatt og reaksjonsmedisinglasset ble raskt forseglet. Det forseglede medisinglasset ble flash oppvarmet i en mikrobølgeovn ved 150°C i 30 min. Den avkjølte reaksjonen ble fortynnet med EtOAc og den organiske løsningen ble vasket med vann x 1, saltløsning x 1 og tørket (Na₂SO₄) før konsentrasjon i *vakuum*. Det rå residuet ble rensert ved preparativ RP-HPLC, hvilket gir 132 mg **423** (55% teoretisk utbytte). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, J = 23,3 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,83 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 4,51 (s, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Eksempel 424: 2-(3-amino-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karbonitril 424

[0735] Ved å følge metodene i Eksempel 425 ble 2-(10-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-imidazol-4-amin (150 mg, 0,350 mmol) omdannet til 31 mg **424** (24% teoretisk utbytte). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,58 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 5,48 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 9,0 Hz, 4H)

Eksempel 425: 2-(3-amino-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karbonitril 425

[0736] Et mikrobølgemedisinglass ble fylt med en løsning av 2-(9-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-imidazol-4-amin (0,200 mg, 0,466 mmol) i 1,0 ml DMF. Til denne løsningen ble tilsatt sinkcyanid (160 mg, 1,4 mmol). Reaksjonsblandingen ble avgasset ved bobling av nitrogen gjennom den omrørte blandingen via en sprøyte. Etter mange minutter ble sprøyten fjernet og bis(ditertbutyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium(II) (66 mg, 0,093 mmol) ble tilsatt og reaksjonsmedisinglasset ble raskt forseglet. Det forseglede medisinglasset ble flash oppvarmet i en mikrobølgeovn ved 125°C i 30 min. Den avkjølte reaksjon ble fortynnet med EtOAc og den organiske løsningen ble vasket med vann x 1, saltløsning x 1 og tørket (Na₂SO₄) før konsentrasjon *i vakuum*. Det rå residuet ble rensset ved preparativ RP-HPLC, hvilket gir 81 mg **425** (38% teoretisk utbytte). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (dd, *J* = 11,8, 5,7 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 75,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,40 (m, 2H), 5,58 (q, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H)

Eksempel 431: 5-(9-cyklopropyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin 431

[0737] Et mikrobølgemedisinglass ble fylt med en løsning av 5-(9-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin (100 mg, 0,200 mmol) i 0,500 ml THF og 0,300 ml vann. Til denne løsningen ble tilsatt kaliumfosfat (164 mg, 0,770 mol) og cyklopropyl boronsyre pinacolester (308 mg, 1,48 mol). Reaksjonssuspensjon ble avgasset ved bobling av nitrogen gjennom den omrørte blandingen via en sprøyte. Etter mange minutter ble sprøyten fjernet og bis(ditertbutyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium(II) (20 mg, 0,026 mmol) ble tilsatt og reaksjonsmedisinglasset ble raskt forseglet. Det forseglede medisinglasset ble flash oppvarmet i en mikrobølgeovn ved 130°C i 30 min. Den avkjølte reaksjon ble fortynnet med EtOAc og den organiske løsningen ble vasket med vann x 1, saltløsning x 1 og tørket (Na₂SO₄) før konsentrasjon *i vakuum*. Det rå residuet ble rensset ved preparativ RP-HPLC, hvilket gir 16,7 mg **431** (14% teoretisk utbytte). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,73 (dt, *J* = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 4H), 2,04 - 1,86 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,11 - 0,88 (m, 2H), 0,72 (q, *J* = 4,9 Hz, 2H)

Eksempel 442: 5-(10-cyklopropyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin 442

[0738] Ved å følge metodene i Eksempel 431 ble 5-(10-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-

triazol-3-amin (150 mg, 0,350 mmol) omdannet til 8,4 mg **442** (6,4 % teoretisk utbytte). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,73 (dt, *J* = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 4H), 2,04 - 1,86 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,11 - 0,88 (m, 2H), 0,72 (q, *J* = 4,9 Hz, 2H)

Eksempel 443: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karbonitril 443

[0739] Et mikrobølgemedisinglass ble fylt med en løsning av 9-brom-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin **411** (0,300 mg, 0,699 mmol) i 2,0 ml DMF. Til denne løsningen ble tilsatt sinkcyanid (250 mg, 2,1 mmol). Reaksjonsblandingen ble avgasset ved bobling av nitrogen gjennom den omrørte blandingen via en sprøyte. Etter mange minutter ble sprøyten fjernet og bis(*di-tert*-butyl(4-dimetylaminofenyl)fosfin)diklorpalladium(II) (100 mg, 0,140 mmol) ble tilsatt og reaksjonsmedisinglasset ble raskt forsegle. Det forseglede medisinglasset ble flash oppvarmet i en mikrobølgeovn ved 125°C i 30 min. Den avkjølte reaksjon ble fortynnet med EtOAc og den organiske løsningen ble vasket med vann x 1, saltløsning x 1 og tørket (Na₂SO₄) før konsentrasjon *i vakuum*. Det rå residuet ble rensset ved preparativ RP-HPLC, hvilket gir 156 mg **443** (59% teoretisk utbytte) ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 - 7,46 (m, 2H), 5,79 (dt, *J* = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 4,57 (s, 4H), 2,29 (d, *J* = 28,5 Hz, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H)

Eksempel 475: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(metylsulfonyl)fenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 475

[0740] En løsning av **52, 194** (0,050 g, 0,13 mmol) og knust kaliumfosfat (0,0851 g, 0,401 mmol) i DMF (0,5 ml) ble grundig avgasset med N₂. 2-metylsulfonylfenylboronsyre (0,053 g, 0,27 mmol), palladiumacetat (0,0015 g, 0,0067 mmol) og S-Phos (0,00686 g, 0,0167 mmol) ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet i mikrobølgeovn i 30 min ved 180°C. Reaksjonen ble fortynnet med DCM og filtrert gjennom Celite®. Mettet NH₄Cl ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert 3 ganger med DCM. De organiske faser ble kombinert, tørket med Na₂SO₄ og konsentrert. Råproduktet ble rensset ved omvendt-fase HPLC for å oppnå 8,1 mg **475** som et hvitt, fast stoff. MS(ESI+) 450,1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (td, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,93 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,57 (q, *J* = 5,7 Hz, 4H), 2,93 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H)

Eksempel 476: 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)benzamid 476

[0741] Ved å følge metodene i Eksempel 475 ble **52** og **194** omsatt med (2-aminokarbonylfenyl)-boronsyre, hvilket gir **476**. MS(ESI+) 415,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,93 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,55 (q, *J* = 5,7 Hz, 4H), 1,50 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H)

Eksempel 477: 9-(2-etylphenyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo-[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin 477

[0742] Ved å følge metodene i Eksempel 475, ble **52** og **194** omsatt med 2-etylphenylboronsyre, hvilket gir **477**. MS(ESI+) 400,2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,93 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,65 - 4,41 (m, 4H), 2,61 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,50 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H)

Eksempel 478: (2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oksazepin-9-yl)fenyl)metanol 478

[0743] Ved å følge metodene i Eksempel 475, ble **52** omsatt med 2-(hydroksymetyl)fenylboronsyre, hvilket gir **478**. MS(ESI+) 402,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,02 - 5,83 (m, 1H), 5,16 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,56 (q, *J* = 6,1 Hz, 4H), 4,45 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,50 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H)

Eksempel 901: p110α (alfa) PI3K Bindingsforsøk

[0744] Bindingsforsøk: Innledende polariseringsforsøk ble utført på en Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.). Prøver for fluorescenspolariseringsaffinitetsmålinger ble fremstilt ved tilsetning av 1:3 seriefortynninger av p110 alfa PI3K (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA) ved å starte med en sluttkonsentrasjon på 20 µg/ml i polariseringsbuffer (10 mM tris pH 7,5, 50 mM NaCl, 4 mM MgCl₂, 0,05%Chaps og 1 mM DTT) til 10mM PIP₂ (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) sluttkonsentrasjon. Etter en inkuberingstid på 30 min ved RT ble reaksjonene stanset ved tilsetning av GRP-1 og PIP3-TAMRA probe (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) henholdsvis 100 nM og 5 nM sluttkonsentrasjoner. Avlest med standard

cut-off filtere for rhodaminfluorfor ($\lambda_{\text{ex}} = 530 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 590 \text{ nm}$) i 384-brønners sorte lite volum Proxiplater (PerkinElmer, Wellesley, MA.) Fluorescenspolariseringsverdier ble plottet som en funksjon av proteinkonsentrasjonen og EC_{50} verdier ble oppnådd ved tilpasning av dataene til en 4-parameterligning ved anvendelse av KaleidaGraph programvare (Synergy software, Reading, PA). Dette forsøket etablerer også den passende proteinkonsentrasjonen anvendt i påfølgende konkurranseforsøk med inhibitorer.

[0745] Inhibitor IC_{50} verdier ble bestemt ved tilsetning av 0,04 mg/ml p110 alfa PI3K (sluttkonsentrasjon) kombinert med PIP_2 (10 mM sluttkonsentrasjon) til brønner inneholdende 1:3 serie-fortynninger av antagonistene i en sluttkonsentrasjon på 25 mM ATP (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) i polariseringbuffer. Etter en inkuberingstid på 30 min ved RT ble reaksjonene stanset ved tilsetning av GRP-1 og PIP_3 -TAMRA probe (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) henholdsvis 100 nM og 5 nM sluttkonsentrasjoner. Avlest med standard cut-off filtere for rhodaminfluorfor ($\lambda_{\text{ex}} = 530 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 590 \text{ nm}$) i 384-brønners sorte lite volum Proxiplater (PerkinElmer, Wellesley, MA.) Fluorescenspolariseringsverdier ble plottet som en funksjon av antagonistkonsentrasjonen og IC_{50} verdier ble oppnådd ved tilpasning av dataene til en 4-parameterligning i Assay Explorer software (MDL, San Ramon, CA.).

[0746] Alternativt ble hemning av PI3K bestemt i et radiometrisk forsøk ved anvendelse av rensset, rekombinant enzym og ATP i en konsentrasjon på 1 μM . Formel I forbindelsen ble serielt fortynnet i 100% DMSO. Kinasereaksjonen ble inkubert i 1 time ved RT og reaksjonen ble avsluttet ved tilsetning av PBS. IC_{50} verdier ble deretter bestemt ved anvendelse av sigmoidal dose-responskurve tilpasning (variabel helningsvinkel).

Eksempel 902: In vitro celleproliferasjonsforsøk

[0747] Effektivitet av forbindelser med formel I ble målt ved et celleproliferasjonsforsøk ved anvendelse av den følgende protokoll (Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza et al (2002) Cancer Res. 62:5485-5488):

1. 1. En aliquot på 100 μl av cellekultur inneholdende ca. 10^4 celler (PC3, Detroit562 eller MDAMB361,1) i medium ble deponert i hver brønn på en 384-brønners, opak-sidet plate.
2. 2. Kontrollbrønner ble fremstilt inneholdende medium og uten celler.
3. 3. Forbindelsen ble satt til de eksperimentelle brønner og inkubert i 3-5 dager.
4. 4. Platene ble ekvilibrert til romtemperatur i omtrent 30 min.

5. 5. Et volum av CellTiter-Glo Reagens lik volumet av celledyrkningsmediet til stede i hver brønn ble tilsatt.
6. 6. Innholdet ble blandet i 2 min på en orbital ristemaskin for å fremkalle celle lyse.
7. 7. Platen ble inkubert ved RT i 10 min for å stabilisere luminescenssignalet.
8. 8. Luminescens ble registrert og angitt i kurver som RLU = relative luminescensenheter.

[0748] Alternativt ble celler podet ved optimal densitet i en 96-brønners plate og inkubert i 4 dager i nærvær av testforbindelse. Alamar Blå™ ble deretter satt til forsøkesmediet og celler ble inkubert i 6 timer før avlesing ved 544 nm eksitasjon, 590 nm emisjon. EC₅₀ verdier ble beregnet ved anvendelse av en sigmoidal doseresponskurve tilpasning. Betegnelsen EC₅₀ angir den halvmaksimale effektive konsentrasjon og er konsentrasjonen ved hvilket et medikament fremkaller en respons halveis mellom grunnlinjen og maksimum etter en spesifisert eksponeringstid. Dette er vanlig anvendt som et mål for medikamentets potens.

[0749] De anti-proliferative effekter med formel I eksemplforbindelser ble målt ved CellTiter-Glo® Forsøk mot forskjellige tumorcellelinjer, omfattende de følgende:

Cellelinje	Vevtype	Mutasjon status	EC50 (µmol) 107	EC50 (µmol) 180	EC50 (µmol) 186	EC50 (µmol) 196	EC50 (µmol) 207
AU565	Bryst	WT	0,259	0,230	0,47	0,152	3,729
BT474	Bryst	PI3K(amped			0,324	0,086	1,678
CAL120	Bryst	WT		2,121			
CAL51	Bryst	PI3K/PTEN		0,672			
EFM19-2A	Bryst	WT		0,146			
EVSA-T	Bryst	PTEN	1,406	2,035	1,997	1,123	1,769
HCC1954	Bryst	PI3K		0,168	0,420	0,128	3,388
KPL4	Bryst	PI3K		0,039	0,088	0,016	1,364
MCF7	Bryst	PI3K		0,121			
MDA-MB-231	Bryst	K-RAS		10			
MDA-MB-	Bryst	PI3K	1,050	0,214	0,710	0,178	10

Cellelinje	Vevtype	Mutasjon status	EC50 (µmol) 107	EC50 (µmol) 180	EC50 (µmol) 186	EC50 (µmol) 196	EC50 (µmol) 207
3 61,1							
MFM223	Bryst	PI3K		0,439	1,099	0,211	7,253
SKBR3	Bryst	WT		0,144	0,860		
T47D	Bryst	PI3K		0,123	0,133	0,045	0,762
Colo205	Kolon	B-Raf		0,259			
HCT116	Kolon	PI3K/KRAS		1,02			
KM12	Kolon	PTEN				4,687	10
MDST8	Kolon	PTEN				4,009	7,789
RKO	Kolon	PI3K		2,5			
LN229	Gliom	PI3K		0,869			
U87 MG	Gliom	PTEN		0,787		1,019	5,769
H1703	Lunge(NSCLC)	WT		0,225		0,136	
H2122	Lunge(NSCLC)	K-RAS		0,515	2,948	0,366	10
H520	Lunge(NSCLC)	PTEN				0,264	1,287
537MEL	Melanom	PTEN		2,433			
A2058	Melanom	PTEN		10		9,24	
A375	Melanom	B-Raf		10		10	
IGROV1	Eggstokk	PI3K		0,06			
TOV21 GX1	Eggstokk	PI3K/PTEN		3,592			
PC3	Prostata	PTEN	0,999	0,769	1,300	0,864	0,762

Eksempel 903: Caco-2 Permeabilitet

[0750] Caco-2 celler blir podet på Millipore Multiscreen plater med 1×10^5 celler/cm² og dyrket i 20 dager. Evaluering avforbindelsepermeabilitet utført deretter. Forbindelsene påføres på den apicale overflate (A) av cellemonolag og forbindelsespermeasjon inn i det baso-laterale (B) kammer måles. Dette utføres i motsatt retning (B-A) for å undersøke

aktiv transport. En permeabilitetskoeffisient verdi, P_{app} , for hver forbindelse, et mål for permeasjonshastigheten av forbindelsen over membranet, beregnes. Forbindelser grupperes i lav ($P_{app} \leq 1,0 \times 10^6 \text{ cm/s}$) eller høy ($P_{app} > 1,0 \times 10^6 \text{ cm/s}$) absorpsjonspotensiale basert på sammenligning med kontrollforbindelser med etablert human absorpsjon.

[0751] For evaluering av en forbindelses evne til å gjennomgå aktiv effluks ble forholdet av basolateral (B) til apical (A) transport sammenlignet med A til B bestemt. Verdier av $B-A/A-B \geq 1,0$ indikerer forekomsten av aktiv cellulær effluks.

Eksempel 904: Hepatocyttskilling

[0752] Suspensjoner av cryopreserverte humane hepatocytter anvendes. Inkuberinger utføres ved forbindelseskonsentrasjoner på 1 mM eller 3 μM ved en celletetthet på $0,5 \times 10^6$ levedyktige celler/ml. Den endelige DMSO konsentrasjonen i inkuberingen er ca. 0,25%. Kontrollinkuberinger utføres i fravær av celler for å avsløre hvilken som helst ikke-enzymatisk nedbrytning. Duplikatprøver (50 μL) fjernes fra inkuberingsblandingen ved 0, 5, 10, 20, 40 og 60 min (kontrollprøve kun ved 60 min) og tilsettes metanol inneholdende indre standard (100 μL) for å terminere reaksjonen. Tolbut-amid, 7-hydroksykumarin og testosteron kan anvendes som kontrollforbindelser. Prøver sentrifugeres og supernatantene ved hvert tidsintervall kombineres for analyse med LC-MSMS. Fra et plot av $\ln$ topparealforhold (moderforbindelsetoppareal / indre standard toppareal) mot tiden, blir indre utskilling (CL_{int}) beregnet som følger: $CL_{int} (\mu\text{L}/\text{min}/\text{million celler}) = V \times k$, hvor k er eliminasjonshastighetskonstanten, oppnådd fra gradienten av $\ln$ konsentrasjon plottet mot tiden; V er en volumterm avledet fra inkuberingsvolumet og er uttrykt som $\mu\text{L } 10^6 \text{ celler}^{-1}$.

Eksempel 905: Cytochrome P450 hemning

[0753] Forbindelser med formel I kan screenes mot CYP450 mål (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) ved ca. 10 konsentrasjoner i duplikat, med en toppkonsentrasjon på ca. 100 μM . Standardinhibitorer (furafyllin, sulfafenazol, tranilcypromin, kinidin, ketokonazol) kan anvendes som kontroller. Plater kan leses ved anvendelse av en BMG LabTechnologies PolarStar i fluorescensmodus.

Eksempel 906: Cytochrome P450 induksjon

[0754] Ferske isolerte humane hepatocytter fra en enkel donor kan dyrkes i ca. 48 timer før tilsetning av formel I forbindelse ved tre konsentrasjoner og inkuberes i 72 timer. Probesubstrater for CYP3A4 og CYP1A2 blir tilsatt 30 min og 1 time før slutten av

inkuberingen. Etter 72 timer fjernes celler og media og graden av metabolisme av hvert probesubstrat kvantifiseres med LC-MS/MS. Forsøket kontrolleres ved anvendelse av induserere av de individuelle P450er inkubert ved én konsentrasjon in triplikat.

Eksempel 907: Plasmaproteinbinding

[0755] Løsninger med formel I forbindelse (5 μ m 0,5% endelig DMSO konsentrasjon) blir fremstilt i buffer og 10% plasma (volum/volum i buffer). En 96-brønners HT dialyseplate prepareres slik at hver brønn er delt i to av et semi-permeabelt cellulosemembran. Bufferløsningen tilsettes til én side av membranet og plasmaløsningen til den andre siden; inkuberinger utføres ved 37°C over 2 timer i triplikat. Cellene tømmes deretter og løsningene for hver batch av forbindelser kombineres i to grupper (plasma-fri og plasma-inneholdende) og analyseres deretter ved LC-MSMS ved anvendelse av et sett av to kalibreringsstandarder for plasma-fri (6 punkter) og plasma-inneholdende løsninger (7 punkter). Fraksjonen ubundet verdi for forbindelsen beregnes.

Eksempel 908: hERG kanalblokkering

[0756] Forbindelser med formel I er evaluert for evne til å modulere rubidiumeffluks fra HEK-294 celler som stabilt uttrykker hERG kaliumkanaler ved anvendelse av etablert fluksmetodikk. Celler blir fremstilt i medium inneholdende RbCl, plassert i 96-brønners plater og dyrket natten over for å danne monolag. Effluksforsøk initieres ved aspirering av mediet og vasking av hver brønn med 3 x 100 μ L pre-inkuberingsbuffer (inneholdende lav $[K^+]$) ved RT. Følgende den endelige aspirering blir 50 μ L arbeidsløsning (2x) forbindelse satt til hver brønn og inkubert ved RT i 10 min. Stimuleringsbuffer 50 μ L (inneholdende høy $[K^+]$) blir deretter satt til hver brønn hvilket gir de endelige testforbindelseskonsentrasjoner. Celleplater blir deretter inkubert ved RT i ytterligere 10 min. Supernatant 80 μ L fra hver brønn blir deretter overført til ekvivalente brønner i en 96-brønners plate og analysert med atomemisjonsspektroskopi. Forbindelsen blir screenet som 10 pt duplikat IC₅₀ kurver, n=2, fra en toppkonsentrasjon på 100 μ M.

Eksempel 909: In vivo tumor xenograft

[0757] Dyr egnet for transgene forsøk kan oppnås fra standard kommersielle leverandører. Grupper av Taconic nakenmus (ble implantert subkutan i bakflanken med MDA-MB-361,1 (PI3K mutant) brystkreftceller. Mus xenografts ble dosert daglig i 21 dager med medikament eller konstituent. Tumorstørrelse registreres to ganger ukentlig i løpet av undersøkelsen. Muskroppsvekt ble også registrert to ganger ukentlig og musen ble observert regelmessig. Tumorstørrelse ble målt i to dimensjoner (lengde og bredde) ved anvendelse av Ultra Cal-IV caliper (Modell 54-10-111; Fred V. Fowler Co., Inc.; Newton,

MA) og analysert ved anvendelse av Excel v,11,2 (Mikrosoft Corporation; Redmond, WA). Tumorhemningskurver ble plottet ved anvendelse av KaleidaGraph, Versjon 3,6 (Synergy Software; Reading, PA). Tumorvolumet ble beregnet med formel: Tumorstørrelse (mm^3) = (lenger måling x kortere måling²) x 0,5

[0758] Dyrekroppsvekter ble målt ved anvendelse av en Adventurera Pro AV812 vekt (Ohaus Corporation; Pin Brook, NJ). Kurver ble dannet ved anvendelse av KaleidaGraph Versjon 3,6. Prosent vektforandring ble beregnet ved anvendelse av formel: Gruppe prosentvektforandring = $(1 - (\text{innledende vekt} / \text{ny vekt})) \times 100$.

[0759] Mus hvis tumorvolum oversteg 2000 mm^3 eller hvis kroppsvekttap var $> 20\%$ av deres starting vekt ble umiddelbart avlivet i henhold til regulereoriske retningslinjer.

[0760] Prosent tumorveksthemming (% INH) ved slutten av studien (EOS) ble beregnet ved anvendelse av formel: % INH = $100 \times (\text{EOS gjennomsnittlig volum av tumorer i dyr gitt konstituent} - \text{EOS gjennomsnittlig volum av tumorer i dyr gitt medikamentet}) / \text{EOS gjennomsnittlig volum av tumorer i dyr gitt konstituent}$.

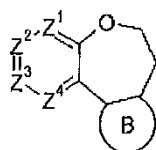
[0761] Tumorforekomst (TI) ble bestemt basert på antallet gjenværende målbare tumorer i hver gruppe ved slutten av undersøkelsen. En partiell respons (PR) ble definert som en $> 50\%$ men $< 100\%$ reduksjon i tumorvolum, sammenlignet med start-tumorvolum observert på hvilken som helst dag av undersøkelsen. En fullstendig respons (CR) ble definert som en 100% reduksjon i tumorvolum, sammenlignet med det innledende tumorvolum observert på hvilken som helst dag av undersøkelsen. Data ble analysert og p-verdier ble bestemt ved anvendelse av Dunnetts test med JMP statistisk programvare, versjon 5,1,2 (SAS Institute; Cary, NC). Individuelt tumorvolumer ved slutten av studien og gjennomsnittlig tumorvolum $\pm$ SEM verdier ble beregnet ved anvendelse av JMP statistisk programvare, versjon 5,1,2. Kroppsvektdata ble plottet basert på gjennomsnittlig prosentdel forandring fra innledende kroppsvekt $\pm$ SEM.

Eksempel 910: fosfo AKT induksjonsforsøk

[0762] I en 6-brønners vevkulturplate ble celler podet ved 5×10^5 celler pr. brønn natten over. Celler ble behandlet med en EC_{80} med formel I forbindelse. Følgende behandling ble celler vasket én gang med kald PBS og lyset i 1X Celle ekstraksjonsbuffer fra Biosource (Carlsbad, CA) supplert med proteaseinhibitorer (Roche, Mannheim, Tyskland), 1 mM PMSF og Fosfataseinhibitor Cocktails 1 og 2 fra Sigma (St. Louis, MO). Bestemmelse av proteinkonsentrasjon ble utført ved anvendelse av Pierce BCA Protein Assay Kit (Rockford, IL). Nivåer av pAkt (Ser⁴⁷³) og totalt Akt ble bedømt ved anvendelse

av bead kits fra Biosource (Carlsbad, CA) og Luminex Bio-Plex systemet (Bio-Rad, Hercules, CA).

[0763] Utrykkene "omfatte," "omfattende," og "omfatter" når anvendt i denne beskrivelsen og i de følgende krav skal spesifisere tilstedeværelsen av angitte trekk, hele tall, komponenter eller trinn, men utelukker ikke tilstedeværelsen eller tilsetning av én eller flere andre trekk, hele tall, komponenter, trinn eller grupper derav.

Krav**1. Forbindelse med formel I:**

I

stereoisomerer, geometriske isomerer, tautomerer og farmasøytisk akseptable salter
derav, hvor:

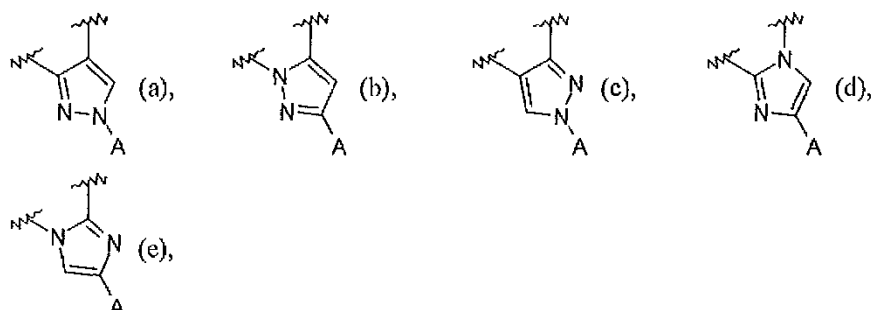
Z^1 er CR^1 eller N;

Z^2 er CR^2 eller N;

Z^3 er CR^3 eller N;

Z^4 er CR^4 eller N;

B er en pyrazolyl eller imidazolylring kondensert med benzoxepinringen og valgt
fra strukturene:



R^1 , R^2 , R^3 og R^4 uavhengig er valgt fra H, F, Cl, Br, I, -CN, -COR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -
C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹, -C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -
NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)(C₁-C₁₂alkyl-
en)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(C₁-C₁₂ alkylen)NR¹⁰R¹⁰, -NR¹²(C₁-C₁₂ alkylen)OR¹⁰, -NR¹²(C₁-C₁₂
alkylen)C(=O)NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂alkyl-en)NR¹⁰R¹¹, -
C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ alkylen)NR¹⁰C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂alkyl-
en)NR¹⁰C(=O)R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ alkylen)R¹⁰, C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-
C₈ alkynyl, C₃-C₁₂ karbocyklyl, C₂-C₂₀ heterocyklyl, C₆-C₂₀ aryl, C₁-C₂₀ heteroaryl, -
(C₃-C₁₂ karbocyklyl)-(C₁-C₁₂ alkyl), -(C₂-C₂₀ heterocyklyl)-(C₁-C₁₂ alkyl), -(C₆-C₂₀
aryl)-(C₁-C₁₂ alkyl), -(C₁-C₂₀ heteroaryl)-(C₁-C₁₂ alkyl), -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₃-C₁₂
karbocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₂-C₂₀

heterocyklyl)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl)-(C₃-C₁₂ karbocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl)-C(=O)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₁-C₂₀ timereteroaryl), -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₂-C₂₀ timereterocyklyl)-(C₁-C₁₂ alkyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₆-C₂₀ aryl)-(C₁-C₁₂ alkyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₁-C₂₀ heteroaryl)-(C₁-C₁₂alkyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-C(=O)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)C(=O)OR¹⁰, -(C₁-C₁₂ alkylen)-NR¹⁰R¹¹, -(C₁-C₁₂ alkylen)NR¹²C(=O)R¹⁰, -(C₁-C₁₂ alkylen)OR¹⁰, -(C₁-C₁₂ alkylen)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₁-C₂₀ hetero-aryl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₁-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkyl-en)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂ alkylen)-NHC(=O)-(C₁-C₂₀ timereteroaryl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl)-NR¹⁰R¹¹ og -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl)-(C₁-C₁₂ alkyl)-NR¹⁰R¹¹, hvor alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, karbocyklyl, heterocyklyl, aryl og heteroaryl eventuelt er substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, R¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(O)R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(O)R¹⁰, -CONR¹⁰R¹¹, okso og -OR¹⁰;

A er valgt fra -C(=O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, C₂-C₂₀ heterocyklyl og C₁-C₂₀ heteroaryl hvor heterocyklyl og heteroaryl eventuelt er substitueret med én eller flere grupper uafhængig valgt fra F, Cl, Br, I, -CN, -COR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)OR¹⁰, -C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NO₂, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)R¹⁰, -NR¹²C(=O)OR¹¹, -NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=O)(C₁-C₁₂alkyl-en)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(C₁-C₁₂ alkylen)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(C₁-C₁₂ alkylen)OR¹⁰, -NR¹²(C₁-C₁₂ alkylen)C(=O)NR¹⁰R¹¹, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ alkyl-en)NR¹⁰R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ alkylen)NR¹⁰C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ alkylen)NR¹⁰C(=O)R¹¹, -C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ alkylen)R¹⁰, C₁-C₁₂ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₁₂ karbocyklyl, C₂-C₂₀ heterocyklyl, C₆-C₂₀ aryl, C₁-C₂₀ heteroaryl, -(C₃-C₁₂ karbocyklyl)-(C₁-C₁₂alkyl), -(C₂-C₂₀ heterocyklyl)-(C₁-C₁₂ alkyl), -(C₆-C₂₀ aryl)-(C₁-C₁₂alkyl), -(C₁-C₂₀ heteroaryl)-(C₁-C₁₂alkyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₃-C₁₂ karbocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂alkylen)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl)-(C₃-C₁₂ karbocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl)-C(=O)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₁-C₂₀ heteroaryl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl)-(C₁-C₁₂ alkyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₆-C₂₀ aryl)-(C₁-C₁₂alkyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₁-C₂₀ heteroaryl)-(C₁-C₁₂alkyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-C(=O)-(C₂-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)C(=O)OR¹⁰, -(C₁-C₁₂ alkylen)-NR¹⁰R¹¹, -(C₁-C₁₂ alkylen)NR¹²C(=O)R¹⁰, -(C₁-C₁₂ alkylen)OR¹⁰, -(C₁-C₁₂ alkylen)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₁-C₂₀ heteroaryl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂ alkylen)-(C₁-C₂₀ heterocyklyl), -(C₁-C₁₂ alkylen)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂ alkylen)-NHC(=O)-(C₁-C₂₀ hetero-

aryl), $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})-NR^{10}R^{11}$ og $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-C_{20} \text{ hetero-cyklyl})-(C_1-C_{12} \text{ alkyl})-NR^{10}R^{11}$,
 hvor alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, karbocyklyl, heterocyklyl, aryl og heteroaryl eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, R^{10} , $-SR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$ og $-OR^{10}$;

R^5 er valgt fra H og C_1-C_{12} alkyl, eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, $-CN$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$ og $-S(O)_2CH_3$;

R^6 er valgt fra C_1-C_{12} alkyl, C_3-C_{12} karbocyklyl, C_2-C_{20} heterocyklyl, C_1-C_{20} heteroaryl og C_6-C_{20} aryl, hver eventuelt substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-C(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, okso, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12} \text{ alkylen})NR^{10}R^{11}$, fenyl, pyridinyl, tetrahydro-furan-2-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-2-yl, 1-isopropyl-pyrrolidin-3-ylmetyl, morfolin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazinyl, piperazin-4-yl-2-on, piperazin-4-yl-3-on, pyrrolidin-1-yl, tiomorfolin-4-yl, S-dioksotiomorfolin-4-yl, $-C\equiv CR^{13}$, $-CH=CHR^{13}$ og $-C(=O)NR^{10}R^{11}$; eller

R^5 og R^6 sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner C_2-C_{20} heterocyklyl eller C_1-C_{20} heteroaryl, eventuelt substituert med én eller flere grupper valgt fra F, Cl, Br, I, CH_3 , $C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, pyridin-2-yl, 6-metyl-pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyrimidin-2-yl, pyrazin-2-yl, tetrahydrofuran-karbonyl, 2-metoksy-fenyl, benzoyl, cyklopropylmetyl, (tetrahydrofuran-2-yl)metyl, 2,6-dimetylmorfolin-4-yl, 4-metyl-piperazin-karbonyl, pyrrolidin-1-karbonyl, cyklopropankarbonyl, 2,4-difluor-fenyl, pyridin-2-ylmetyl, morfolin-4-yl, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-COCF_3$, $-COCH_3$, $-COCH(CH_3)_2$, $-NO_2$, $NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2S(O)_2NHCH_3$, $-CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$ og $-S(O)_2CH_3$;

R^{10} , R^{11} og R^{12} uavhengig er valgt fra H, C_1-C_{12} alkyl, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_2-C_{20} \text{ heterocyklyl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_6-C_{20} \text{ aryl})$, $-(C_1-C_{12} \text{ alkylen})-(C_3-C_{12} \text{ karbocyklyl})$, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_{12} karbocyklyl, C_2-C_{20} heterocyklyl, C_6-C_{20} aryl og C_1-C_{20} heteroaryl som hver eventuelt er substituert med én eller

flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂NH₂, -(CH₂)₂N(CH₃)₂, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -C(O)CH₃, -C(O)CH(OH)CH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NO₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, =O (okso), -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OP(O)(OH)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -CH₂S(O)₂NHCH₃, -CH₂S(O)₂CH₂CH₃, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, pyrrolidin-1-yl, 2-okso-pyrrolidin-1-yl, cyklopropyl, cyklopentyl, oxetanyl, 4-metyl-piperazin-1-yl og 4-morfolinyl; eller

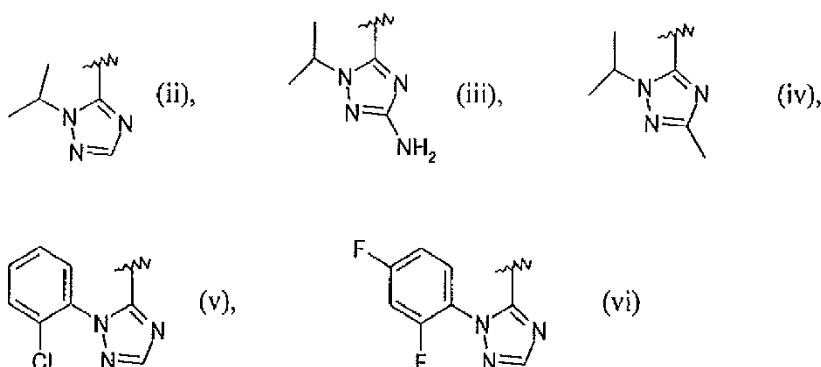
R¹⁰ og R¹¹ når bundet til et nitrogenatom danner sammen med nitrogenatomene som de er bundet til en C₂-C₂₀ heterocyklylring eller C₁-C₂₀ heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller flere grupper uavhengig valgt fra F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂C₆H₅, -CN, -CF₃, -CO₂H, -CONH₂, -CONHCH₃, -NO₂, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -OH, okso, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH og -C(CH₃)₂OH; og

R¹³ er valgt fra H, F, Cl, Br, I, -CH₃, -CH₂CH₃, -CN, -CF₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -NO₂ og -S(O)₂CH₃.

2. Forbindelse ifølge krav 1 hvor Z¹ er CR¹; Z² er CR²; Z³ er CR³; og Z⁴ er CR⁴.

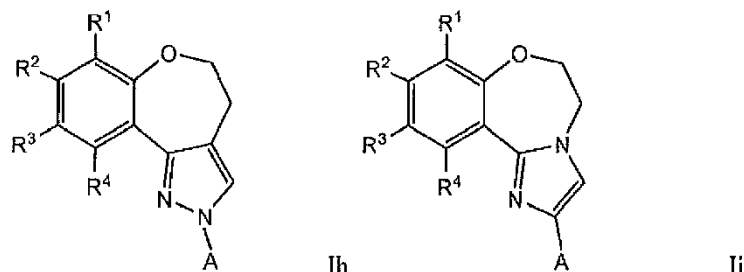
3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 hvor B er en struktur med formel (a), (b), (d) eller (e).

4. Forbindelse ifølge hvilket som helst ett av kravene 1 til 3 hvor A er -C(=O)NR⁵R⁶ hvor R⁵ er CH₃ og R⁶ er fenyl, substituert med én eller flere F eller en gruppe med formel (ii), (iii), (iv), (v) eller (vi):



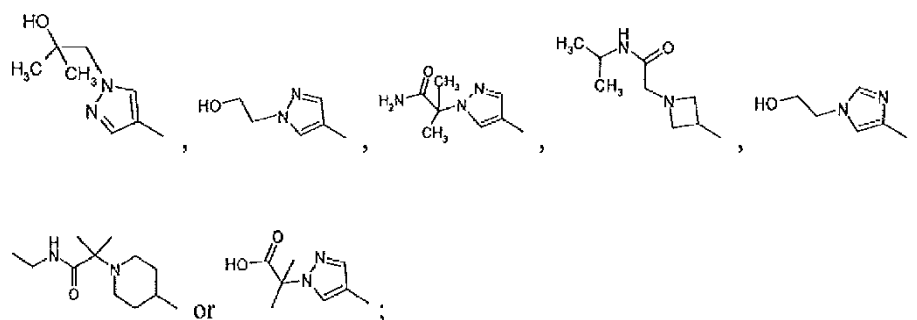
5. Forbindelse ifølge krav 4 hvor Z^1 er CR^1 ; Z^2 er CR^2 ; Z^3 er CR^3 ; og Z^4 er CR^4 ; B er en struktur med formel (a) eller (d) og A er en gruppe med formel (ii) eller (vi).

6. Forbindelse ifølge krav 1 med formel Ih eller Ii



hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 og A er som definert i krav 1.

7. Forbindelse ifølge krav 6 med formel Ih hvor R^1 er hydrogen, R^2 er hydrogen, Br, -C(O)NH₂ eller 1-(2-metansulfonyl-etyl)-azetidin-3-yl, R^3 er hydrogen eller piperidin-4-yl, R^4 er hydrogen og A er 2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl eller 2-klorfenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl eller med formel Ii hvor R^1 er hydrogen; R^2 er hydrogen, F eller en gruppe med formel



R^3 er hydrogen eller -C(O)NH₂; R^4 er hydrogen og A er 1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-5-yl, 1-isopropyl-3-metyl-1H-[1,2,4]triazol-5-yl, 1-isopropyl-3-amino-1H-[1,2,4]triazol-5-yl eller 1-(2-klorfenyl-1H-[1,2,4]triazol-5-yl.

8. Farmasøytisk preparat omfattet av en forbindelse ifølge hvilket som helst ett av kravene 1 til 7 og en farmasøytisk akseptabel bærer, glidant, fortynningsmiddel eller tilsetningsmiddel, eventuelt further omfattende en ytterligere terapeutisk middel valgt fra et kjemoterapeutisk middel, en anti-inflammatorisk middel, en immunomodulerende middel, a neurotropic faktor, et middel for behandling av kardiovaskulær sykdom, et middel for behandling av leversykdom, en anti-viral middel, et middel for behandling av blod lidelser, et middel for behandling av diabetes og et middel for behandling av immundefekt lidelser.

9. Anvendelse av forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7 ved fremstilling av et medikament for profylaktisk eller terapeutisk behandling av kreft.

10. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse i profylaktisk eller terapeutisk behandling av kreft.

11. Sett for behandling av en PI3K-mediert tilstand, omfattende (a) et første farmasøytiske preparat omfattende en forbindelse ifølge hvilket som helst ett av kravene 1 til 6; og (b) instruksjoner for anvendelse.

12. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra gruppen bestående av:

N-(2,4-difluorfenyl)-N-metyl-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-2-karboksamid,

2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid,

2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-brom-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol,

2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-(pyrazol-4-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-brom-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol,

2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-8-karboksamid,

2-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrazol-4-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-metyl-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-(2-hidroksyetyl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-karboksamid,

(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)(S-dioksotiomorfolino)metanon,

(4-(2-hidroksypropan-2-yl)piperidin-1-yl)(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon,

9-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-b][1,4]oksazepin-3-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid,

N-(2-hidroksy-2-metylpropyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)(S-dioksotiomorfolino)metanon,

(4-hidroksypiperidin-1-yl)(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metanon,

N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid,

(4-isopropylpiperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon,

N-(1-hidroksy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid,

(4-(2-hidroksyetyl)piperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon,

morfolino(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon,

(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)(4-(2,2,2-trifluoretyl)piperazin-1-yl)metanon,

N-(1-(2-hydroksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(isoksazol-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

N-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

2-(4-((2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)piperazin-1-yl)etanol,

(4-hydroksypiperidin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon,

9-(piperidin-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin,

N-((2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)pyrazin-2-amin,

2-hidroksy-1-(4-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)piperazin-1-yl)etanon,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hidroksy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid,

(2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)metanon,

2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hidroksy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid,

2-(4-cyano-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

N-(2-hidroksyetyl)-N-isopropyl-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-2-karboksamid,

4-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)piperazin-2-on,

2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol,

2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid,

9-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(piperazin-1-karbonyl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol,

2-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-(1-(2-hidroksyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin,

1-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanon,

2-hidroksy-1-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanon,

2-hidroksy-1-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanon,

9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)piperidin-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin,

((3S,5R)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)metanon,

2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-piperid-4-yl-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol,

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)acetamid,

N-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin,

N-metyl-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(1-(2-klorfenyl)-1H-imidazol-2-yl)-N-(1-hidroksy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid,

(2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)(4-(2-hidroksyetyl)piperazin-1-yl)metanon,

N-(1-hidroksy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

N-(1-hidroksy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-(S-diokso-tetrahydrotiofen-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karboksamid,

2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hidroksy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(pyridin-4-ylmetyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-isopropylazetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metoksy-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanol,

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol,

2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol,

2-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabenz[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-acetamid,

N-hidroksy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-[1-(2-metansulfonyl-etyl)-piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen,

2-{4-[2-{2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-pyrazol-1-yl}-etanol;

1-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabenz[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol,

2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabenz[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-acetamid,

2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabenz[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-etanol,

1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol,

2-{3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-yl}-acetamid,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol,

1-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabeno[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol,

menthyl 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat,

metyl 2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksylat,

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol,

10-brom-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

[4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabeno[e]azulen-9-yl}-1-(2-metansulfonyl-etyl)-piperidin-4-yl]-metanol,

2-(4-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabeno[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-2-metyl-propan-1-ol,

1-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)azetidin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)acetamid,

(1-aminocyklopropyl)(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)metanon,

9-brom-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

1-(4-(2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol,

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamid,

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N,N-dimetyletansulfonamid,

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid,

9-(4,4-dimetyl-4,5-dihydroooksazol-2-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

N-isopropyl-2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)acetamid,

2-(3-{2-[2-(2,4-difluor-fenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oksa-1,2-diazabenz[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-etanol,

1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol,

3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on,

9-(1-(2-(3-fluorazetidin-1-yl)etylsulfonyl)azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-2-metylpropanamid,

2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol,

2-(5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol,

2-(1-(2-morfolinoetyl)-1H-imidazol-2-yl)-10-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-morfolinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol,

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N-metylacetamid,

1-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol,

1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamid,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropansyre,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

3-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on,

5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyridin-2-amin,

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol,

2-(2-(9-(1-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N-metylacetamid,

N,N-dietyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin,

5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrimidin-2-amin,

9-(1H-imidazol-5-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid,

2-hydroksy-1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on,

(2S)-2-hydroksy-1-(3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)propan-1-on,

2-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol,

2-(3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)etanol,

5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(4-metylpiperazin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

9-(5-fluorpyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karbonitril,

N-(5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyridin-2-yl)acetamid,

9-brom-2-(1-isopropyl-3-(metyltio)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

5-(9-(5-fluorpyridin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamid,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin,

5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-N-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamid,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetyletansulfonamid,

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid,

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropansyre,

1-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol,

5-(9-fluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

2-(4-(2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etanol,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloksy)etyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrimidin-2-amin,

5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on,

N-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-amin,

3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-y)amino)propan-1,2-diol,

3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on,

1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol,

3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on,

3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on,

2-(5-(9-cyklopropyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1-ol,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-metyl-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol,

1-(4-(2-(3-(hydroksymetyl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol,

N-tert-butyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid,

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N-metylacetamid,

N-etyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid,

N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N-metylacetamid,

10-fluor-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

9-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

5-(10-fluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

9,10-difluor-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(4-(2-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-metoksyetyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropanamid,

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol,

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropanamid,

1-(5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol,

9-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)acetamid,

2-(5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etanol,

1-(4-(2-(1-isopropyl-3-(metoksymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol,

(3R,4R)-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-3-ol,

racemisk-cis/trans-2-(3-hidroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid,

2-(5-(9-brom-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)acetamid,

5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on,

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin-10-yl)piperazin-2-on,

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-(metoksymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)acetamid,

2-(1-isopropyl-3-(metoksymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metoksy-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin,

9-fluor-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

5-(9,10-difluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

9-brom-2-(3-cyklopropyl-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

9-(1-etyl)piperidin-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

(5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol,

3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propanamid,

9-klor-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin,

1-(5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin,

racemisk-cis-2-(3-hidroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid,

racemisk-trans-2-(3-hidroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid,

2-((1R,3r,5S)-3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-yl)acetamid,

2-((1R,3S,5S)-3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-yl)acetamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4-metylpiperazin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin,

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-2-on,

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-2-on,

4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on,

(3R,4S)-4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-3-ol,

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid,

2-(3-hydroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamid,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)acetamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin-9(8H)-on,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N-metylacetamid,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)eddiksyre,

1-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)urinstoff,

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-4-karboksamid,

1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-4-ol,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-morfolino-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin,

N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-1-yl)acetamid,

1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-3-karboksamid,

(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propanamid,

(2R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propanamid,

2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karboksamid,

(2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metanamin,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(oxetan-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(3-hydroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamid,

2-(3-hydroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamid,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)acetamid,

N-hydroksy-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)acetamid,

(9-(1-(2-hydroksy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)(S-dioksotiomorfolino)metanon,

1-((2-(1-(2,4-difluorfenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)urinstoff,

(2-(1-(2,4-difluorfenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metanamin,

9-(1-(2-(dimetylamino)-2-oksoetyl)piperidin-4-yl)-N-(2-hydroksyetyl)-N-isopropyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol,

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol,

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrazolidin-3,5-dion,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2,2,2-trifluoretyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(3-hydroksy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylacetamid,

1-((2-(1-(2,4-difluorfenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metylamino)-2-metylpropan-2-ol,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin,

(2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oksazepin-9-amin,

(2S,4R)-4-hydroksy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S)-1-(2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-3-ol,

(3R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-3-ol,

(1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-4-yl)metanol,

(2S,4S)-4-fluor-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S,4R)-4-hidroksy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S)-1-(2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2R)-2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-1-karboksamid,

(2S)-2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-1-karboksamid,

(2S)-4,4-difluor-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S,4S)-4-fluor-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S)-4,4-difluor-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S,4S)-4-hidroksy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S,4S)-4-hidroksy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin,

(5-(9-klor-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol,

(2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-karboksamid,

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-karboksamid,

(5-(9-(pyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol,

(2S)-1-(2-(1-(3,5-difluorfenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)propanamid,

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-3,3-dimetylpyrrolidin-2-karboksamid,

(5-(9-(dimetylamino)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol,

(2S,3S)-3-hidroksy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S,3R)-3-hidroksy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S,3R)-3-hidroksy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S,3S)-3-hidroksy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S)-1-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S,4R)-4-fluor-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S,4R)-4-fluor-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-2-metylpyrrolidin-2-karboksamid,

1-isopropyl-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-3-karboksamid,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)acetamid,

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-N-metylpyrrolidin-2-karboksamid,

(2S,3 S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-3-metylpyrrolidin-2-karboksamid,

(2S,4R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-4-metoksypyrrolidin-2-karboksamid,

(2S,3S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)-3-metoksypyrrolidin-2-karboksamid,

(2S)-1-(2-(1-cykloheksyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S)-1-(2-(1-(2-klorfenyl)-1H-,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

9-brom-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

etyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat,

(5-(9-(dimetylamino)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-,2,4-triazol-3-yl)metanol,

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-karboksamid,

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboksamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin,

(5-(9-(3,3-difluorazetidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol,

9-klor-2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin,

2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(1-metylpiiperidin-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin,

2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(2-metylbenzyl)pyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin,

2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(piperidin-1-ylmetyl)pyrrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin,

2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N,N-dimetyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(3-amino-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-10-karbonitril,

2-(3-amino-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karbonitril,

(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yloksy)acetamid,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)acetamid,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yloksy)-2-metylpropanamid,

(2S,4R)-4-cyano-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

5-(9-cyklopropyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

5-(10-fluor-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-2-metylpropanamid,

(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid,

(3S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-3-karbonitril,

N-((1H-pyrazol-5-yl)metyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin,

2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)propan-1-ol,

2-(1-isopropyl-3-(metoksymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

N-(3,4-dimetoksybenzyl)-2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin,

5-(10-cyklopropyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-karbonitril,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-ylamino)acetamid,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)etansulfonamid,

(R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid,

9-(difluormetyl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboksamid,

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-karboksamid,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)-1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)etanol, 2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-yloksy)-3-metylbutanamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]
[1,4]oksazepin-10-karbonitril,

2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)benzyl)-5,6-
dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin,

1-(2-(2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-
d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)etyl)pyrrolidin-2-on,

2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-
d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)acetamid,

1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-
d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-2-karboksamid,

2-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-
f][1,4]oksazepin-9-yl)(metyl)amino)acetamid,

N-(3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)-2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-
dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin,

N-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-
dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-
d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin,

1-(2,2,2-trifluoretyl)-5-(10-(trifluormetyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-
d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

2-(2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-
d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)-1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)etanol,

8-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-
f][1,4]oksazepin-9-yl)-3,8-diazabicyklo[3.2.1]oktan-2-on,

3-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-
dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)loksy)butanamid,

2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]
[1,4]oksazepin-9-ol,

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-2-karboksamid,

(3S)-4-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)morfolin-3-karboksamid,

2-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid,

(2R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)propanamid,

2-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)acetamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(metylsulfonyl)fenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)benzamid,

9-(2-etylfenyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

(2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)fenyl)metanol,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-amin,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-amin,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

10-(difluormetyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oksazepin,

1-isopropyl-5-(10-(trifluormetyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

(2R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid,

(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid,

(2R)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid,

N-(3,4-dimetoksybenzyl)-2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin,

2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-amin,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-ol,

2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)eddiksyre,

9-(difluormetoksy)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-amin,

(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)butanamid,

(2R)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)butanamid,

2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oksazepin-9-ylamino)acetamid,

3-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)metyl)oxetan-3-amin,

1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-2-karboksamid,

9-etyl-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperidin-2-karboksamid,

(2S)-3-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)butanamid,

(2R)-3-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)butanamid,

etyl 3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat,

metyl 3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropansyre,

9-isopropoksy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

metyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(oxetan-3-yloksy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

9-etoksy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2,2,2-trifluoretoksy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propansyre,

(2S)-3-hydroksy-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metoksy-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metoksy-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

9-etoksy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

9-isopropoksy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2,2,2-trifluoretoksy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(oxetan-3-yloksy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

9-cyklopropoksy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

9-cyklobutoksy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

9-cyklobutoksy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

N-((3-aminooxetan-3-yl)metyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-amin,

(3-amino-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-3-yl)metanol,

2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-ylamino)acetamid,

1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)cyklopropankarboksamid,

2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)cyklopropankarboksamid,

(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-ylamino)propanamid,

2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)cyklopropankarboksamid,

(2S)-3-hydroksy-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propanamid,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pentanamid,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-4-metylpentanamid,

9-cyklopropoksy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)-3-metylbutanamid,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propanamid,

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)propanamid,

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-2-karboksamid,

(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-ylamino)propanamid,

(2S)-2-(2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid,

(2S)-4-hydroksy-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)butanamid,

(2S)-3-metoksy-2-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-ylamino)propanamid,

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)piperazin-2-karboksamid,

(2S)-2-(2-(1-etyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid,

(2S)-2-(2-(1-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid,

(2S)-2-(2-(1-(2,4-difluorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid,

(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl karbamat,

(2S)-1-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)pyrrolidin-2-karboksamid,

2-cyklopropyl-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)acetamid,

(2S)-2-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)(metyl)amino)propanamid,

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-2-karboksamid,

1-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)metyl)-1-metylurea,

(2S)-1-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yl)azetidin-2-karboksamid,

(2S)-2-(2-(1-cyklopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-9-yloksy)propanamid,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-fenyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

1-isopropyl-5-(10-fenyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

1-isopropyl-5-(10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

1-(2-klorfenyl)-5-(10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

10-(4-klorfenyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

5-(10-(4-klorfenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

10-(4-klorfenyl)-2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-fenyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

1-(2-klorfenyl)-5-(10-fenyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

2-(1-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

1-(2-klorfenyl)-5-(10-(4-klorfenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin,

9-(4-klorfenyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

9-(4-klorfenyl)-2-(-(2-klorfenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin,

5-(9-(4-klorfenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin og

1-(2-klorfenyl)-5-(9-(4-klorfenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oksazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin.