

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092290 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.24(22) Дата подачи заявки
2019.04.12

(51) Int. Cl. C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
C07D 498/20 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ VCL6

(31) 1806132.5; 1819136.1

(32) 2018.04.13; 2018.11.23

(33) GB

(86) PCT/GB2019/051058

(87) WO 2019/197842 2019.10.17

(71) Заявитель:

КЭНСЕР РИСЕРЧ ТЕКНОЛОДЖИ
ЛИМИТЕД; ДЕ ИНСТИТЮТ ОФ
КЭНСЕР РИСЕРЧ: РОЯЛ КЭНСЕР
ХОСПИТАЛ (GB)

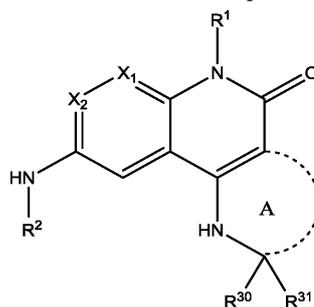
(72) Изобретатель:

Беллени Бенджамин Ричард,
Чын Квай Мин Джэк, Дэвис Оуэн
Александр, Хёлдер Свен, Хаквейл
Розмари, Колли Гэвин, Меникони
Мирко, Бреннан Алфи, Ллойд
Мэттью Гарт (GB)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, которые выполняют функцию ингибиторов активности VCL6 (белка В-клеточной лимфомы 6)



формула I,

где каждый из X_1 , X_2 , R^1 , R^2 , R^{30} , R^{31} и кольца А определен в данном документе. Настоящее изобретение также относится к способам получения данных соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении пролиферативных нарушений, таких как рак, а также других заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность VCL6.

A1

202092290

202092290

A1

ИНГИБИТОРЫ BCL6

ВВЕДЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к определенным соединениям, которые выполняют функцию ингибиторов активности BCL6 (белка В-клеточной лимфомы 6). Настоящее изобретение также относится к способам получения данных соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении пролиферативных нарушений, таких как рак, а также других заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность BCL6.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] BCL6 представляет собой репрессор транскрипции с доменом «цинковых пальцев», который играет ключевую роль в образовании и развитии герминативных центров, в которых В-клетки подвергаются соматической гипермутации и рекомбинации генов иммуноглобулинов с образованием разнообразия антител к ряду чужеродных антигенов (Dent et al., Science, 1997, 276, 589-592). BCL6 обеспечивает пролиферацию В-клеток, продуцирующих антитела, путем репрессии генов, вовлеченных в ответ на повреждение ДНК, остановку клеточного цикла и апоптоз. BCL6 опосредует данную репрессию путем рекрутирования белков-корепрессоров SMRT, NCoR и BCoR в мотив большой бороздки, который образуется вдоль границы цепей димера домена BCL6 ВТВ (BR-C, Ttk и Vab) (Ahmad et al., Mol Cell, 2003, 12, 1551-1564; Ghetu et al., Mol Cell, 2008, 29, 384-391). Генетическое повышение экспрессии гена BCL6, как наблюдается при многих видах лимфомы, приводит к пролиферации злокачественных В-клеток (Hatzl & Melnick, Trends Mol Med, 2014, 20, 343-352). Следовательно, существует необходимость в разработке средств, которые подавляют опухолеобразующие свойства BCL6 либо путем селективного связывания с доменом ВТВ и предотвращения вовлечения корепрессора, либо путем связывания с доменом ВТВ и индуцирования разрушения белка (Kerres et al. Cell Rep., 2017, 20, 2860-2875).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные

в данном документе.

[0004] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, определенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[0005] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ подавления активности BCL6 *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ предусматривает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе.

[0006] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ подавления пролиферации клеток *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ предусматривает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

[0007] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, в которые вовлечена активность BCL6, у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ предусматривает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

[0008] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ лечения пролиферативного нарушения у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ предусматривает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

[0009] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ предусматривает введение указанному пациенту терапевтически эффективного

количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

[0010] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в терапии.

[0011] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, или фармацевтическая композиция, определенная в данном документе, для применения в лечении пролиферативного состояния.

[0012] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в лечении рака. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак у человека.

[0013] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в подавлении активности BCL6.

[0014] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в лечении заболевания или нарушения, в которые вовлечена активность BCL6.

[0015] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения пролиферативного состояния.

[0016] Предпочтительно пролиферативное нарушение представляет собой рак,

подходящим примером является рак человека (например, виды гемобластоза, такие как виды лимфомы (в том числе диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома Беркитта (BL) и ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (AITL)), виды лейкоза (в том числе острый лимфобластный лейкоз (ALL) и хронический миелоидный лейкоз (CML)), и множественная миелома, и солидные опухоли (в том числе глиома, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) и виды плоскоклеточной карциномы (SCC) (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника)).

[0017] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

[0018] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для подавления активности BCL6.

[0019] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, в которые вовлечена активность BCL6.

[0020] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе.

[0021] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, получаемые с помощью, или полученные с помощью, или непосредственно полученные с помощью способа получения соединения, определенного в данном документе.

[0022] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения

предусмотрены новые промежуточные соединения, определенные в данном документе, которые являются подходящими для применения в любом из способов синтеза, изложенных в данном документе.

[0023] Признаки, включающие необязательные, подходящие и предпочтительные признаки, по отношению к одному аспекту настоящего изобретения, также могут являться признаками, включающими необязательные, подходящие и предпочтительные признаки, по отношению к любому другому аспекту настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0024] Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения, изложенные ниже.

[0025] Следует принимать во внимание, что ссылки на термин "осуществление лечения" или "лечение" включают профилактику, а также облегчение установленных симптомов состояния. Следовательно, термин "осуществление лечения" или "лечение" болезненного состояния, нарушения или состояния включает: (1) предупреждение или замедление появления клинических симптомов болезненного состояния, нарушения или состояния, развивающихся у человека, который может быть поражен болезненным состоянием, нарушением или состоянием или предрасположен к ним, но еще не испытывает клинические или субклинические симптомы болезненного состояния, нарушения или состояния, или они не проявляются у него, (2) подавление болезненного состояния, нарушения или состояния, т. е. купирование, снижение степени или замедление развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома или (3) облегчение или ослабление заболевания, т. е. обеспечение регрессии болезненного состояния, нарушения или состояния или по меньшей мере одного из их клинических или субклинических симптомов.

[0026] "Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое, при введении млекопитающему для лечения заболевания, является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное

количество" будет изменяться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т. д. млекопитающего, подлежащего лечению.

[0027] В настоящем описании термин "алкил" включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Ссылки на отдельные алкильные группы, такие как "пропил", являются характерными исключительно для варианта с прямой цепью, а ссылки на отдельные алкильные группы с разветвленной цепью, такие как "изопропил", являются характерными исключительно для варианта с разветвленной цепью. Например, "(1-6C)алкил" включает (1-4C)алкил, (1-3C)алкил, пропил, изопропил и *трет*-бутил.

[0028] Термин "(m-nC)" или "(m-nC)группа", используемый отдельно или в качестве приставки, означает какую-либо группу, содержащую m-n атомов углерода.

[0029] "Алкиленовая" группа представляет собой алкильную группу, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их соединения. Таким образом, "(1-6C)алкилен" означает линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал с одним - шестью атомами углерода или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал с тремя - шестью атомами углерода, например, метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), 2-метилпропилен (-CH₂CH(CH₃)CH₂-), пентилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) и т. п.

[0030] Термин "алкенил" относится к алкильным группам с прямой и разветвленной цепью, содержащим 2 или более атомов углерода, где в группе присутствует по меньшей мере одна углерод-углеродная двойная связь. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил и бут-2,3-енил и включают все возможные геометрические (E/Z) изомеры.

[0031] Термин "алкинил" относится к алкильным группам с прямой и разветвленной цепью, содержащим 2 или более атомов углерода, где в группе присутствует по меньшей мере одна углерод-углеродная тройная связь. Примеры алкинильных групп включают ацетиленил и пропинил.

[0032] "(3-10C)Циклоалкил" означает углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и бицикло[2.2.1]гептил.

[0033] "(3-10C)Циклоалкенил" означает углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь, например, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил или циклогептенил, такой как 3-циклогексен-1-ил или циклооктенил.

[0034] Термин "алкокси" относится к O-связанным алкильным группам с прямой и разветвленной цепью. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси и *трет*-бутокси.

[0035] Термин "галогеналкил" или "галогеналкокси" применяют в данном документе для обозначения алкильной группы или алкоксигруппы, соответственно, в которых один или несколько атомов водорода были заменены атомами галогена (например, фтора). Примеры галогеналкильных групп включают $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ и $-\text{CF}_3$. Примеры галогеналкоксигрупп включают $-\text{OCH}_2\text{F}$ и $-\text{OCF}_3$.

[0036] Термин "аминоалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов водорода были заменены аминогруппой (NH_2). Примеры аминоалкильных групп включают $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ и $-\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}_2$.

[0037] Термин "галоген" или "галогено" означает фтор, хлор, бром и йод, предпочтительно фтор, хлор и бром, более предпочтительно фтор и хлор.

[0038] Термин "карбоцикл", "карбоциклический" или "карбоцикл" означает неароматическую(неароматические) насыщенную(насыщенные) или частично насыщенную(насыщенные) моноциклическую(моноциклические), конденсированную(конденсированные), соединенную(соединенные) мостиковой связью или спиро-бициклическую(спиро-бициклические) углеродсодержащую(углеродсодержащие) кольцевую(кольцевые) систему(системы). Моноциклические карбоциклические кольца содержат от приблизительно 3 до 12 (предпочтительно от 3 до 7) атомов в кольце. Бициклические карбоциклы содержат в кольце от 6 до 17 атомов-членов, предпочтительно от 7 до 12 атомов-членов. Бициклические карбоциклические кольца могут представлять собой конденсированные, спиро- или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Примеры карбоциклических групп включают циклопропил, циклобутил, циклогексенил и спиро[3.3]гептанил.

[0039] Термин "гетероцикл", "гетероциклический" или "гетероцикл" означает

неароматическую(неароматические) насыщенную(насыщенные) или частично насыщенную(насыщенные) моноциклическую(моноциклические), конденсированную(конденсированные), соединенную(соединенные) мостиковой связью или спиро-бициклическую(спиро-бициклические) гетероциклическую(гетероциклические) кольцевую(кольцевые) систему(системы). Моноциклические гетероциклические кольца содержат от приблизительно 3 до 12 (предпочтительно от 3 до 7) атомов в кольце, при этом от 1 до 5 (предпочтительно 1, 2 или 3) гетероатомов в кольце выбраны из азота, кислорода или серы. Бициклические гетероциклы содержат в кольце от 7 до 17 атомов-членов, предпочтительно от 7 до 12 атомов-членов. Бициклические гетероциклические кольца могут представлять собой конденсированные, спиро- или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Примеры гетероциклических групп включают циклические простые эфиры, такие как оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, диоксанил, и замещенные циклические простые эфиры. Гетероциклы, содержащие атом азота, включают, например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротриазинил, тетрагидропиразолил и т. п. Характерные серосодержащие гетероциклы включают тетрагидротиенил, дигидро-1,3-дитиол, тетрагидро-2*H*-тиопиран и гексагидротиепин. Другие гетероциклы включают дигидрооксатиолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидрооксадиазолил, тетрагидродиоксазолил, тетрагидрооксатиазолил, гексагидротриазинил, тетрагидрооксазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиримидинил, диоксолинил, октагидробензофуранил, октагидробензимидазолил и октагидробензотиазолил. Касательно гетероциклов, содержащих серу, также включены гетероциклы с окисленной серой, содержащие SO- или SO₂-группы. Примеры включают сульфоксидные и сульфоновые формы тетрагидротиенила и тиоморфолинила, такие как тетрагидротиен-1,1-диоксид и тиоморфолинил-1,1-диоксид. Гетероциклы могут содержать 1 или 2 оксо- (=O) или тиоксо- (=S) заместителя. Подходящим примером гетероциклической группы, которая несет 1 или 2 оксо- (=O) или тиоксо- (=S) заместителя, является, например, 2-оксопирролидинил, 2-тиоксопирролидинил, 2-оксоимидазолидинил, 2-тиоксоимидазолидинил, 2-оксопиперидинил, 2,5-диоксопирролидинил, 2,5-диоксоимидазолидинил или 2,6-диоксопиперидинил. Конкретные гетероциклические группы представляют собой насыщенные моноциклические 3-7-членные гетероциклы, содержащие 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или серы, например,

азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидротиенил, тетрагидротиенил-1,1-диоксид, тиоморфолинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил или гомопиперазинил. Специалисту будет понятно, что любой гетероцикл может быть связан с другой группой посредством какого-либо подходящего атома, например, посредством атома углерода или азота. Тем не менее, ссылка в данном документе на пиперидино или морфолино означает пиперидин-1-ильное или морфолин-4-ильное кольцо, которое связано посредством атома азота кольца.

[0040] Под "соединенными мостиковой связью кольцевыми системами" подразумевают кольцевые системы, в которых два кольца являются связанными посредством более двух атомов, см., например, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992. Примеры соединенных мостиковой связью гетероциклических кольцевых систем включают аза-бицикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан, аза-бицикло[2.2.2]октан, аза-бицикло[3.2.1]октан и хинуклидин.

[0041] Под "спиро-бициклическими кольцевыми системами" авторы настоящего изобретения подразумевают, что две кольцевые системы являются связанными посредством одного общего спиро-атома углерода, т. е. гетероциклическое кольцо связано с дополнительным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом через один общий спиро-атом углерода. Примеры спиро-кольцевых систем включают 6-азаспиро[3.4]октан, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октан, 2-азаспиро[3.3]гептаны, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаны, 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан, 6-окса-2-азаспиро[3.4]октан, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан и 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан.

[0042] Термин "гетероарил" или "гетероароматический" означает ароматическое моно-, би- или полициклическое кольцо, содержащее один или несколько (например, 1-4, в частности 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Термин гетероарил включает как одновалентное соединение, так и двухвалентное соединение. Примерами гетероарильных групп являются моноциклические и бициклические группы, содержащие от пяти до двенадцати членов кольца и чаще от пяти до десяти членов кольца. Гетероарильная группа может представлять собой, например, 5- или 6-членное моноциклическое кольцо или 9- или 10-членное бициклическое кольцо, например бициклическую структуру, образованную из конденсированных пяти- и шестичленного

колец или двух конденсированных шестичленных колец. Каждое кольцо может содержать не более приблизительно четырех гетероатомов, как правило, выбранных из азота, серы и кислорода. Как правило, гетероарильное кольцо будет содержать не более 3 гетероатомов, чаще не более 2, например один гетероатом. В одном варианте осуществления гетероарильное кольцо содержит по меньшей мере один атом азота кольца. Атомы азота в гетероарильных кольцах могут быть основными, как в случае имидазола или пиридина, или, по сути, неосновными, как в случае индола или пиррола. В целом количество основных атомов азота, присутствующих в гетероарильной группе, включая любые заместители кольца в виде аминогрупп, будет составлять менее пяти.

[0043] Примеры гетероарила включают фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,3,5-триазенил, бензофуранил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиазолил, индазолил, пуринил, бензофуразанил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, циннолинил, птеридинил, нафтиридинил, карбазолил, феназинил, бензизохинолинил, пиридопиразинил, тиено[2,3-*b*]фуранил, 2H-фуро[3,2-*b*]-пиранил, 5H-пиридо[2,3-*d*]-о-оксазинил, 1H-пиразоло[4,3-*d*]-оксазолил, 4H-имидазо[4,5-*d*]тиазолил, пиразино[2,3-*d*]пиридазинил, имидазо[2,1-*b*]тиазолил, имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазинил. "Гетероарил" также охватывает частично ароматические би- или полициклические кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо, и одно или несколько других колец представляют собой неароматическое, насыщенное или частично насыщенное кольцо, при условии, что по меньшей мере одно кольцо содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Примеры частично ароматических гетероарильных групп включают, например, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, дигидробензотиенил, дигидробензфуранил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, бензо[1,3]диоксолил, 2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиенил, 4,5,6,7-тетрагидробензофуранил, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразинил и 3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинил.

[0044] Примеры пятичленных гетероарильных групп включают без ограничения пиррольную, фуранильную, тиенильную, имидазольную, фуразанильную, оксазольную, оксадиазольную, оксатриазольную, изоксазольную, тиазольную, изотиазольную, пиразольную, триазольную и тетразольную группы.

[0045] Примеры шестичленных гетероарильных групп включают без ограничения пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и триазин.

[0046] Например, бициклическая гетероарильная группа может представлять собой группу, выбранную из:

бензольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

пиридинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

пиримидинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

пиррольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

пиразольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

пиразинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

имидазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

оксазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

изоксазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

тиазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

изотиазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

тиофенового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

фуранового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

циклогексильного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца, и

циклопентильного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца.

[0047] Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих шестичленное кольцо, конденсированное с пятичленным кольцом, включают без ограничения бензфуранильную, бензтиофенильную, бензимидазолильную, бензоксазолильную, бензизоксазолильную, бензтиазолильную, бензизотиазолильную, изобензофуранильную, индолильную, изоиндолильную, индолизинильную, индолинильную, изоиндолинильную, пуринильную (например, аденинильную, гуанинильную), индазолильную, бензодиоксилильную и пиразолопиридинильную группы.

[0048] Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих два конденсированных шестичленных кольца, включают без ограничения хинолинильную, изохинолинильную, хроманильную, тиохроманильную, хроменильную, изохроменильную, хроманильную, изохроманильную, бензодиоксанильную, хинолизилильную, бензоксазинильную, бензодиазинильную, пиридопиридинильную, хиноксалинильную, хиназолинильную, циннолинильную, фталазинильную, нафтиридинильную и птеридинильную группы.

[0049] Термин "арил" означает циклическое или полициклическое ароматическое кольцо, содержащее от 5 до 12 атомов углерода. Термин арил включает как одновалентное соединение, так и двухвалентное соединение. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил и т. п. В конкретном варианте осуществления арил представляет собой фенил.

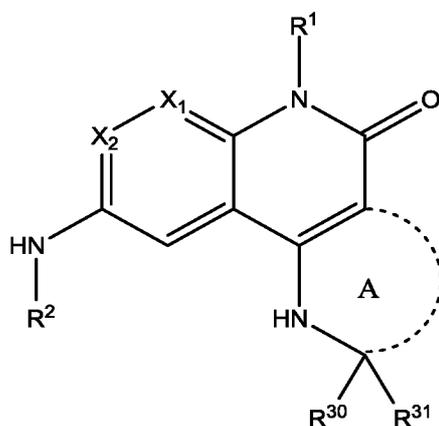
[0050] Термин "необязательно замещенная" означает любую из групп, структур или молекул, которые замещены, и таковые, которые не являются замещенными. Термин "где любая/какая-либо CH-, CH₂-, CH₃-группа или гетероатом (т. е. NH) в составе R¹-группы необязательно замещены", предпочтительно означает, что (какой-либо) один из водородных радикалов R¹-группы замещен соответствующей предусмотренной группой.

[0051] Если необязательные заместители выбраны из "одной или нескольких" групп, то следует понимать, что данное определение включает все заместители, выбранные из одной из определенных групп, или заместители, выбранные из двух или более определенных групп.

[0052] Выражение "соединение по настоящему изобретению" означает такие соединения, которые раскрыты в данном документе, как в общем, так и конкретно.

Соединения по настоящему изобретению

[0053] В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам, характеризующимся структурной формулой (I), представленной ниже:



формула (I),

где

X₁ выбран из N или CR^a, где R^a выбран из водорода, (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано или NR^bR^c, где каждый из R^b и R^c независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

X₂ выбран из N, CH, CF, CCl или C-CH₃;

R^1 выбран из водорода или группы формулы



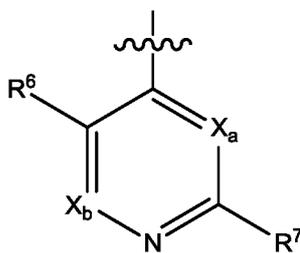
где

L отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O, C(O), C(O)O или C(O)N(R^e), где R^e выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)аминоалкила, циано, NR^gR^h или OR^g; где каждый из R^g и R^h независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

R^2 выбран из группы формулы A, представленной ниже:



формула A,

где

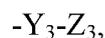
 обозначает точку присоединения;

X_a выбран из N, CH или CF;

X_b выбран из N или CR^{x1}, где R^{x1} выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, ацетиленила, CH₂F, CF₂H или CF₃;

R⁶ выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, ацетиленила, CH₂F, CF₂H или CF₃;

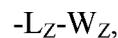
R⁷ выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



где

Y_3 отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO₂, N(R^j)(CR^jR^k)_{q1} (где q₁ равняется 0, 1 или 2), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^j), N(R^j)C(O), N(R^j)C(O)N(R^k), N(R^j)C(O)O, OC(O)N(R^j), S(O)₂N(R^j) или N(R^j)SO₂, где каждый из R^j и R^k независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z₃ представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил или 4-12-членный гетероцикл; при этом Z₃ необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано, CO₂H, SO₂NH₂, C(O)NR^lR^m, NR^lR^m, OR^l или SR^l, где каждый из R^l и R^m независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или Z³ необязательно дополнительно замещен группой формулы



где

L_Z представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо; и

W_Z представляет собой галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-4C)алкокси, C(O)R^{xa}, COOR^{xa}, C(O)NR^{xa}R^{xb} или NR^{xa}R^{xb}, где каждый из R^{xa} и

R^{xb} независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

R^{30} выбран из (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (1-4C)галогеналкила или циано, где каждый из (1-4C)алкильного и/или (3-6C)циклоалкильного заместителя необязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, гидрокси, (1-2C)алкокси, NR^uR^v , (1-2C)аминоалкила или галогена, где R^u и R^v независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

R^{31} выбран из водорода, (1-4C)алкила, циано, (1-4C)галогеналкила или группы формулы



где

Y_5 отсутствует или выбран из $C(O)O$ или $C(O)N(R^w)$, где R^w выбран из водорода или (1-2C)алкила;

L_5 отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

Z_5 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероцикл; при этом Z_5 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, NH_2 , циано, нитро или гидрокси; или

R^{30} и R^{31} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо; и

кольцо А представляет собой 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, которое, в дополнение к группам-заместителям R^{30} и R^{31} , необязательно дополнительно замещено одной или несколькими группами-заместителями, выбранными из оксо, (1-2C)алкила, циклопропила, спироциклопропила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, NH_2 , циано или гидрокси.

[0054] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению не более чем один из X_1 и X_2 представляет собой азот.

[0055] Конкретные соединения по настоящему изобретению включают, например, соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и/или сольваты, где, если не указано иное, каждый из X_1 , X_2 , R^1 , R^2 , R^7 , R^{30} , R^{31} , кольца A и любых связанных групп-заместителей имеет любое из значений, определенных выше в данном документе или в любом из абзацев (1) - (64) ниже в данном документе:

- (1) X_1 выбран из N или CR^a , где R^a выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, (1-2C)алкокси, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCF_3 , циано или NR^bR^c , где R^b и R^c независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;
- (2) X_1 выбран из N или CR^a , где R^a выбран из водорода, метила, фтора, хлора, гидроксид, OCH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCF_3 , ацетиленила, циано или NH_2 ;
- (3) X_1 выбран из N или CR^a , где R^a выбран из водорода, метила, фтора, хлора, гидроксид, OCH_3 , CH_2F , CHF_2 , ацетиленила или циано;
- (4) X_1 выбран из N или CR^a , где R^a выбран из водорода, метила, фтора, хлора, OCH_3 , ацетиленила или циано;
- (5) X_1 выбран из N или CR^a , где R^a выбран из водорода, (1-2C)алкила или (1-2C)алкокси;
- (6) X_1 выбран из N или CR^a , где R^a выбран из водорода, метила, OCH_3 , фтора или хлора;
- (7) X_1 выбран из N или CH;
- (8) X_1 представляет собой N;
- (9) X_1 представляет собой CH;
- (10) X_2 выбран из CH, CF или C- CH_3 ;
- (11) X_2 выбран из CH или CF;
- (12) X_2 представляет собой CH;
- (13) R^1 выбран из водорода или группы формулы



где

L отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой C(O), C(O)O или C(O)N(R^e), где R^e выбран из водорода или метила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)аминоалкила, циано, NR^gR^h или OR^g; где каждый из R^g и R^h независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

(14) R¹ выбран из водорода или группы формулы



где

L отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен; и

Z представляет собой (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)аминоалкила, циано, NR^gR^h или OR^g; где каждый из R^g и R^h независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(15) R¹ выбран из водорода или группы формулы



где

L отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

Z представляет собой (1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил или 4-7-членный гетероциклил; где Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила,

(1-2C)галогеналкокси, (1-2C)аминоалкила, циано, NR^gR^h или OR^g ; где каждый из R^g и R^h независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(16) R^1 выбран из водорода или группы формулы



где

L отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и Z представляет собой (1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, 4-7-членный гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, метила, фтора, NR^gR^h или OR^g , где каждый из R^g и R^h независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(17) R^1 выбран из водорода, (1-6C)алкила или группы формулы



где

L представляет собой (1-2C)алкилен; и Z представляет собой (3-6C)циклоалкил или 4-7-членный гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)аминоалкила, циано, NR^gR^h или OR^g ; где каждый из R^g и R^h независимо выбран из водорода или метила;

(18) R^1 выбран из водорода или группы формулы



где

L отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и Z представляет собой (3-6C)циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, метила, фтора, NR^gR^h или OR^g , где каждый из R^g и R^h независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

- (19) R^1 выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила, где (1-6C)алкильные или (3-6C)циклоалкильные группы необязательно дополнительно замещены одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из метила, фтора, NR^gR^h или OR^g , где каждый из R^g и R^h независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;
- (20) R^1 представляет собой (1-6C)алкил, необязательно дополнительно замещенный одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из фтора, NR^gR^h или OR^g , где каждый из R^g и R^h независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;
- (21) R^1 представляет собой (1-3C)алкил, необязательно дополнительно замещенный одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из NR^gR^h или OH , где каждый из R^g и R^h независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;
- (22) R^1 представляет собой (1-6C)алкил (например метил);
- (23) R^1 представляет собой группу формулы



где

L представляет собой (1-2C)алкилен; и

Z представляет собой (3-6C)циклоалкил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, метила, фтора, NR^gR^h или OR^g , где каждый из R^g и R^h независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

- (24) R^1 представляет собой группу формулы

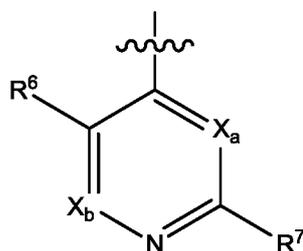


где

L представляет собой CH_2 ; и

Z представляет собой (3-4C)циклоалкил; где Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из метила, фтора и OH ;

(25) R^2 представляет собой группу формулы А, представленной ниже:



формула А,

где

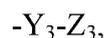
 обозначает точку присоединения;

X_a выбран из N, CH или CF;

X_b выбран из N или CR^{x1} , где R^{x1} выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, ацетиленила, CH_2F , CF_2H или CF_3 ;

R^6 выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, ацетиленила, CH_2F , CF_2H или CF_3 ;

R^7 выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



где

Y_3 отсутствует или представляет собой O, S, $N(R^j)(CR^jR^k)_{q1}$ (где $q1$ равняется 0, 1 или 2), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^j) или N(R^j)C(O), где каждый из R^j и R^k независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z_3 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероцикл; при этом Z_3 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, циклопропила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси,

циано, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m или OR^l , где каждый из R^l и R^m независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или Z^3 необязательно дополнительно замещен группой формулы

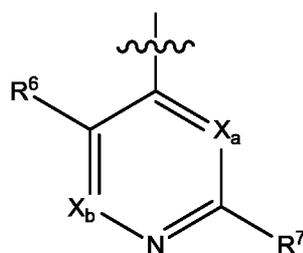


где

L_Z представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо; и

W_Z представляет собой галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидрокси, (1-4C)алкокси, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ или $NR^{xa}R^{xb}$, где каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

(26) R^2 представляет собой группу формулы А, представленной ниже:



формула А,

где

 обозначает точку присоединения;

X_a выбран из N, CH или CF;

X_b выбран из N или CR^{x1} , где R^{x1} выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, циано, ацетиленила, CH_2F , CF_2H или CF_3 ;

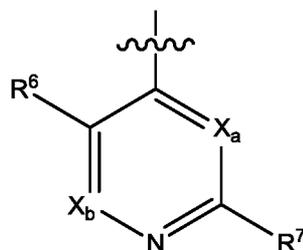
R^6 выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, ацетиленила, CH_2F , CF_2H или CF_3 ;

R^7 выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано или группы формулы $-Y_3-Z_3$,

где

Y_3 отсутствует или O, S, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^j) или N(R^j)C(O), где R^j выбран из водорода или (1-4C)алкила; и Z_3 представляет собой водород, (1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероцикл; при этом Z_3 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, циклопропила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано, C(O)NR^lR^m, NR^lR^m или OR^l, где каждый из R^l и R^m независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

(27) R^2 представляет собой группу формулы A, представленной ниже:



формула A,

где

 обозначает точку присоединения;

X_a выбран из N, CH или CF;

X_b выбран из N или CR^{x1}, где R^{x1} выбран из водорода, фтора, хлора, брома или метила;

R^6 выбран из фтора, хлора, брома, метила, циано или ацетиленила;

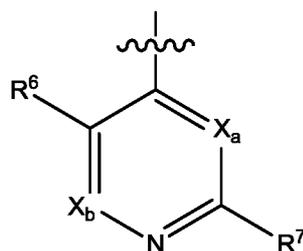
R^7 выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано или группы формулы

$-Y_3-Z_3$,

где

Y_3 отсутствует или представляет собой O, C(O), C(O)O или C(O)N(R^j), где R^j выбран из водорода или (1-4C)алкила; и Z_3 представляет собой водород, (1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-11-членный гетероцикл; при этом Z_3 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано, C(O)NR^lR^m, NR^lR^m или OR^l, где каждый из R^l и R^m независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

(28) R² представляет собой группу формулы A, представленной ниже:



формула A,

где

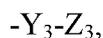
 обозначает точку присоединения;

X_a выбран из N или CH;

X_b выбран из N или CR^{x1}, где R^{x1} выбран из водорода, фтора, хлора, брома или метила;

R⁶ выбран из фтора, хлора, брома, метила, циано или ацетиленила;

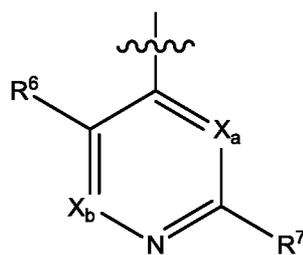
R⁷ выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



где

Y_3 отсутствует или представляет собой O, C(O), C(O)O или C(O)N(R^l), где R^l выбран из водорода или (1-4C)алкила; и Z_3 представляет собой водород, (1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-8-членный гетероцикл; при этом Z_3 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано, C(O)NR^lR^m, NR^lR^m или OR^l, где каждый из R^l и R^m независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

(29) R² представляет собой группу формулы A, представленной ниже:



формула A,

где

 обозначает точку присоединения;

X_a выбран из N или CH;

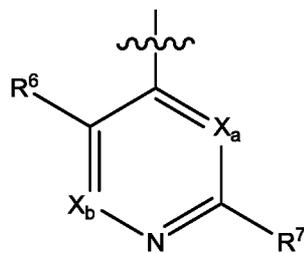
X_b выбран из CH, CCl, CF, CBr или CCH₃;

R⁶ выбран из хлора, фтора или циано;

R⁷ выбран из (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-8-членного гетероцикла; при этом каждый из (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-8-членного гетероцикла необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано, C(O)NR^lR^m,

NR^1R^m или OR^1 , где каждый из R^1 и R^m независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

(30) R^2 представляет собой группу формулы А, представленной ниже:



формула А,

где

 обозначает точку присоединения;

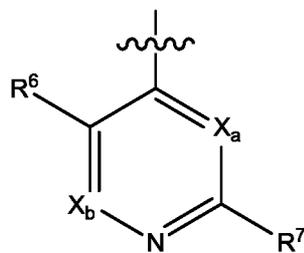
X_a выбран из N или CH;

X_b выбран из CH, CCl, CF, CBr или CCH₃;

R^6 выбран из хлора, фтора или циано;

R^7 выбран из 5- или 6-членного гетероарила или 4-8-членного гетероциклила; где указанные 5- или 6-членный гетероарил или 4-8-членный гетероциклил необязательно дополнительно замещены одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^m$, NR^1R^m или OR^1 , где каждый из R^1 и R^m независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

(31) R^2 представляет собой группу формулы А, представленной ниже:



формула А,

где

 обозначает точку присоединения;

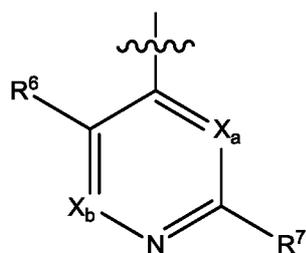
X_a выбран из N или CH;

X_b выбран из CH, CCl или CCH₃;

R^6 выбран из хлора, фтора или циано;

R^7 выбран из 5- или 6-членного гетероарила или 4-8-членного гетероциклила; где указанные 5- или 6-членный гетероарил или 4-8-членный гетероциклил необязательно дополнительно замещены одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано или OH;

(32) R^2 представляет собой группу формулы A, представленной ниже:



формула A,

где

 обозначает точку присоединения;

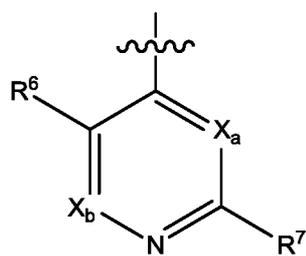
X_a выбран из N или CH;

X_b выбран из CH, CCl или CCH₃;

R^6 выбран из хлора, фтора или циано;

R^7 представляет собой 4-8-членный гетероциклил (например пиперидинил); где указанный 4-8-членный гетероциклил необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано или OH;

(33) R^2 представляет собой группу формулы A, представленной ниже:



формула А,

где

обозначает точку присоединения;

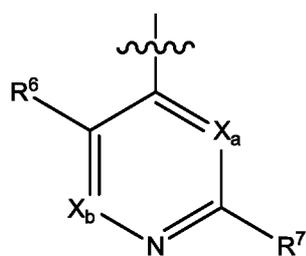
X_a выбран из N или CH;

X_b выбран из CH, CCl или CCH₃;

R^6 выбран из хлора, фтора или циано;

R^7 представляет собой пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано или OH;

(34) R^2 представляет собой группу формулы А, представленной ниже:



формула А,

где

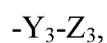
обозначает точку присоединения;

X_a представляет собой CH;

X_b выбран из CH или CCl;

R^6 выбран из хлора, фтора или циано;

R^7 выбран из водорода или группы формулы

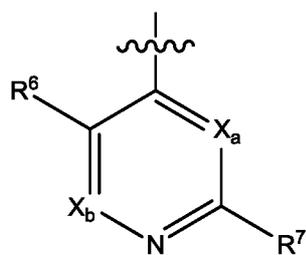


где

Y_3 представляет собой O, C(O), C(O)O или C(O)N(R^j), где R^j представляет собой водород или (1-4C)алкил; и

Z_3 представляет собой водород, (1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил или 4-11-членный гетероцикл; при этом Z_3 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано или OH;

(35) R^2 представляет собой группу формулы A, представленной ниже:



формула A,

где

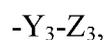
 обозначает точку присоединения;

X_a представляет собой CH;

X_b выбран из CH или CCl;

R^6 выбран из хлора, фтора или циано;

R^7 выбран из водорода или группы формулы



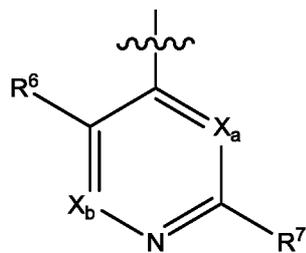
где

Y_3 представляет собой C(O) или C(O)N(R^j), где R^j представляет собой водород или (1-4C)алкил; и

Z_3 представляет собой водород, (1-6C)алкил или 4-11-членный гетероцикл; при этом Z_3 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-

4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано или OH;

(36) R^2 представляет собой группу формулы A, представленной ниже:



формула A,

где

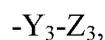
 обозначает точку присоединения;

X_a представляет собой CH;

X_b представляет собой CCl;

R⁶ представляет собой циано;

R⁷ выбран из водорода или группы формулы

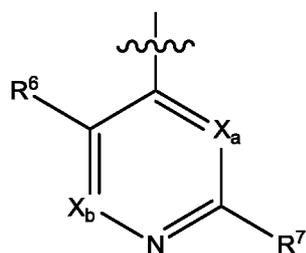


где

Y₃ представляет собой C(O); и

Z₃ представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил; при этом Z₃ необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, фтора, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано или OH;

(37) R^2 представляет собой группу формулы A, представленной ниже:



формула А,

где

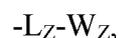
 обозначает точку присоединения;

X_a представляет собой N;

X_b выбран из CH или CCl;

R^6 выбран из хлора, фтора или циано;

R^7 выбран из (3-6C)циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-10-членного гетероциклила; при этом R^7 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано, $C(O)NR^1R^m$, NR^1R^m или OR^1 , где каждый из R^1 и R^m независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; или R^7 необязательно дополнительно замещен группой формулы

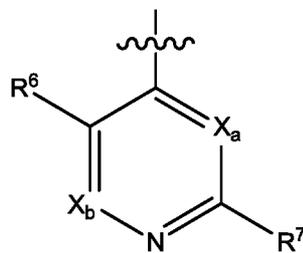


где

L_Z представляет собой (1-3C)алкилен; и

W_Z представляет собой галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-4C)алкокси, $C(O)R^{x_a}$, $COOR^{x_a}$, $C(O)NR^{x_a}R^{x_b}$ или $NR^{x_a}R^{x_b}$, где каждый из R^{x_a} и R^{x_b} независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

(38) R^2 представляет собой группу формулы А, представленной ниже:



формула А,

где

 обозначает точку присоединения;

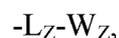
X_a представляет собой N;

X_b выбран из CH или CCl;

R^6 представляет собой хлор или фтор;

R^7 выбран из 5- или 6-членного гетероарила или 4-10-членного гетероциклила; каждый R^7 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, OH или $C(O)NR^1R^m$, где каждый из R^1 и R^m независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; или

R^7 необязательно дополнительно замещен группой формулы

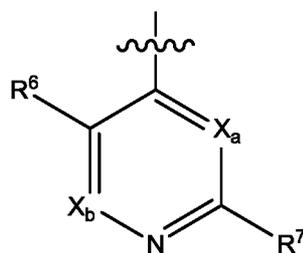


где

L_Z представляет собой (1-2C)алкилен; и

W_Z представляет собой фтор, (1-4C)галогеналкил, циано, гидроксид или (1-2C)алкокси;

(39) R^2 представляет собой группу формулы A, представленной ниже:



формула A,

где

 обозначает точку присоединения;

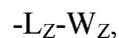
X_a представляет собой N;

X_b представляет собой CH;

R^6 представляет собой хлор или фтор;

R^7 представляет собой 4-10-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, OH или $C(O)NR^1R^m$, где каждый из R^1 и R^m независимо выбран из водорода или метила; или

R^7 необязательно дополнительно замещен группой формулы

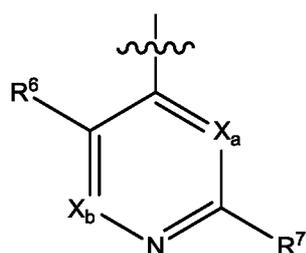


где

L_Z представляет собой CH_2 ; и

W_Z представляет собой циано, гидрокси или метокси;

(40) R^2 представляет собой группу формулы А, представленной ниже:



формула А,

где

 обозначает точку присоединения;

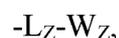
X_a представляет собой N;

X_b представляет собой CH;

R^6 представляет собой хлор или фтор;

R^7 выбран из пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, пирролидинила, 7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-(5H)-ила, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанила, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанила, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонанила, 2-окса-6-азаадамантила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, 3-азабицикло[3.2.1]октанила, 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептанила, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанила, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанила и 3,3-диоксидо-3-тиа-8-азабицикло[3.2.1]октанила, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, OH, или $C(O)NR^1R^m$, где каждый из R^1 и R^m независимо выбран из водорода или метила; или

R^7 необязательно дополнительно замещен группой формулы

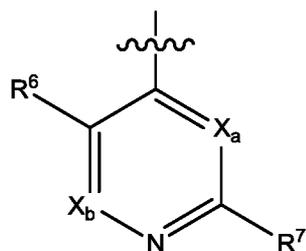


где

L_Z представляет собой CH_2 ; и

W_Z представляет собой циано, гидрокси или метокси;

(41) R^2 представляет собой группу формулы А, представленной ниже:



формула А,

где

 обозначает точку присоединения;

X_a представляет собой N;

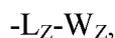
X_b представляет собой CH;

R^6 представляет собой хлор или фтор;

R^7 выбран из пиперидинила, пиперазинила, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанила, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонанила, 2-окса-6-азаадамантила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, 3-азабицикло[3.2.1]октанила и 3,3-диоксидо-3-тия-8-азабицикло[3.2.1]октанила, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из метила, фтора, оксо, OH и CH_2OH ;

(42) R^7 представляет собой водород;

(43) R^7 представляет собой 4-10-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, связанное посредством атома азота кольца с остальной частью соединения формулы (I) и необязательно содержащее второй гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, при этом гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^l\text{R}^m$, NR^lR^m или OR^l , где каждый из R^l и R^m независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или Z^3 необязательно дополнительно замещен группой формулы



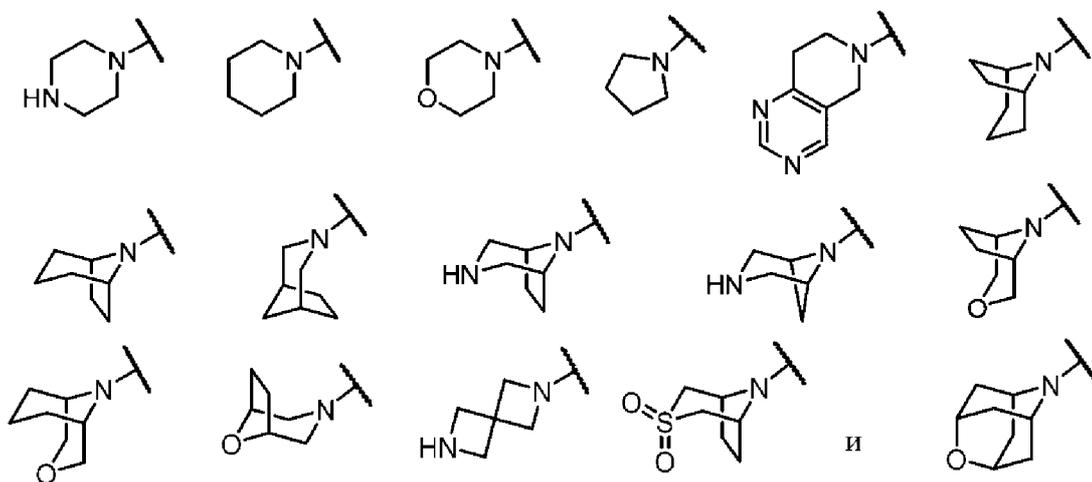
где

L_Z представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо; и

W_Z представляет собой галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-4C)алкокси, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ или $NR^{xa}R^{xb}$, где каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

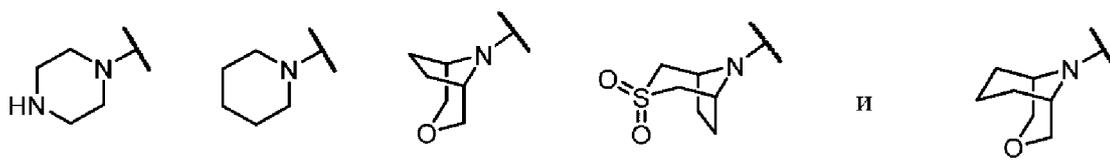
(44) R^7 представляет собой 7-10-членную азотсодержащую бициклическую гетероциклическую группу, связанную посредством атома азота кольца с остальной частью соединения формулы (I) и необязательно содержащую второй гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, где гетероциклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, гидроксид, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m или OR^l , где каждый из R^l и R^m независимо выбран из водорода и (1-4C)алкила;

(45) R^7 выбран из одной из следующих гетероциклических групп:



где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, гидроксид, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m или OR^l , где каждый из R^l и R^m независимо выбран из водорода и (1-4C)алкила; и при этом гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещено CH_2CN , CH_2OH или CH_2OMe ;

(46) R^7 выбран из одного из следующих гетероциклических колец:



где гетероциклическое кольцо обязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, фтора, оксо, OH и CH₂OH.

(47) R³⁰ выбран из (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (1-4C)галогеналкила или циано, где каждый из (1-4C)алкильного и/или (3-6C)циклоалкильного заместителя обязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, циклопропила, гидроксид, (1-2C)алкокси, NR^uR^v или галогена, где R^u и R^v независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

(48) R³⁰ выбран из (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (1-4C)галогеналкила или циано, где каждый из (1-4C)алкильного и/или (3-6C)циклоалкильного заместителя обязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, циклопропила, гидроксид, (1-2C)алкокси или галогена;

(49) R³⁰ выбран из (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (1-4C)галогеналкила или циано, где каждый из (1-4C)алкильного и/или (3-6C)циклоалкильного заместителя обязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, гидроксид, (1-2C)алкокси или галогена;

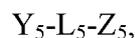
(50) R³⁰ выбран из (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (1-4C)фторалкила, где каждый из (1-4C)алкильного и/или (3-6C)циклоалкильного заместителя обязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из гидроксид, (1-2C)алкокси или фтора;

(51) R³⁰ выбран из (1-4C)алкила или (3-4C)циклоалкила, где каждый из (1-4C)алкильного и/или (3-4C)циклоалкильного заместителя обязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами, представляющими собой атом фтора;

(52) R³⁰ представляет собой (1-4C)алкил (например, метил или этил) или циклопропил;

(53) R³⁰ представляет собой циклопропил;

(54) R³¹ выбран из водорода, (1-4C)алкила, циано, (1-4C)галогеналкила или группы формулы



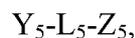
где

Y_5 отсутствует или выбран из $C(O)O$ или $C(O)N(R^w)$, где R^w выбран из водорода или (1-2C)алкила;

L_5 отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

Z_5 представляет собой водород, (1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил; при этом Z_5 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, NH_2 , циано, нитро или гидрокси;

(55) R^{31} выбран из водорода, (1-4C)алкила, циано, (1-4C)галогеналкила или группы формулы



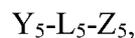
где

Y_5 отсутствует или представляет собой $C(O)N(R^w)$, где R^w выбран из водорода или метила;

L_5 отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

Z_5 представляет собой водород, (1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил; при этом Z_5 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, NH_2 , циано, нитро или гидрокси;

(56) R^{31} выбран из водорода, (1-4C)алкила, циано, (1-4C)галогеналкила или группы формулы



где

Y_5 отсутствует или представляет собой $C(O)N(R^w)$, где R^w выбран из водорода или метила;

L_5 отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

Z_5 представляет собой водород, (1-6C)алкил, циклопропил или 5- или 6-членный гетероарил; при этом Z_5 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, NH_2 , циано, нитро или гидрокси;

(57) R^{31} выбран из водорода, (1-4C)алкила, (1-4C)галогеналкила или группы формулы

$$Y_5-L_5-Z_5,$$

где

Y_5 отсутствует или представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^w)$, где R^w выбран из водорода или метила;

L_5 отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

Z_5 представляет собой (1-6C)алкил или циклопропил; при этом Z_5 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)алкокси или циано;

(58) R^{31} выбран из водорода, метила, CF_3 , CH_2OCH_3 или $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$;

(59) R^{31} представляет собой водород;

(60) R^{30} и R^{31} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо;

(61) R^{30} и R^{31} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо;

(62) кольцо А представляет собой 7-членное гетероциклическое кольцо, которое, в дополнение к группам-заместителям R^{30} и R^{31} , необязательно дополнительно замещено одной или несколькими группами-заместителями, выбранными из оксо, (1-2C)алкила, циклопропила, спироциклопропила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, амина, циано или гидрокси;

(63) кольцо А представляет собой 7-членное гетероциклическое кольцо, которое, в дополнение к группам-заместителям R^{30} и R^{31} , необязательно дополнительно замещено одной или несколькими группами-заместителями, выбранными из оксо, (1-2C)алкила,

циклопропила, галогена, (1-2С)галогеналкила, (1-2С)галогеналкокси, (1-2С)алкокси, амино, циано, нитро или гидроксид;

(64) кольцо А представляет собой 7-членное гетероциклическое кольцо, которое, в дополнение к группам-заместителям R^{30} и R^{31} , необязательно дополнительно замещено одной или несколькими группами-заместителями, выбранными из оксо, (1-2С)алкила, циклопропила, фтора, (1-2С)фторалкила, (1-2С)алкокси или циано.

[0056] Предпочтительно гетероарил представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранные из N, O или S.

[0057] Предпочтительно арильная группа представляет собой фенил.

[0058] Предпочтительно X_1 описан в любом из абзацев (1) – (9) выше. Наиболее предпочтительно X_1 описан в абзаце (9) выше.

[0059] Предпочтительно X_2 описан в любом из абзацев (10) – (12) выше. Наиболее предпочтительно X_2 описан в абзаце (12) выше.

[0060] Предпочтительно R^1 описан в любом из абзацев (13) – (24) выше. Наиболее предпочтительно R^1 описан в любом из абзацев (20) – (24) выше.

[0061] Предпочтительно R^2 описан в любом из абзацев (25) – (41) выше. Более предпочтительно R^2 описан в любом из абзацев (29) – (41) выше. Наиболее предпочтительно R^2 описан в любом из абзацев (35) – (36) или абзацев (40) – (41) выше.

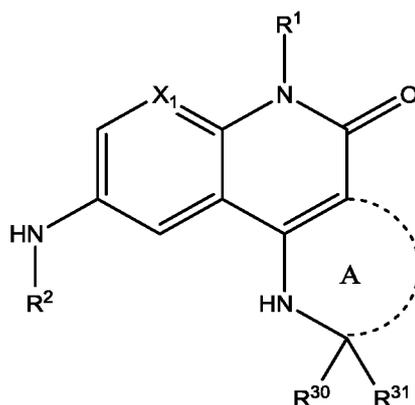
[0062] Предпочтительно R^7 описан в любом из абзацев (42) – (46) выше. Наиболее предпочтительно R^{30} описан в абзаце (46) выше.

[0063] Предпочтительно R^{30} описан в любом из абзацев (47) – (53) или (60) – (61) выше. Наиболее предпочтительно R^{30} описан в абзаце (53) выше.

[0064] Предпочтительно R^{31} описан в любом из абзацев (54) – (61) выше. Наиболее предпочтительно R^{31} описан в абзаце (59) выше.

[0065] Предпочтительно кольцо А описано в любом из абзацев (62) – (64) выше. Наиболее предпочтительно кольцо А описано в абзаце (64) выше.

[0066] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению X_2 представляет собой СН, т. е. соединения характеризуются структурной формулой Ia (подопределение формулы (I)), представленной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула Ia,

где каждый из X_1 , R^1 , R^2 , R^{30} , R^{31} и кольца A определен выше в данном документе.

[0067] В одном варианте осуществления соединений формулы Ia:

X_1 определен в любом из абзацев (1) – (9) выше;

R^1 определен в любом из абзацев (13) – (24) выше;

R^2 определен в любом из абзацев (25) – (41) выше;

R^{30} определен в любом из абзацев (47) – (53) или (60) – (61) выше;

R^{31} определен в любом из абзацев (54) – (61) выше; и

кольцо A определено в любом из абзацев (62) – (64) выше.

[0068] В другом варианте осуществления соединений формулы Ia:

X_1 определен в абзаце (9) выше;

R^1 определен в абзацах (20) – (24) выше;

R^2 определен в абзацах (35) – (36) или абзацах (40) – (41) выше;

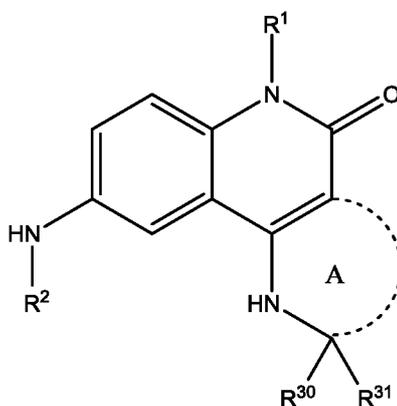
R^{30} определен в абзаце (53) выше;

R^{31} определен в абзаце (59) выше; и

кольцо A определено в абзаце (64) выше.

[0069] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению X_1 и X_2 представляют собой СН, т. е. соединения характеризуются структурной формулой Ib

(подопределение формулы (I)), представленной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула Ib,

где каждый из R^1 , R^2 , R^{30} , R^{31} и кольца A определен выше в данном документе.

[0070] В одном варианте осуществления соединений формулы Ib:

R^1 определен в любом из абзацев (13) – (24) выше;

R^2 определен в любом из абзацев (25) – (41) выше;

R^{30} определен в любом из абзацев (47) – (53) или (60) – (61) выше;

R^{31} определен в любом из абзацев (54) – (61) выше; и

кольцо A определено в любом из абзацев (62) – (64) выше.

[0071] В другом варианте осуществления соединений формулы Ib:

R^1 определен в абзацах (20) – (24) выше;

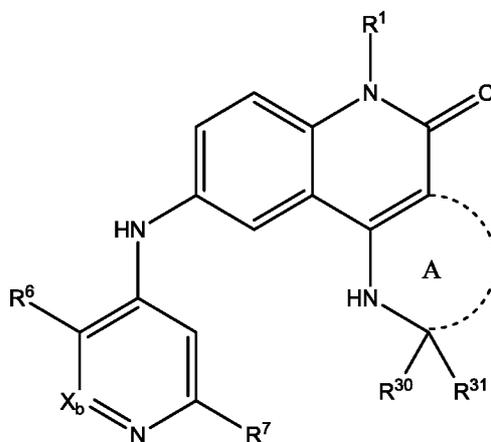
R^2 определен в абзацах (35) – (36) или абзацах (40) – (41) выше;

R^{30} определен в абзаце (53) выше;

R^{31} определен в абзаце (59) выше; и

кольцо A определено в абзаце (64) выше.

[0072] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению X_1 , X_2 и X_a представляет собой CH, и R^2 представлен ниже, т. е. характеризуются структурной формулой Ic₁ (подопределение формулы (I)), представленной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:

формула Ic₁,

где каждый из R¹, R⁶, R⁷, X_b, R³⁰, R³¹ и кольца A определен выше в данном документе.

[0073] В одном варианте осуществления соединений формулы Ic₁:

R¹ определен в любом из абзацев (13) – (24) выше;

R⁶ определен в любом из абзацев (25) – (36) выше;

R⁷ определен в любом из абзацев (25) – (36) выше;

X_b определен в любом из абзацев (25) – (36) выше;

R³⁰ определен в любом из абзацев (47) – (53) или (60) – (61) выше;

R³¹ определен в любом из абзацев (54) – (61) выше; и

кольцо A определено в любом из абзацев (62) – (64) выше.

[0074] В другом варианте осуществления соединений формулы Ic₁:

R¹ определен в абзацах (20) – (24) выше;

R⁶ определен в абзаце (36) выше;

R⁷ определен в абзаце (36) выше;

X_b определен в абзаце (36) выше;

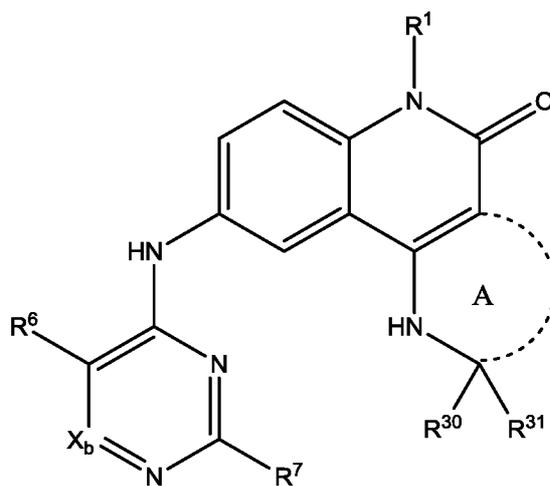
R³⁰ определен в абзаце (53) выше;

R³¹ определен в абзаце (59) выше; и

кольцо A определено в абзаце (64) выше.

[0075] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению X₁ и X₂ представляют собой СН, X_a представляет собой N, и R² представлен ниже, т. е. соединения характеризуются структурной формулой Ic₂ (подопределение формулы (I)),

представленной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула Ic₂,

где каждый из R¹, R⁶, R⁷, X_b, R³⁰, R³¹ и кольца A определен выше в данном документе.

[0076] В одном варианте осуществления соединений формулы Ic₂:

R¹ определен в любом из абзацев (13) – (24) выше;

R⁶ определен в любом из абзацев (25) – (33) и (37) – (41) выше;

R⁷ определен в любом из абзацев (25) – (33) и (37) – (46) выше;

X_b определен в любом из абзацев (25) – (33) и (37) – (41) выше;

R³⁰ определен в любом из абзацев (47) – (53) или (60) – (61) выше;

R³¹ определен в любом из абзацев (54) – (61) выше; и

кольцо A определено в любом из абзацев (61) – (64) выше.

[0077] В другом варианте осуществления соединений формулы Ic₂:

R¹ определен в абзацах (20) – (24) выше;

R⁶ определен в абзаце (41) выше;

R⁷ определен в абзаце (46) выше;

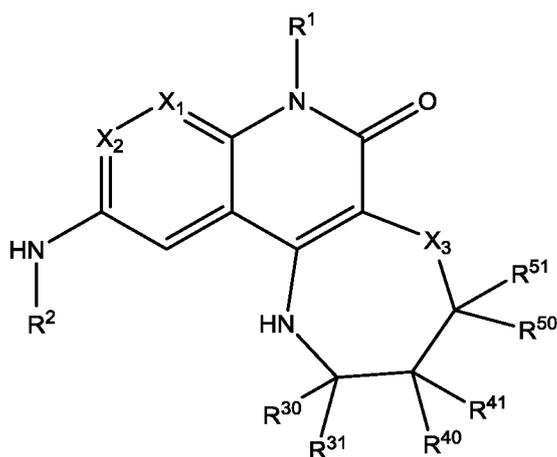
X_b определен в абзаце (41) выше;

R³⁰ определен в абзаце (53) выше;

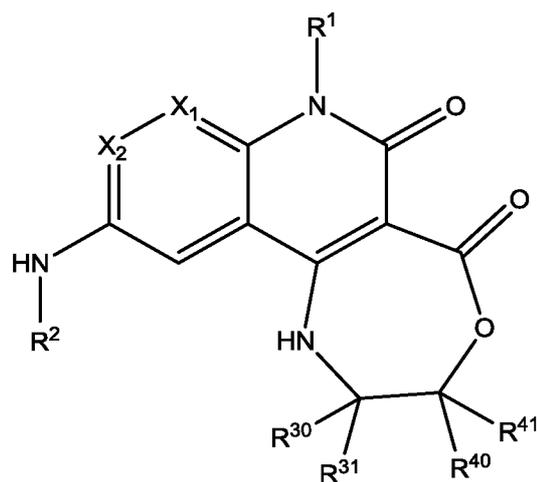
R³¹ определен в абзаце (59) выше; и

кольцо A определено в абзаце (64) выше.

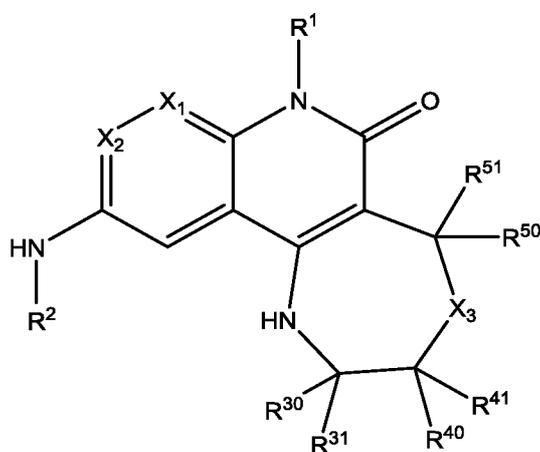
[0078] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурной формулой Id, Ie, If или Ig (подопределения формулы (I)), представленной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



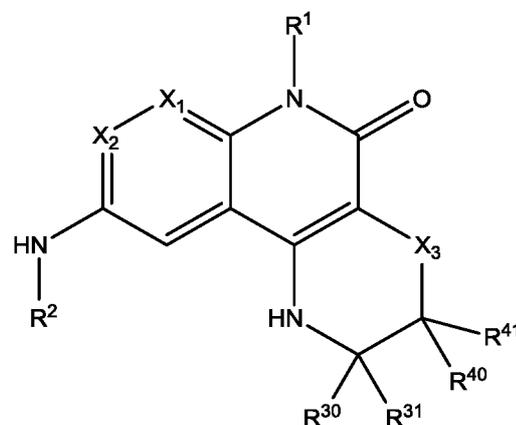
формула Id,



формула Ie,



формула If,



Формула Ig,

где каждый из X_1 , X_2 , R^1 , R^2 , R^{30} и R^{31} определен выше в данном документе, X_3 представляет собой CH_2 , O, S, SO_2 или NH, и R^{40} , R^{41} , R^{50} и R^{51} независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-4C)алкоксиалкила, (1-2C)аминоалкила, NH_2 , циано, нитро, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$ $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, где каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; или

R^{40} и R^{41} и/или R^{50} и R^{51} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо.

[0079] В одном варианте осуществления соединений формулы Id, формулы Ie, формулы If и/или формулы Ig:

X_1 определен в любом из абзацев (1) – (9) выше;

X_2 определен в любом из абзацев (10) – (12) выше;

X_3 представляет собой O или S;

R^1 определен в любом из абзацев (13) – (24) выше;

R^2 определен в любом из абзацев (25) – (41) выше;

R^{30} определен в любом из абзацев (47) – (53) или (60) – (61) выше;

R^{31} определен в любом из абзацев (54) – (61) выше; и

R^{40} , R^{41} , R^{50} и R^{51} независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-4C)алкоксиалкила, (1-2C)аминоалкила, NH_2 , циано, нитро, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$, $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, где каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; или

R^{40} и R^{41} и/или R^{50} и R^{51} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо.

[0080] В другом варианте осуществления соединений формулы Id, формулы Ie, формулы If и/или формулы Ig:

X_1 определен в абзаце (9) выше;

X_2 определен в абзаце (12) выше;

X_3 представляет собой O или S;

R^1 определен в абзаце (22) выше;

R^2 определен в абзаце (41) выше;

R^{30} определен в абзаце (53) выше;

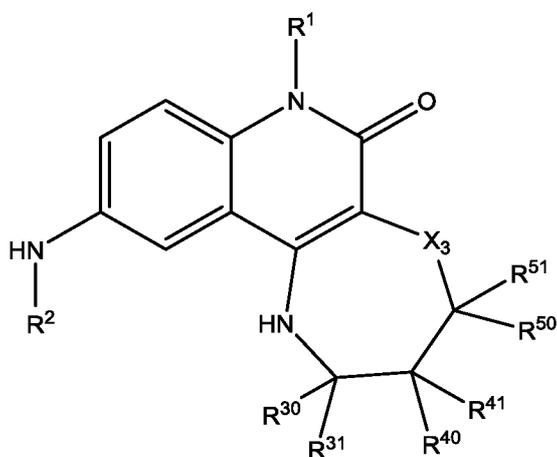
R^{31} определен в абзаце (59) выше;

R^{40} , R^{41} и R^{50} независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (3-6C)циклоалкила, галогена или циано; и

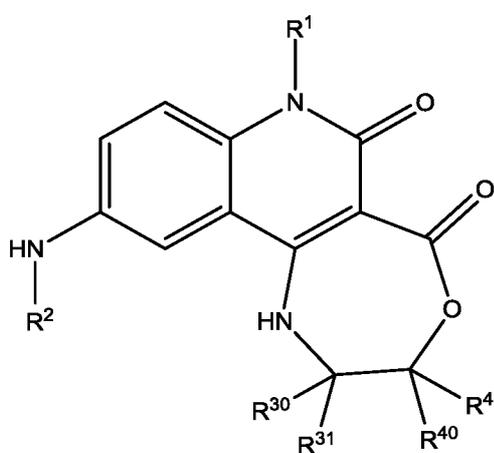
R^{51} представляет собой водород; или

R^{40} и R^{41} и/или R^{50} и R^{51} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

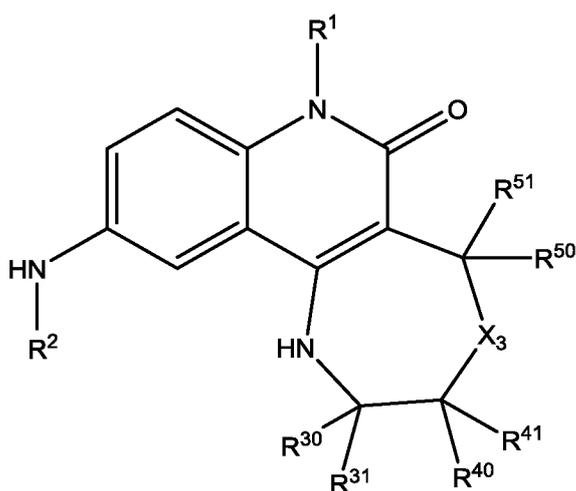
[0081] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурной формулой Ih, Ij, Ik или Im (подопределения формулы (I)), представленной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



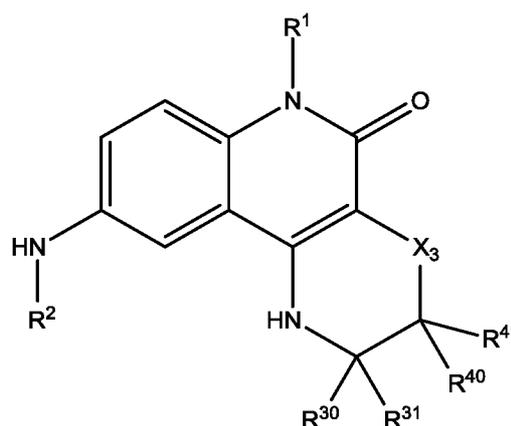
формула Ih,



Формула Ij,



формула Ik,



формула Im,

где каждый из R^1 , R^2 , R^{30} и R^{31} определен выше в данном документе, X_3 выбран из CH_2 , O, S, SO_2 или NH, и R^{40} , R^{41} , R^{50} и R^{51} независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-4C)алкоксиалкила, (1-2C)аминоалкила, NH_2 , циано, нитро, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$,

$\text{NR}^{z2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{z1}$, где каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; или

R^{40} и R^{41} и/или R^{50} и R^{51} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо.

[0082] В одном варианте осуществления соединений формулы Ih, Ij, Ik и/или Im:

R^1 определен в любом из абзацев (13) – (24) выше;

R^2 определен в любом из абзацев (25) – (41) выше;

R^{30} определен в любом из абзацев (47) – (53) или (60) – (61) выше;

R^{31} определен в любом из абзацев (54) – (61) выше;

X_3 представляет собой O или S; и

R^{40} , R^{41} , R^{50} и R^{51} независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-4C)алкоксиалкила, (1-2C)аминоалкила, NH_2 , циано, нитро, OH, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{z1}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z2})\text{R}^{z1}$, $\text{NR}^{z2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{z1}$, где каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; или

R^{40} и R^{41} и/или R^{50} и R^{51} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо.

[0083] В другом варианте осуществления соединений формулы Ih, Ij, Ik и/или Im:

R^1 определен в абзаце (22) выше;

R^2 определен в абзаце (41) выше;

R^{30} определен в абзаце (53) выше;

R^{31} определен в абзаце (59) выше;

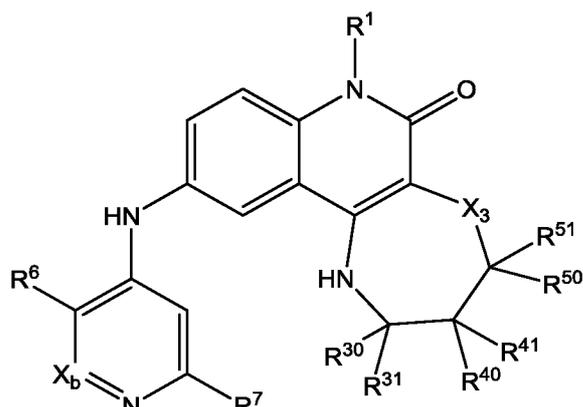
X_3 представляет собой O или S;

R^{40} , R^{41} и R^{50} независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (3-6C)циклоалкила, галогена или циано; и

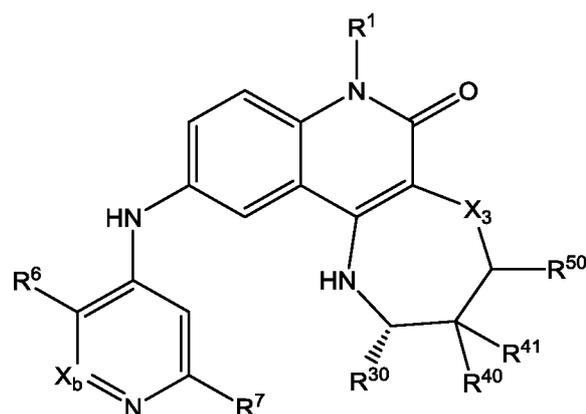
R^{51} представляет собой водород; или

R^{40} и R^{41} и/или R^{50} и R^{51} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

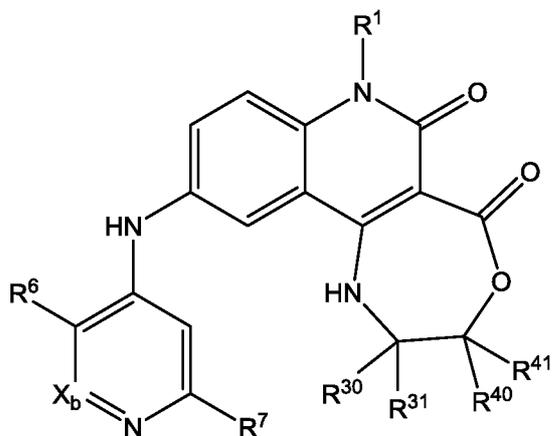
[0084] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурной формулой In, Io, Ip или Iq (подопределения формулы (I)), представленной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



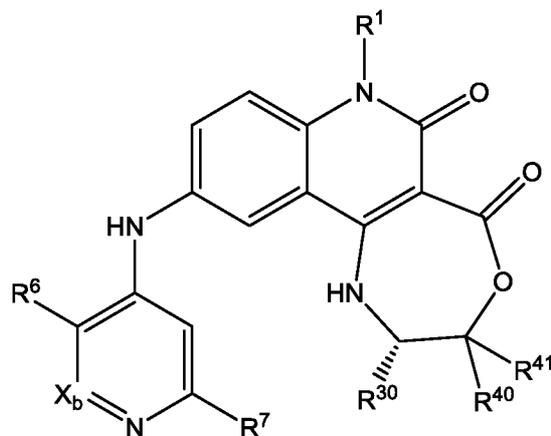
формула In,



формула Io,



формула Ip,



формула Iq,

где каждый из R^1 , R^6 , R^7 , X_b , R^{30} и R^{31} определен выше в данном документе, X_3 выбран из CH_2 , O, S, SO_2 или NH, и R^{40} , R^{41} , R^{50} и R^{51} независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-4C)алкоксиалкила, (1-2C)аминоалкила, NH_2 , циано, нитро, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$, $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, где каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; или

R^{40} и R^{41} и/или R^{50} и R^{51} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо.

[0085] В одном варианте осуществления соединений формулы In, Io, Ip и/или Iq:

R^1 определен в любом из абзацев (13) – (24) выше;

R^6 определен в любом из абзацев (25) – (36) выше;

R^7 определен в любом из абзацев (25) – (36) или (42) – (46) выше;

X_b определен в любом из абзацев (25) – (36) выше;

R^{30} определен в любом из абзацев (47) – (53) или (60) – (61) выше;

R^{31} определен в любом из абзацев (54) – (61) выше;

X_3 выбран из O или S; и

R^{40} , R^{41} , R^{50} и R^{51} независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-4C)алкоксиалкила, (1-2C)аминоалкила, NH_2 , циано, нитро, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$, $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, где каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; или

R^{40} и R^{41} и/или R^{50} и R^{51} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо.

[0086] В другом варианте осуществления соединений формулы In, Io, Ip и/или Iq:

R^1 определен в абзаце (22) выше;

R^6 определен в абзаце (36) выше;

R^7 определен в абзаце (36) выше;

X_b определен в абзаце (36) выше;

R^{30} определен в абзаце (53) выше;

R^{31} определен в абзаце (59) выше;

X_3 представляет собой O или S;

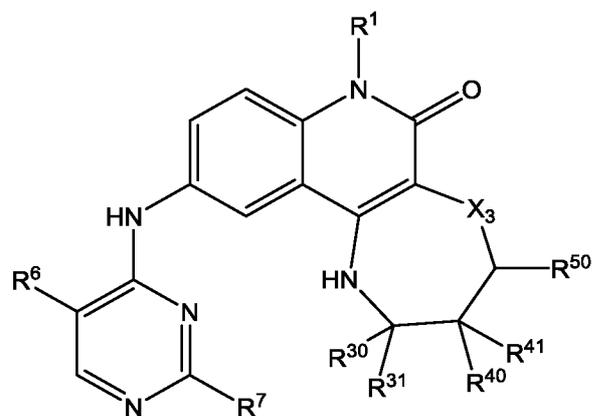
R^{40} , R^{41} и R^{50} независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (3-6C)циклоалкила, галогена или циано; и

R^{51} представляет собой водород; или

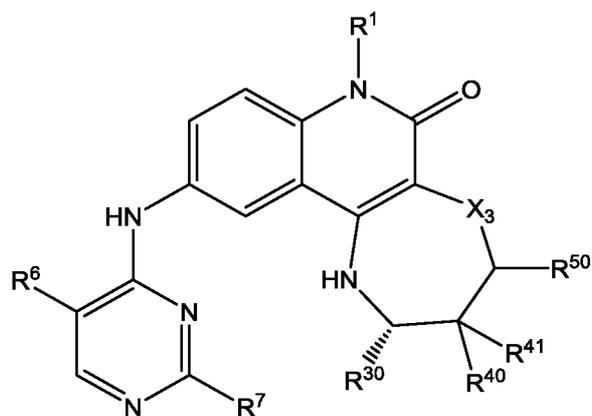
R^{40} и R^{41} и/или R^{50} и R^{51} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

[0087] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурной формулой Is или It (подопределение формулы (I)),

представленной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула Is,



формула It,

где каждый из R^1 , R^6 , R^7 , R^{30} и R^{31} определен выше в данном документе, X_3 выбран из CH_2 , O, S, SO_2 или NH, и R^{40} , R^{41} и R^{50} независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-4C)алкоксиалкила, (1-2C)аминоалкила, NH_2 , циано, нитро, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$ $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, где каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; или

R^{40} и R^{41} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо.

[0088] В одном варианте осуществления соединений формулы Is или It:

R^1 определен в любом из абзацев (13) – (24) выше;

R^6 выбран из хлора, фтора или циано;

R^7 определен в любом из абзацев (25) – (33) и (37) – (46) выше;

R^{30} определен в любом из абзацев (47) – (53) или (60) – (61) выше;

R^{31} определен в любом из абзацев (54) – (61) выше;

X_3 выбран из O или S; и

R^{40} , R^{41} и R^{50} независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-4C)алкоксиалкила, (1-2C)аминоалкила, NH_2 , циано, нитро, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$, $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, где каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; или

R^{40} и R^{41} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо.

[0089] В другом варианте осуществления соединений формулы Is или It:

R^1 определен в абзаце (24) выше;

R^6 выбран из хлора, фтора или циано;

R^7 определен в абзаце (46) выше;

R^{30} определен в абзаце (53) выше;

R^{31} определен в абзаце (59) выше;

X_3 выбран из O или S; и

R^{40} , R^{41} и R^{50} независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена или гидрокси; или

R^{40} и R^{41} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

[0090] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются любой из структурных формул Id – It, представленных выше, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом, где R^{40} и R^{41} независимо выбраны из водорода и фтора.

[0091] В дополнительном варианте осуществления соединения характеризуются любой из структурных формул Id – It, представленных выше, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом, где R^{40} и R^{41} одновременно представляют собой фтор.

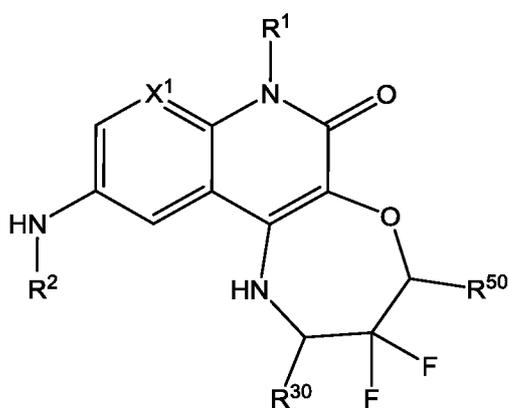
[0092] В дополнительном варианте осуществления соединения характеризуются любой из структурных формул Id – It, представленных выше, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом, где R^{40} и R^{41} независимо выбраны из водорода и фтора, и R^{30} представляет собой циклопропил.

[0093] В дополнительном варианте осуществления соединения характеризуются любой из структурных формул Id – It, представленных выше, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом, где R^{40} и R^{41} независимо выбраны из водорода и фтора, и R^{30} представляет собой циклопропил, и R^{31} представляет собой водород.

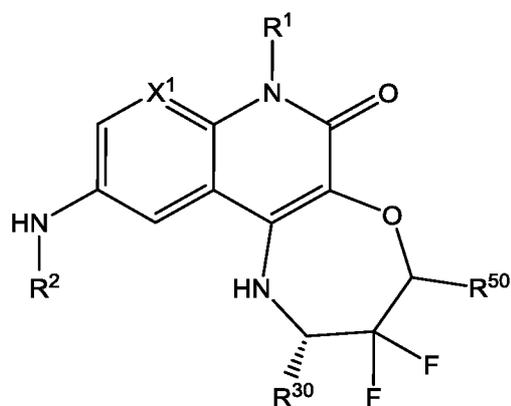
[0094] В дополнительном варианте осуществления соединения характеризуются любой из структурных формул Id – It, представленных выше, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом, где R^{40} и R^{41} одновременно представляют собой фтор, и R^{30} представляют собой циклопропил.

[0095] В дополнительном варианте осуществления соединения характеризуются любой из структурных формул Id – It, представленных выше, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом, где R^{40} и R^{41} одновременно представляют собой фтор, и R^{30} представляет собой циклопропил, и R^{31} представляет собой водород.

[0096] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурной формулой Iu или Iv (подопределение формулы (I)), представленной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула Iu,



формула Iv,

где каждый из X^1 , R^1 , R^2 , и R^{30} , и R^{50} определен выше в данном документе.

[0097] В одном варианте осуществления соединений формулы Iu или формулы Iv:

X^1 определен в любом из абзацев (1) – (9) выше;

R^1 определен в любом из абзацев (13) – (24) выше;

R^2 определен в любом из абзацев (25) – (41) выше;

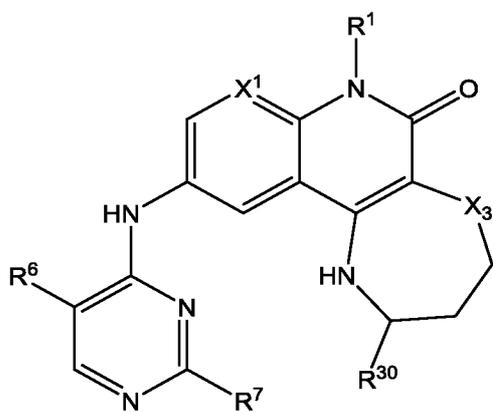
R^{30} определен в любом из абзацев (47) – (53) выше; и

R^{50} представляет собой водород, (1-2C)алкил, (3-6C)циклоалкил или галоген.

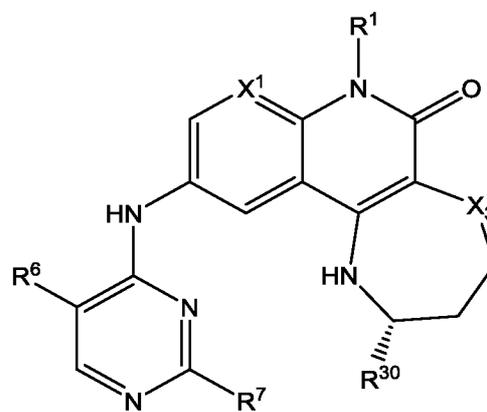
[0098] В другом варианте осуществления соединений формулы Iu или Iv:

- X^1 определен в абзаце (7) выше;
 R^1 определен в абзаце (22) выше;
 R^2 определен в абзаце (41) выше;
 R^{30} определен в абзаце (53) выше; и
 R^{50} представляет собой водород.

[0099] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурной формулой Iw или Ix (подопределение формулы (I)), представленной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула Iw,



формула Ix,

где каждый из X^1 , R^1 , R^6 , R^7 и R^{30} определен выше в данном документе, и X_3 выбран из CH_2 , O, S, SO_2 или NH.

[00100] В одном варианте осуществления соединений формулы Iw или Ix:

- X^1 определен в любом из абзацев (1) – (9) выше;
 R^1 определен в любом из абзацев (13) – (24) выше;
 R^6 выбран из хлора, фтора или циано;
 R^7 определен в любом из абзацев (25) – (33) и (37) – (46) выше;
 R^{30} определен в любом из абзацев (47) – (53) выше; и
 X_3 выбран из O или S.

[00101] В другом варианте осуществления соединений формулы Iw или Ix:

- X^1 определен в абзаце (7) выше;
 R^1 определен в абзаце (22) выше;
 R^6 представляет собой хлор;

R⁷ определен в абзаце (46) выше;

R³⁰ определен в абзаце (53) выше; и

X₃ представляет собой O.

[00102] Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любые из соединений, проиллюстрированных в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты и, в частности, любые из следующих:

(S)-2-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)нитрилонитрил;

(R)-2-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)нитрилонитрил;

2-хлор-4-((2-этил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)нитрилонитрил;

(R)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)нитрилонитрил;

(S)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)нитрилонитрил;

2-хлор-4-((2,2,7-триметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)нитрилонитрил;

2-хлор-4-((2-(метоксиметил)-2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)нитрилонитрил;

2-хлор-4-((2,3,3,7-тетраметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)нитрилонитрил;

2-хлор-4-((2',7'-диметил-6'-оксо-1',2',6',7'-тетрагидро-4'H-спиро[циклопропан-1,3'-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин]-10'-ил)амино)нитрилонитрил;

2-хлор-4-(((2S,4S)-2,4,7-триметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)нитрилонитрил;

2-хлор-4-((2,6-диметил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[2,3-с]хинолин-9-ил)амино)нитрилонитрил;

2-хлор-4-((2-этил-6-метил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[2,3-с]хинолин-9-ил)амино)нитрилонитрил;

2-хлор-4-((2-циклопропил-6-метил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4]оксазино[2,3-*c*]хинолин-9-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((2-циклобутил-6-метил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4]оксазино[2,3-*c*]хинолин-9-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((7'-метил-6'-оксо-3',4,4',5,6',7'-гексагидро-1'*H*,2*H*-спиро[фуран-3,2'-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин]-10'-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((2-(дифторметил)-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*R*)-2-циклопропил-10-((5,6-дихлор-2-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*S*)-6-хлор-5-циано-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиколиновая кислота;

(*R*)-6-хлор-5-циано-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиколиновая кислота;

(*S*)-6-(азетидин-1-карбонил)-2-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*R*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)-6-(3-(трифторметил)азетидин-1-карбонил)никотинонитрил;

(*S*)-10-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбонил)пиридин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-2-циклопропил-10-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

10-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-(метоксиметил)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-1-(5-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-диметилпиперидин-4-карбоксамид;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

10'-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7'-метил-3',4,4',5-тетрагидро-1'*H*,2*H*-спиро[фуран-3,2'-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин]-6'(7'*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((2-(2-окса-6-азаадамтан-6-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-(циклопропилметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*][1,8]нафтиридин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*][1,8]нафтиридин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-2-хлор-4-((2,7-диметил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*S*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((2,3,7-триметил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

(2*S*)-10-((2-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

(*S*)-1-(5-хлор-4-((2,7-диметил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-диметилпиперидин-4-карбоксамид;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(2-метил-1-оксо-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

(2*S*)-10-((5-хлор-2-(3,3-дифтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

(2*S*)-10-((2-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(2-оксопирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

(2*S*)-10-((2-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

(*S*)-1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-диметилпиперидин-4-карбоксамид;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

rac-(2*S*,3*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,3,7-триметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

rac-(2*S*,3*S*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,3,7-триметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

(*S*)-2-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*S*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((2,6-диметил-5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-9-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((2,6-диметил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4]тиазино[2,3-*c*]хинолин-9-ил)амино)никотинонитрил;

(*S*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*s*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*R*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*][1,8]нафтиридин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-(2-(метиламино)этил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

- (*R*)-10-((5-хлор-2-(3,3-диоксидо-3-гиа-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-10-((5-хлор-2-(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-10-((2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-10-((5-хлор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,4*R*,5*R*)-4-фтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-3-гидрокси-пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-4,4-дифтор-3-гидрокси-пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-5,5-диоксидо-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-7-метил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(3,3-диоксидо-3-гиа-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

2-хлор-4-((2,7-диметил-5,6-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-[1,4]дiazеино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(4-гидрокси-7,8-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-6(5*H*)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((1*S*,5*R*)-3-метил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*)-3-метил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(1*R*,5*S*,7*S*)-9-(5-хлор-4-(((*S*)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-диметил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксамид;

(1*R*,5*S*,7*R*)-9-(5-хлор-4-(((*S*)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-диметил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксамид;

(*S*)-10-((3-хлорпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-3-(4-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропаннитрил;

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он;

(S)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он;

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-метил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он или

(S)-10-((5-хлор-2-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.

[00103] Дополнительные соединения по настоящему изобретению включают любое из соединений, проиллюстрированных в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты и, в частности, любые из следующих:

(R)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил;

2-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил;

(R)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]тиазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил;

(R)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-5,5-диоксидо-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]тиазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил;

(S)-2-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил;

(S)-6-хлор-5-циано-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиколиновая кислота;

(R)-6-хлор-5-циано-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиколиновая кислота;

(*R*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)-6-(3-(трифторметил)азетидин-1-карбонил)никотинитрил;

(*S*)-10-((3-хлорпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(*7H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(*7H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(*7H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(*7H*)-он;

(*R*)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(*7H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(*7H*)-он;

(*R*)-10-((2-(2-окса-6-азаадамantan-6-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(*7H*)-он;

(*R*)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(*7H*)-он;

(*R*)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-(циклопропилметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(*7H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*][1,8]нафтиридин-6(*7H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(*7H*)-он;

(*S*)-2-хлор-4-((2,7-диметил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил;

10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*][1,8]нафтиридин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*R*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-7-метил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-(3,3-диоксидо-3-тиа-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

- (S)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (S)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (S)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (S)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (S)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (S)-10-((5-хлор-2-((*S*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он
- (S)-10-((5-хлор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (S)-10-((5-хлор-2-((*R*)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (S)-10-((5-хлор-2-((*S*)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (S)-10-((2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (S)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (S)-10-((5-хлор-2-(3,3-диоксидо-3-гиа-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(4-гидрокси-7,8-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-6(5*H*)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((1*S*,5*R*)-3-метил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*)-3-метил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(1*R*,5*S*,7*S*)-9-(5-хлор-4-(((*S*)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-диметил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксамид;

(1*R*,5*S*,7*R*)-9-(5-хлор-4-(((*S*)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-диметил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксамид;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-3-(4-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропаннитрил;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(2*S*)-10-((5-хлор-2-(3-метил-3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он или

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-(2-(метиламино)этил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он.

[00104] Дополнительные соединения по настоящему изобретению включают любое из соединений, проиллюстрированных в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты и, в частности, любые из следующих:

2-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)нитрилонитрил;

(*R*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-5,5-диоксидо-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*S*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*R*)-6-хлор-5-циано-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиколиновая кислота;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*][1,8]нафтиридин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*R*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он

(*S*)-10-((5-хлор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(3,3-диоксидо-3-тиа-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(4-гидрокси-7,8-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-6(5*H*)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((1*S*,5*R*)-3-метил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*)-3-метил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(1*R*,5*S*,7*S*)-9-(5-хлор-4-(((*S*)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-диметил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксамид;

(1*R*,5*S*,7*R*)-9-(5-хлор-4-(((*S*)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-диметил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксамид;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-3-(4-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропаннитрил;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(2*S*)-10-((5-хлор-2-(3-метил-3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он или

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он.

[00105] Дополнительные соединения по настоящему изобретению включают любое из соединений, проиллюстрированных в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты и, в частности, любые из следующих:

(*S*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил;

(*R*)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*][1,8]нафтиридин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*R*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(3,3-диоксидо-3-гиа-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он или

(R)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.

[00106] Различные функциональные группы и заместители, составляющие соединения формулы (I) или подформул Ia – IX, как правило, выбраны так, что молекулярная масса соединения формулы (I) не превышает 1000. Чаще молекулярная масса соединения будет составлять менее 900, например, менее 800, или менее 750, или менее 700, или менее 650. Более предпочтительно молекулярная масса составляет менее 600 и, например, составляет 550 или меньше.

[00107] Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения согласно настоящему изобретению представляет собой, например, соль присоединения кислоты соединения согласно настоящему изобретению, которая является достаточно основной, например солью присоединения кислоты, например, с неорганической или органической кислотой, например хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной, метансульфоновой или малеиновой кислотой. Кроме того, подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению, которая является достаточно кислой, представляет собой соль щелочного металла, например, натриевую или калиевую соль, соль щелочноземельного металла, например, кальциевую или магниевую соль, аммониевую соль или соль с органическим основанием, которое предоставляет фармацевтически приемлемый катион, например, соль с метиламином, диметиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином.

[00108] Соединения, которые характеризуются аналогичной молекулярной формулой, но отличаются по природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые отличаются расположением их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются "диастереомерами", а таковые, которые представляют собой не совпадающие при наложении зеркальные отображения друг друга, называются "энантиомерами". В случае, когда соединение имеет центр асимметрии, например, он связан с четырьмя различными группами, возможно наличие пары энантиомеров. Энантиомер может

характеризоваться абсолютной конфигурацией его центра асимметрии, и его описывают по правилам R- и S-последовательности Кана и Прелога или способом, при котором молекула вращает плоскость поляризованного света, и обозначают как правовращающий или левовращающий (т. е., как (+) или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая энантиомеры в равных пропорциях, называется "рацемической смесью".

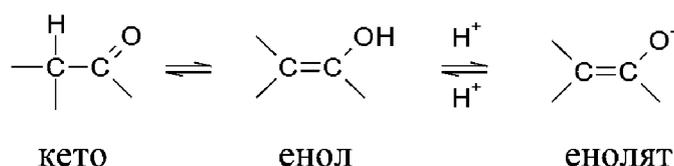
[00109] Соединения по настоящему изобретению могут иметь один или несколько центров асимметрии; следовательно, такие соединения можно получать в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или наименование конкретного соединения в описании и формуле изобретения подразумевает включение как отдельных энантиомеров, так и их смесей, рацемических или других. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (см. обсуждение в главе 4 в "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), например, посредством синтеза из оптически активных исходных веществ или посредством разделения рацемической формы. Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут иметь центры геометрической изомерии (E- и Z-изомеры). Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все оптические изомеры, диастереоизомеры и геометрические изомеры и их смеси, которые обладают антипролиферативной активностью.

[00110] Настоящее изобретение также охватывает соединения по настоящему изобретению, определенные в данном документе, которые предусматривают одно или несколько изотопных замещений. Например, Н может находиться в любой изотопной форме, в том числе ^1H , ^2H (D) и ^3H (T); С может находиться в любой изотопной форме, в том числе ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; и О может находиться в любой изотопной форме, в том числе ^{16}O и ^{18}O ; и т. п.

[00111] Также следует понимать, что определенные соединения формулы (I) или подформул Ia – IX могут существовать в сольватированных, а также в несольватированных формах, таких как, например, гидратированные формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы, которые обладают антипролиферативной активностью.

[00112] Также следует понимать, что определенные соединения формулы I или подформул Ia – Ix могут проявлять полиморфизм, и что настоящее изобретение охватывает все такие формы, которые обладают антипролиферативной активностью.

[00113] Соединения формулы I или подформул Ia – Ix могут существовать в форме ряда различных таутомерных форм, и ссылки на соединения формулы I или подформул Ia – Ix включают все такие формы. Во избежание неоднозначности толкования, если соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм, и только одна из них конкретно описана или показана, то все остальные формы при этом охвачены формулой I или подформулами Ia – Ix. Примеры таутомерных форм включают кето-, енол- и енолят-формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (показаны ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол и нитро/ацинитро.



[00114] Соединения формулы I или подформул Ia – Ix, содержащие функциональную аминогруппу, могут также образовывать N-оксиды. Ссылка в данном документе на соединение формулы I или подформул Ia – Ix, которое содержит функциональную аминогруппу, также включает N-оксид. В случае если соединение содержит несколько функциональных аминогрупп, один или несколько атомов азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретные примеры N-оксидов представляют собой N-оксиды, являющиеся производными третичного амина или атома азота азотсодержащего гетероцикла. N-оксиды могут быть образованы посредством обработки соответствующего амина с применением окислителя, такого как пероксид водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см., например, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Более конкретно N-оксиды можно получать с помощью процедуры в соответствии с L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) при которой аминосоединение вводят в реакцию с мета-хлорпероксибензойной кислотой (mCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

[00115] Соединения формулы (I) или подформулы Ia – Ix можно вводить в форме пролекарства, которое разрушается в организме человека или животного с высвобождением соединения по настоящему изобретению. Пролекарство можно применять с целью изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения по настоящему изобретению. Пролекарство может быть образовано в случае, если соединение по настоящему изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которым может присоединяться группа, модифицирующая свойства. Примеры пролекарств включают производные сложных эфиров, расщепляемые *in vivo*, которые могут образовываться при карбоксигруппе или гидроксигруппе в соединении формулы (I) или подформулы Ia – Ix, и амидные производные, расщепляемые *in-vivo*, которые могут образовываться при карбоксигруппе или аминогруппе в соединении формулы (I) или подформулы Ia – Ix.

[00116] Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения формулы (I) или подформулы Ia – Ix, определенные выше в данном документе, которые можно получать посредством органического синтеза, и которые становятся доступными в организме человека или животного в результате расщепления пролекарства на их основе. Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения формулы I или подформулы Ia – Ix, которые получают с помощью способов органического синтеза, а также такие соединения, которые образуются в организме человека или животного в результате метаболизма соединения-предшественника, то есть соединение формулы (I) или подформулы Ia – Ix может представлять собой соединение, получаемое синтетическим путем или образующееся в процессе метаболизма.

[00117] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения формулы (I) или подформулы Ia – Ix представляет собой соединение, которое, исходя из обоснованного медицинского заключения, является подходящим для введения в организм человека или животного при отсутствии видов нежелательной фармакологической активности и чрезмерной токсичности.

[00118] Различные формы пролекарства были описаны, например, в следующих документах:

a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, под ред. K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

- b) Design of Pro-drugs, под ред. Н. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, под ред. Krogsgaard-Larsen и Н. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", под ред. Н. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) Н. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) Н. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; и
- h) E. Roche (редактор), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

[00119] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения формулы I или подформул Ia – Ix, которое содержит карбоксигруппу, представляет собой, например, его сложный эфир, расщепляемый *in vivo*. Сложный эфир соединения формулы I или подформул Ia – Ix, расщепляемый *in vivo*, содержащий карбоксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходной кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры для получения карбоксигруппы включают сложные (1-6C)алкиловые эфиры, такие как сложные метиловые, этиловые и *трет*-бутиловые, (1-6C)алкоксиметиловые эфиры, такие как сложные метоксиметиловые эфиры, сложные (1-6C)алканоилоксиметиловые эфиры, такие как сложные пивалоилоксиметиловые эфиры, сложные 3-фталидиловые эфиры, сложные (3-8C)циклоалкилкарбонилокси-(1-6C)алкиловые эфиры, такие как сложные циклопентилкарбонилоксиэтиловые и 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловые эфиры, сложные 2-оксо-1,3-диоксоленилметиловые эфиры, такие как сложные 5-метил-2-оксо-1,3-диоксоленил-4-илметиловые эфиры и сложные (1-6C)алкоксикарбонилокси-(1-6C)алкиловые эфиры, такие как сложные метоксикарбонилоксиэтиловые и 1-метоксикарбонилоксиэтиловые эфиры.

[00120] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения формулы (I) или подформул Ia – Ix, которое содержит гидроксигруппу, представляет собой, например, его сложный эфир или простой эфир, расщепляемые *in vivo*. Сложный эфир или простой эфир, расщепляемые *in vivo*, соединения формулы I или подформул Ia –

Их, содержащие гидроксигруппу, представляют собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир или простой эфир, которые расщепляются в организме человека или животного с образованием исходного гидроксисоединения. Подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемый сложный эфир, для получения гидроксигруппы включают сложные эфиры неорганических кислот, такие как фосфатные сложные эфиры (в том числе фосфорамидные циклические сложные эфиры). Дополнительные подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемый сложный эфир, для получения гидроксигруппы включают (1-10C)алканоильные группы, такие как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенные бензоильная и фенилацетильная группы, (1-10C)алкоксикарбонильные группы, такие как этоксикарбонильная, N,N-(1-6C)₂карбамоильная, 2-диалкиламиноацетильная и 2-карбоксиацетильная группы. Примеры заместителей в кольце при фенилацетильной и бензоильной группах включают аминометил, N-алкиламинометил, N,N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(1-4C)алкилпиперазин-1-илметил. Подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемый простой эфир, для получения гидроксигруппы включают α-ацилоксиалкильные группы, такие как ацетоксиметильная и пивалоилоксиметильная группы.

[00121] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения формулы (I) или подформул Ia – IX, которое содержит карбоксигруппу, представляет собой, например, его амид, расщепляемый *in vivo*, например, амид, образованный с помощью амина, такого как аммиак, (1-4C)алкиламина, такого как метиламин, [(1-4C)алкил]₂амина, такого как диметиламин, N-этил-N-метиламин или диэтиламин, (1-4C)алкокси-(2-4C)алкиламина, такого как 2-метоксиэтиламин, фенил-(1-4C)алкиламина, такого как бензиламин, и аминокислот, таких как глицин, или их сложный эфир.

[00122] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения формулы I или подформул Ia – IX, которое содержит аминогруппу, представляет собой, например, его амидное производное, расщепляемое *in vivo*. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды, если исходить из аминогруппы, включают, например, амид, образованный с помощью (1-10C)алканоильных групп, таких как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенные бензоильная и фенилацетильная группы. Примеры заместителей в кольце при фенилацетильной и бензоильной группах включают

аминометил, N-алкиламинометил, N,N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(1-4C)алкил)пиперазин-1-илметил.

[00123] Эффекты *in vivo* соединения формулы (I) или подформул Ia – Ix могут обуславливаться, отчасти, одним или несколькими метаболитами, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения формулы (I) или подформул Ia – Ix. Как указано выше в данном документе, эффекты *in vivo* соединения формулы (I) или подформул Ia – Ix могут также обуславливаться продуктами метаболизма соединения-предшественника (пролекарства).

[00124] Хотя настоящее изобретение может относиться к любому соединению или конкретной группе соединений, определенных в данном документе, посредством необязательных, предпочтительных или подходящих признаков или иным образом через конкретные варианты осуществления, настоящее изобретение также может относиться к любому соединению или конкретной группе соединений, которая конкретно исключает указанные необязательные, предпочтительные или подходящие признаки или конкретные варианты осуществления.

[00125] Соответственно, настоящее изобретение исключает любые отдельные соединения, не обладающие биологической активностью, определенной в данном документе. Следующие соединения тестировали в HTRF-анализе, описанном в разделе Примеры, но они не проявляли необходимой активности, поскольку они характеризовались значениями IC₅₀, составляющими более 2,50 мкМ:

(R)-2-циклопропил-10-((2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-c]хинолин-6(7H)-он;

2-хлор-4-((2,4,4,7-тетраметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-c]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил;

2-хлор-4-((2,2,7-триметил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-c]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил;

(2S)-10-((2-(7-ацетил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-c]хинолин-5,6(1H,7H)-дион;

2-хлор-4-((2-изопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-c]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил;

2-хлор-4-((2-(циклопропилметил)-6-метил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4]оксазино[2,3-*c*]хинолин-9-ил)амино)никотинонитрил и

2-хлор-4-((2-циклобутил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил.

[00126] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения формулы I, определенные выше в данном документе, при условии, что соединение является отличным от одного из соединений, перечисленных в предыдущем абзаце.

Синтез

[00127] Соединения по настоящему изобретению можно получать с помощью любой подходящей методики, известной в уровне техники. Конкретные способы получения таких соединений описаны далее в прилагаемых примерах.

[00128] В описании способов синтеза, описанных в данном документе, и в любых упомянутых способах синтеза, которые применяют для получения исходных веществ, следует понимать, что все предложенные реакционные условия, в том числе выбор растворителя, реакционной атмосферы, температуры реакции, продолжительности эксперимента и процедур обработки, могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

[00129] Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие в различных частях молекулы, должны быть совместимыми с применяемыми реагентами и реакционными условиями.

[00130] Будет понятно, что в ходе синтеза соединений по настоящему изобретению в способах, определенных в настоящем документе, или в ходе синтеза определенных исходных веществ может быть необходимо защитить определенные замещающие группы для предотвращения их нежелательного участия в реакции. Специалисту в области химии будет понятно, когда такая защита является необходимой, и каким образом такие защитные группы могут быть введены, а затем удалены.

[00131] Для примеров защитных групп см. один из большого количества обзорных текстов по этому вопросу, например, 'Protective Groups in Organic Synthesis' под ред. Theodora Green (издатель: John Wiley & Sons). Защитные группы можно удалять с

помощью любого подходящего способа, описанного в литературе или известного специалисту в области химии в качестве пригодного для удаления рассматриваемой защитной группы, при этом такие способы выбирают таким образом, чтобы удаление защитной группы вызывало минимальное нарушение по отношению к группам, расположенным в другом месте в молекуле.

[00132] Таким образом, в случае если реагенты включают, например, группы, такие как амина, карбокси или гидроксид, может быть необходимо защитить группу в некоторых реакциях, упомянутых в данном документе.

[00133] В качестве примера, подходящая защитная группа для амино- или алкиламиногруппы представляет собой, например, ацильную группу, например, алканоильную группу, такую как ацетильная, алкоксикарбонильную группу, например, метоксикарбонильную, этоксикарбонильную или трет-бутоксикарбонильную группу, арилметоксикарбонильную группу, например бензилоксикарбонильную, или ароильную группу, например, бензоил. Условия снятия защиты для указанных выше защитных групп необходимо изменять в зависимости от выбора защитной группы. Таким образом, например, ацильную группу, такую как алканоильная или алкоксикарбонильная группа, или ароильную группу можно удалять, например, путем гидролиза с подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. В качестве альтернативы, ацильная группа, такая как *трет*-бутоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, посредством обработки с помощью подходящей кислоты, как, например, хлористоводородной, серной, или фосфорной кислоты, или трифторуксусной кислоты, и арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, посредством гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле, или посредством обработки с помощью кислоты Льюиса, например трис(трифторацетата) бора. Подходящая альтернативная защитная группа для первичной аминогруппы представляет собой, например, фталоильную группу, которая может быть удалена путем обработки с помощью алкиламина, например диметиламинопропиламина, или с помощью гидразина.

[00134] Подходящая защитная группа для гидроксигруппы представляет собой, например, ацильную группу, например алканоильную группу, такую как ацетильная, ароильную группу, например бензоил, или арилметильную группу, например бензил. Условия снятия

защиты для указанных выше защитных групп необходимо будет изменять в зависимости от выбора защитной группы. Таким образом, например, ацильная группа, такая как алканоильная или ароильная группа, может быть удалена, например, путем гидролиза с помощью подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития, натрия или аммиака. В качестве альтернативы, арилметильная группа, такая как бензильная группа, может быть удалена, например, посредством гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле.

[00135] Подходящая защитная группа для карбоксигруппы представляет собой, например, этерифицирующую группу, например, метильную или этильную группу, которую можно удалять, например, путем гидролиза с применением основания, такого как гидроксид натрия, или, например, трет-бутильную группу, которую можно удалять, например, путем обработки кислотой, например органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильную группу, которую можно удалять, например, путем гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле.

[00136] В качестве защитной группы также можно применять смолы.

[00137] Методика, применяемая для синтеза соединения формулы (I) или подформул Ia – Ix, будет изменяться в зависимости от природы X_1 , X_2 , R^1 , R^2 , R^{30} , R^{31} , кольца A и любых групп-заместителей, связанных с ними. Подходящие способы их получения описаны далее в прилагаемых примерах.

[00138] После синтеза соединения формулы (I) или подформул Ia – Ix с помощью какого-либо из способов, определенных в данном документе, способы, кроме того, могут дополнительно предусматривать дополнительные стадии:

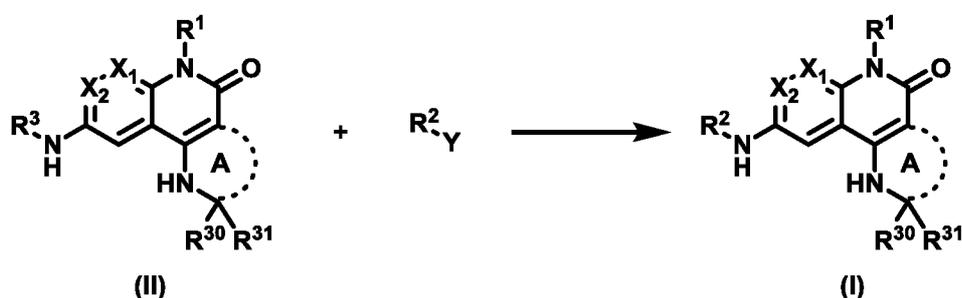
- (i) удаления каких-либо присутствующих защитных групп;
- (ii) превращения соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I);
- (iii) получения его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата и/или
- (iv) получения пролекарства на его основе.

[00139] Пример вышеуказанной стадии (ii) представляет собой случай, когда синтезируют соединение формулы (I), и затем одну или несколько групп из X_1 , X_2 , R^1 , R^2 , R^{30} , R^{31} , кольца A можно дополнительно вводить в реакцию для изменения природы группы и обеспечения альтернативного соединения формулы (I).

[00140] Полученные в результате соединения формулы (I) или подформулы Ia – IxIx можно отделять и очищать с применением методик, хорошо известных из уровня техники.

[00141] Соединения формулы (I) можно синтезировать посредством общих путей синтеза (схемы 1-10b), указанных ниже, конкретные примеры которых описаны более подробно в разделе Примеры.

Схема 1



где Y представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTf, SOMe или SO₂Me, R³ представляет собой H или формил, и R¹, R², R³⁰, R³¹, X₁, X₂ и кольцо A представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее.

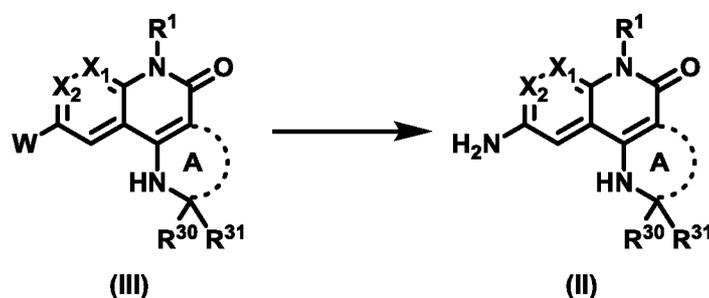
[00142] Реакцию между ароматическим амином (II) и арилгалогенидом или эквивалентным R²-Y с образованием соединений формулы (I), как показано на схеме 1, можно проводить при повышенной температуре (например, 60–180°C), с применением традиционного или микроволнового нагрева в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как NMP, DMA, DMF или ацетонитрил. Реакцию проводят в присутствии основания (такого как триэтиламин или DIPEA) или в его отсутствие. Альтернативные условия реакции включают применение катализатора на основе переходного металла, такого как Pd₂(dba)₃, в сочетании с подходящим лигандом, таким как Xantphos, в присутствии основания, такого как карбонат цезия, при повышенной температуре, с применением подходящего растворителя или смеси растворителей, таких как толуол или смеси толуола и DMF или NMP. Если Y представляет собой SOMe или SO₂Me, альтернативные условия реакции включают применение кислоты, такой как TFA, при повышенной температуре (например, 70°C), с применением подходящего растворителя, такого как трифторэтанол. Если R³ представляет собой формил, и Y представляет собой SO₂Me, альтернативные условия реакции включают применение

основания, такого как NaH, при повышенной температуре (например, 60°C), с применением подходящего растворителя, такого как THF.

[00143] Соединения (II) можно получить с применением способов, таких как способы, описанные на схемах 2 и 3.

[00144] Соединение формулы (I) можно превращать в другое соединение формулы (I) с помощью способов, общеизвестных специалистам в данной области техники.

Схема 2а



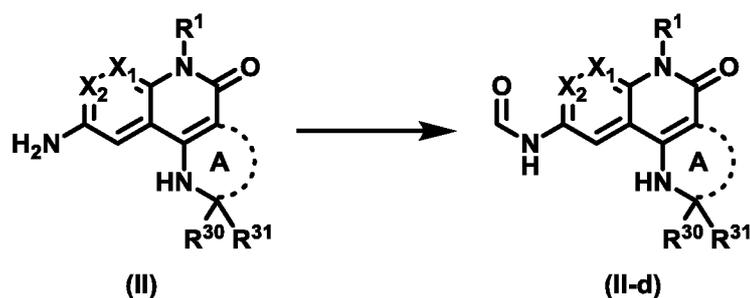
где W представляет собой либо NO₂, либо галоген, такой как Cl, Br, I, либо подходящую альтернативу, такую как OTf, и R¹, R³⁰, R³¹, X¹, X², кольцо A представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее.

[00145] Восстановление нитросоединений (III, W=NO₂) до аминсоединений (II) можно проводить с помощью ряда способов, которые широко известны из уровня техники. Гидрогенизацию можно проводить в присутствии металлического катализатора, такого как палладий, зачастую в форме палладия на угле, в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как этанол, метанол, этилацетат или этанол/NMP, при температуре окружающей среды или повышенной температуре (такой как 40-80°C) с применением традиционного или микроволнового нагревания. Такие реакции проводят в атмосфере водорода или, в качестве альтернативы, с помощью "гидрирования с переносом водорода" с применением реагента, такого как формиат аммония или триэтилсилан. В альтернативном способе применяют хлорид олова(II) в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как этанол и трифторэтанол, при повышенных значениях температуры, таких как 120°C, с применением традиционного или микроволнового нагревания. Другие подходы известны из уровня техники, такие как восстановление, опосредованное металлом, представляющим собой железо или цинк.

[00146] Аминирование галогенсодержащих соединений (например $W=Cl$) до ароматических аминов (II) можно проводить с помощью способов, которые широко известны из уровня техники. Например, можно использовать катализируемое металлом аминирование с применением источника металла и лиганда. Условия для данного типа реакции известны из литературных источников и включают применение ацетата палладия и имина бензофенона, как описано в Shen *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371. Реакции, как правило, проводят с применением основания, такого как *трет*-бутоксид натрия, в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как 1,2-диметоксиэтан, при повышенных значениях температуры. Гидролиз промежуточного имина можно проводить с помощью одnoreакторной процедуры при к. т. с добавлением кислоты, такой как HCl. Ароматические амины (II) также можно образовывать из арилгалогенидов (например $W=Br$) посредством проведения реакции с аммиаком (например, из раствора гидроксида аммония) в подходящем растворителе, таком как NMP, при повышенных значениях температуры (таких как $140^{\circ}C$), с применением традиционного или микроволнового нагревания. Такие реакции, как правило, являются катализируемыми с применением металлического катализатора, такого как оксид меди(I).

[00147] Соединения (III) можно получить с помощью способов, включающих способы, показанные на схемах 4a–c, 7a–7b, 8 и 9.

Схема 2b

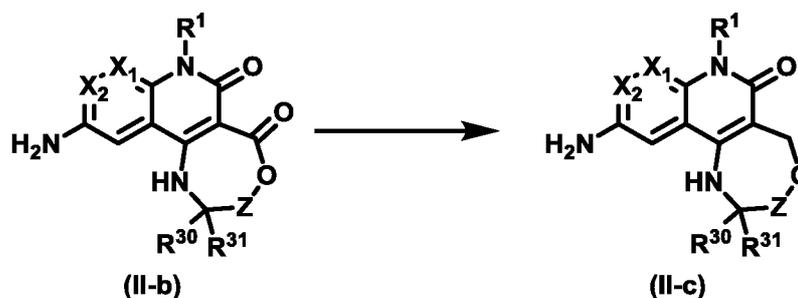


где R^1 , R^{30} , R^{31} , X^1 , X^2 , кольцо А представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее.

[00148] Способы получения формамидных соединений (II-d) известны из уровня техники. Например, это можно осуществить в присутствии фенилформиата в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при температуре окружающей среды.

[00149] Соединения (II) можно получить с помощью способов, включающих способы, показанные на схемах 2а и 3.

Схема 3

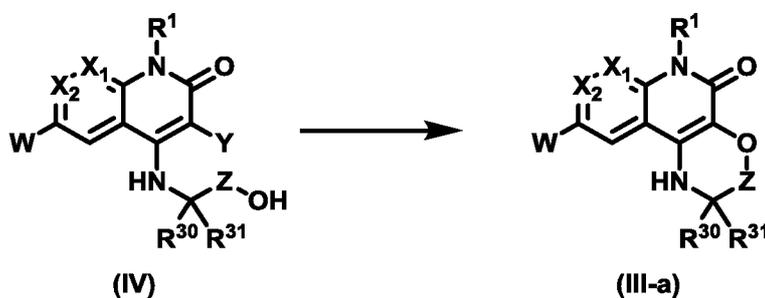


где R^1 , R^{30} , R^{31} , X_1 , X_2 представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее. Z представляет собой соответствующим образом замещенную метиленовую группу ($-CR^{40}R^{41}-$), например ($-CH_2-$) или ($-CH(Me)-$).

[00150] Анилиновые соединения (II-c) можно получить с помощью восстановления соединений (II-b). Данную реакцию можно проводить при низких значениях температуры (таких как $0^\circ C$) в подходящем растворителе, таком как THF с различными восстановителями, известными из уровня техники, такими как борогидрид натрия. Можно применять различные добавки, такие как кислоты Льюиса (например диэтиловый эфират трифторида бора).

[00151] Соединения (II-b) можно получать, как описано на схеме 2.

Схема 4а

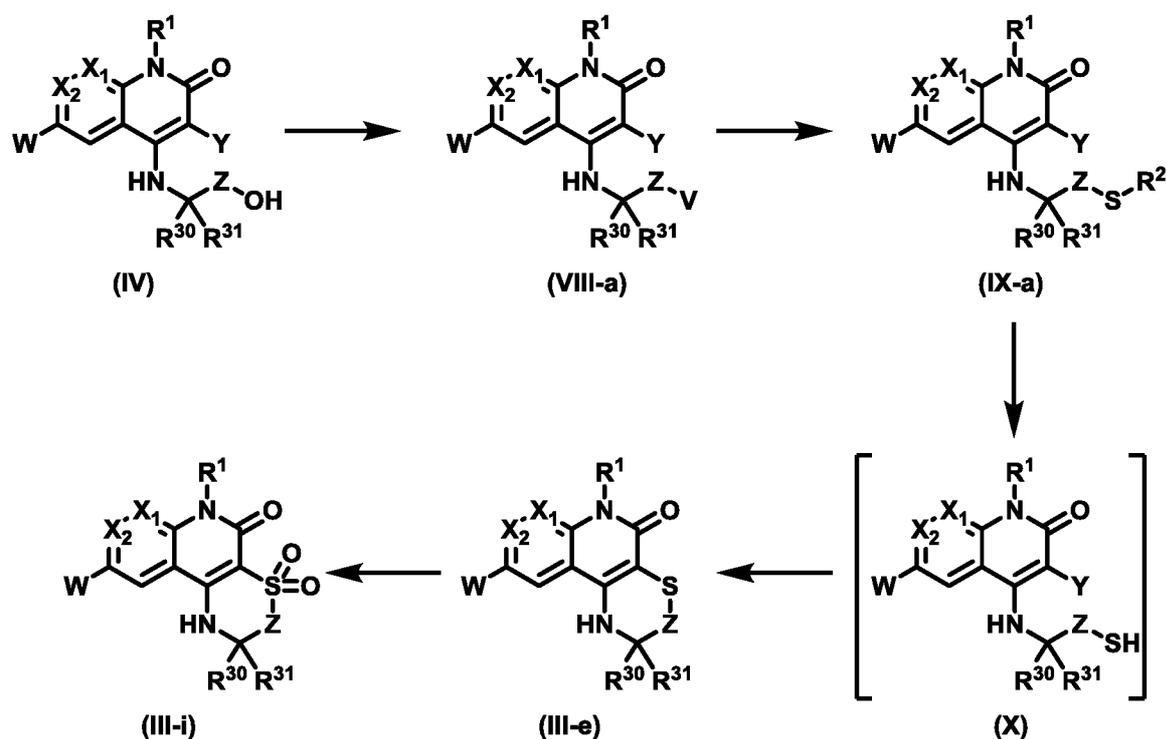


где W определен ранее, Y представляет собой галоген, такой как Br или I, и R^1 , R^{30} , R^{31} , X^1 , X^2 и Z представляют собой соответствующим образом замещенную (1-2C)алкиленовую группу, например ($-CH_2-$), ($-CH_2CH_2-$), ($-CF_2CH_2-$) или ($-CH(Me)CH_2-$).

[00152] Подвергнутые циклизации соединения (III-a) можно получать посредством интрамолекулярной циклизации галогенированных соединений (IV). Данную реакцию можно проводить при повышенной температуре (такой как 60°C) в подходящем растворителе, таком как DMSO, DMF, 1,2-дихлорэтан (DCE), 1,2-диметоксиэтан (DME) или THF (предпочтительно в THF), в присутствии основания (например, *трет*-бутоксид калия или *трет*-бутоксид лития (предпочтительно *трет*-бутоксид лития)). Альтернативные условия реакции включают применение катализатора на основе переходного металла (такого как йодид меди(I)) в сочетании с подходящим лигандом (таким как 1,10-фенантролин), в присутствии основания (такого как карбонат цезия) при повышенной температуре с применением подходящего растворителя (такого как NMP).

[00153] Галогенированные соединения (IV) можно получать, как показано на схеме 5.

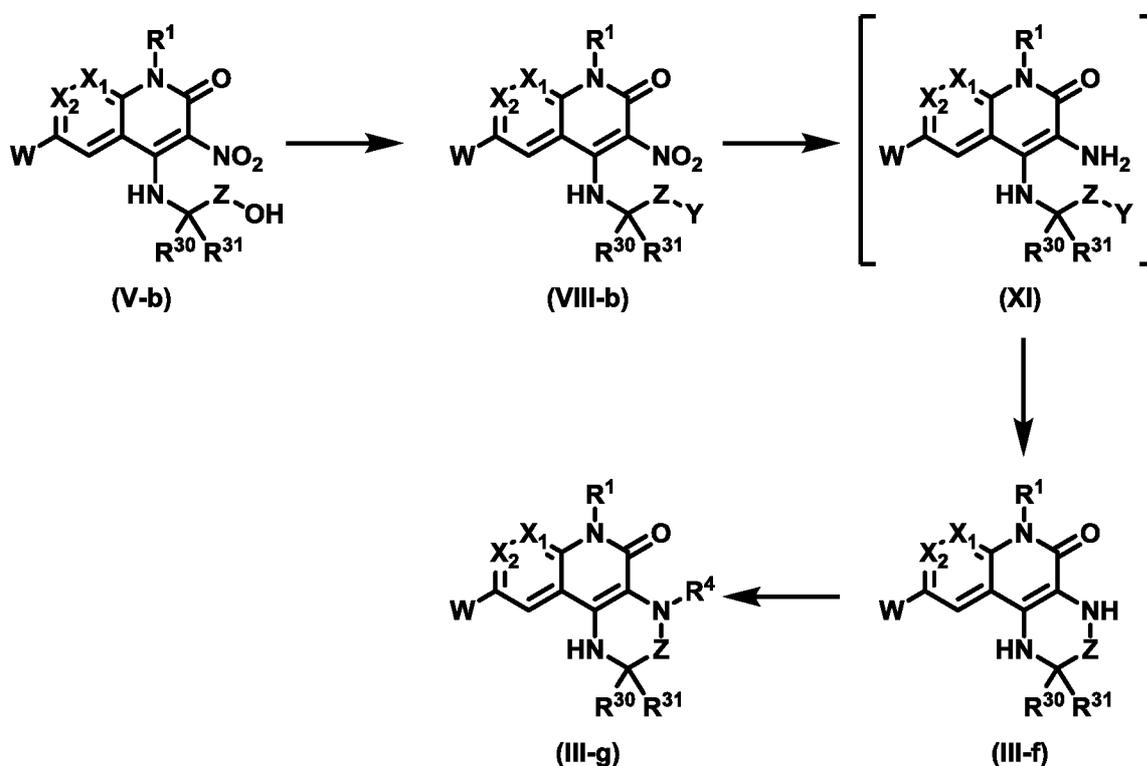
Схема 4b



где V представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTs, R² представляет собой подходящую защитную группу, такую как ацетат, Y представляет собой галоген, такой как Br или I, и R¹, R³⁰, R³¹, X₁, X₂ представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее, и Z представляет собой соответствующим образом замещенный линкер, определенный ранее.

[00154] Окисление сульфидных соединений (III-e) до сульфонных соединений (III-i) можно проводить с помощью ряда способов, которые широко известны из уровня техники. Например, окисление можно проводить с применением подходящего окислителя, такого как mCPBA, в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как дихлорметан/ацетонитрил, при низкой температуре (такой как 0°C) или значениях температуры окружающей среды. Соединение (III-e) можно образовать посредством удаления защитной группы для тиольной группы IX-a с последующим перемещением *in situ* Y в положении 3 хинолинона (X). Подходящие условия для данного преобразования включают применение добавки (такой как гидроксид натрия) в подходящем растворителе (таком как метанол) при температуре окружающей среды. Защищенный тиол (IX-a) можно образовывать посредством перемещения уходящей группы V. Подходящие условия для данного преобразования включают применение повышенной температуры (такой как 50°C), в подходящем растворителе (таком как DMF). Также можно применять различные добавки (такие как йодид натрия). Алкилирующее средство (VIII-a) можно образовать из соответствующего спирта (IV). Из уровня техники известны различные условия для данной активации спирта; подходящие способы включают тозилрование с помощью тозилхлорида в пиридине при температуре окружающей среды. Соединение (IV) можно получить, как описано на схеме 5.

Схема 4с



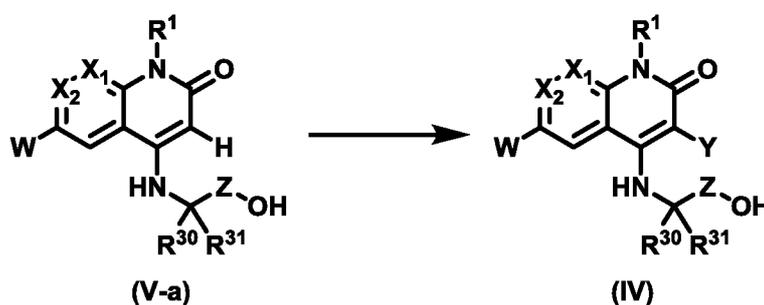
где W определен ранее, Y представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTs и R¹, R³⁰, R³¹, X₁, X₂ представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее, R⁴ представляет собой (1-2C)алкил, циклопропил или (1-2C)галогеналкил, и Z представляет собой соответствующим образом замещенный линкер, определенный ранее.

[00155] Восстановление нитросоединений (VIII-b) до промежуточных ароматических аминов (XI) можно проводить с помощью ряда способов, которые широко известны из уровня техники. Гидрогенизацию можно проводить в присутствии металлического катализатора, такого как палладий, зачастую в форме палладия на угле, в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как этанол, метанол, этилацетат или этанол/NMP, при температуре окружающей среды или повышенной температуре (такой как 60-75°C) с применением традиционного или микроволнового нагрева. Такие реакции проводят в атмосфере водорода или, в качестве альтернативы, с помощью "гидрирования с переносом водорода" с применением реагента, такого как формиат аммония или триэтилсилан. В альтернативном способе применяют хлорид олова(II) в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как этанол и трифторэтанол, при повышенных значениях температуры, таких как 120°C, с применением традиционного

или микроволнового нагревания. Другие подходы известны из уровня техники, такие как восстановление, опосредованное металлом, представляющим собой железо или цинк. Циклизация *in situ* до соединений (III-f) может происходить самопроизвольно во время стадии восстановления или с добавлением добавки (такой как DIPEA) при температуре окружающей среды. Нитросоединение (VIII-b) можно образовать из соответствующего спирта (V-b). Из уровня техники известны различные условия для данной активации спирта; подходящие способы включают тозилрование с помощью тозилхлорида в DCM при температуре окружающей среды с применением подходящего основания (такого как триэтиламин). Также можно применять различные добавки (такие как DMAP). Введение дополнительной функциональной группы при C3-азоте можно проводить с помощью ряда способов, которые широко известны из уровня техники для получения соединения (III-g).

[00156] Соединение (V-b) можно получить, как описано на схеме 6b.

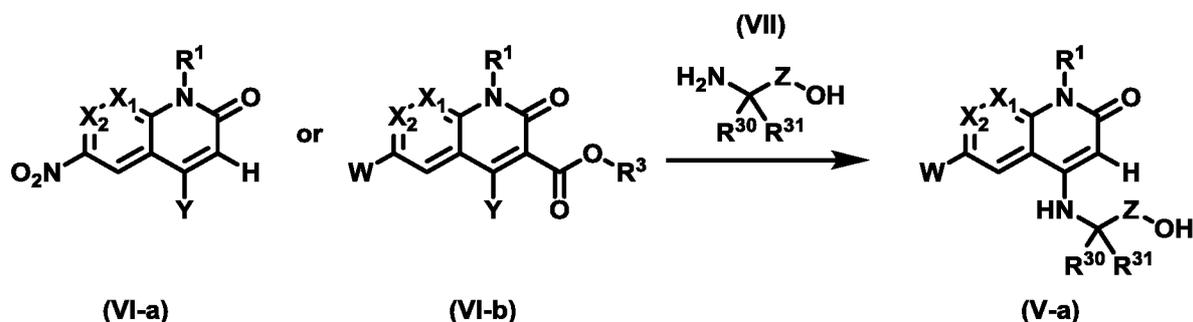
Схема 5



где W определен ранее, Y представляет собой галоген, такой как Br или I, и R^1 , R^{30} , R^{31} , X^1 , X^2 представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее, и Z представляет собой соответствующим образом замещенный линкер, определенный ранее.

[00157] Получение соединения (IV) можно осуществлять посредством галогенирования соединений (V-a). Данную реакцию можно проводить в диапазоне значений температур (таких как 0°C, к. т. или 60°C) в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как DCM, метанол/вода, с подходящим реагентом для галогенирования, таким как *N*-бромсукцинимид или йод. Также можно применять различные добавки, такие как кислоты (например TFA).

[00158] Соединения (V-a) можно получить, как показано на схеме 6a.

Схема 6а

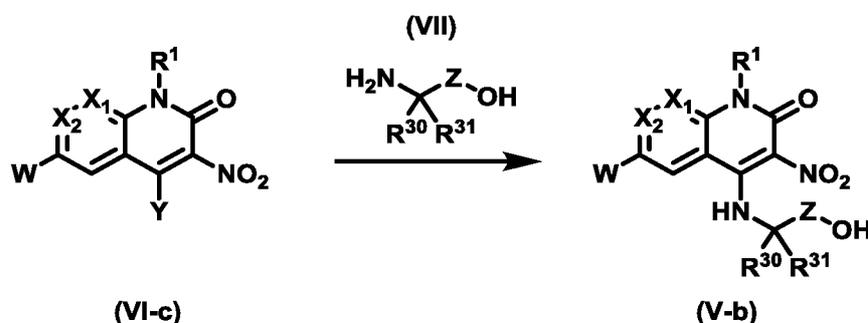
где Y представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTf, R³ представляет собой небольшой алкил, такой как метил или этил, и R¹, R³⁰, R³¹, X₁, X₂ представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее, и Z представляет собой соответствующим образом замещенный линкер, определенный ранее.

[00159] Нитросоединения (V) можно получить посредством проведения реакции аминспиртов (VII) с галогенсодержащим ароматическим соединением или эквивалентом (VI-a). Данную реакцию можно проводить при повышенных значениях температуры (таких как 80–200°C) в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как NMP, NMP/THF, или с применением амина в качестве растворителя. Можно применять различные добавки, такие как основания (например, DIPEA, триэтиламин) и нуклеофильные катализаторы (например DMAP). Для менее нуклеофильных и более стерически затрудненных аминов могут потребоваться альтернативные условия. Например, можно использовать катализируемое металлом аминирование с применением источника металла и лиганда. Условия для данного типа реакции известны из литературных источников и включают применение ацетата палладия и BINAP, как описано в Naik *et al.*, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5419. Реакции, как правило, проводят с применением основания, такого как карбонат цезия, в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как толуол, снова при повышенных значениях температуры. В качестве альтернативы, можно использовать применение содержащего сложноэфирную функциональную группу соединения (VI-b) для способствования перемещения галогена. Перемещение Y с помощью (VII) проводят при повышенной температуре (такой как 90–160°C) в подходящем растворителе, таком как NMP, MeCN или THF, как правило, с применением основания, такого как DIPEA. Удаление сложноэфирной группы можно

осуществлять посредством известных способов, таких как добавление хлорида лития или гидроксида натрия к реакционной смеси и дополнительное нагревание (например при 90–160°C). Для вышеуказанных реакций можно использовать микроволновое или традиционное нагревание.

[00160] Аминоспирты (VII) получали от коммерческих поставщиков или получали с помощью способов, которые известны из уровня техники. Соединения (VI-a) и (VI-b) можно получить, как показано на схеме 10a-b.

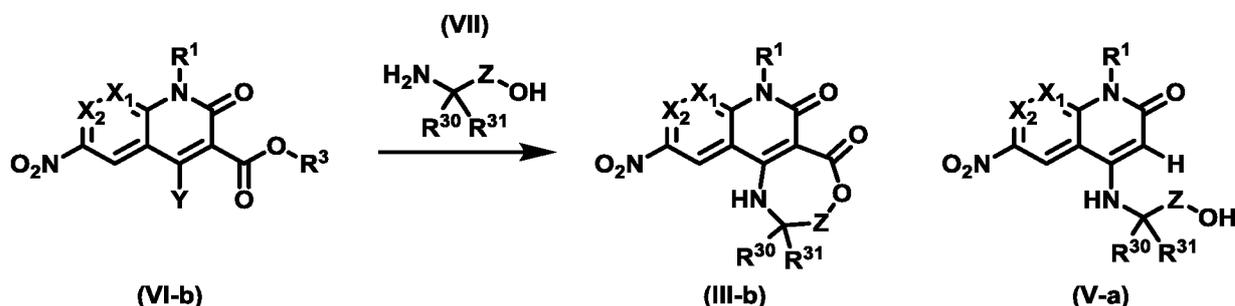
Схема 6b



где W определен ранее, Y представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTf, и R¹, R³⁰, R³¹, X₁, X₂ представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее, и Z представляет собой соответствующим образом замещенный линкер, определенный ранее.

[00161] Соединения (V-b) можно получить посредством проведения реакции аминоспиртов (VII) с галогенсодержащим ароматическим соединением или эквивалентом (VI-c). Данную реакцию можно проводить при повышенных значениях температуры (таких как 140°C) в подходящем растворителе (таком как NMP) с применением подходящего основания (такого как DIPEA). Аминоспирты (VII) получали от коммерческих поставщиков или получали с помощью способов, которые известны из уровня техники. Соединения (VI-c) можно получить, как показано на схеме 10b.

Схема 7a

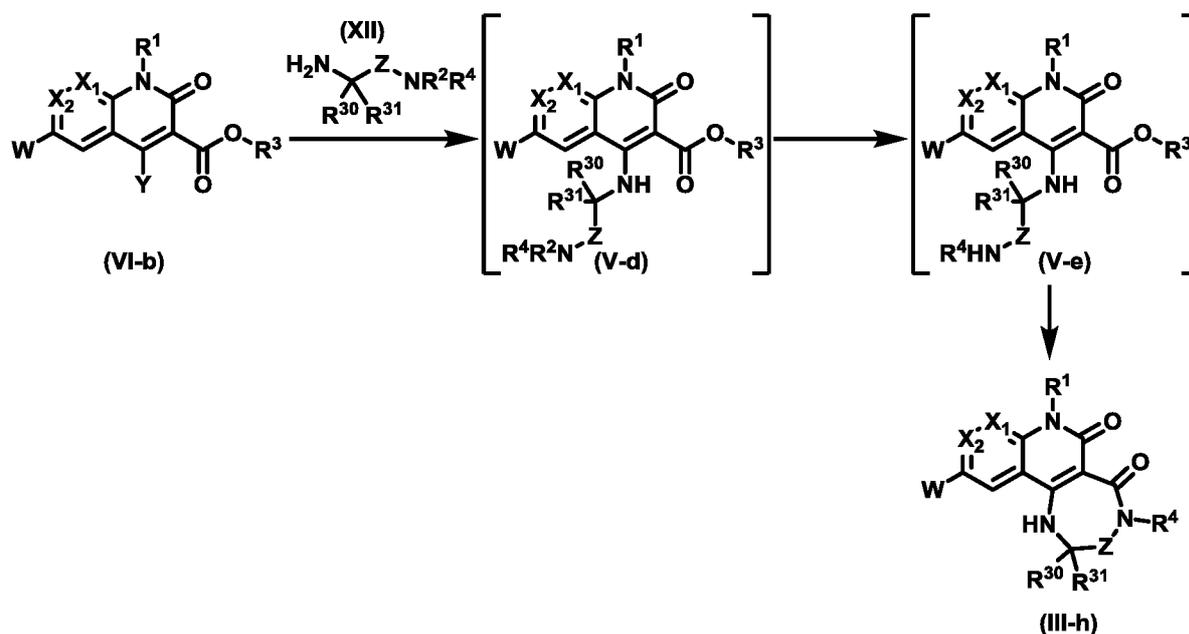


где Y представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTf, R³ представляет собой небольшой алкил, такой как метил или этил, и R¹, R³⁰, R³¹, X₁, X₂ представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее, и Z представляет собой соответствующим образом замещенный линкер, определенный ранее.

[00162] Нитросоединения (III-b) можно получить посредством проведения реакции аминспиртов (VII) с соединением (VI-b). Перемещение Y с помощью (VII) проводят при повышенной температуре (такой как 160°C) в подходящем растворителе, таком как NMP, как правило, с применением основания, такого как DIPEA. Циклизацию до лактона (III-b) можно проводить с помощью добавления к реакционной смеси добавки, такой как хлорид лития, и дополнительного нагревания (например, при 160°C). Для вышеуказанных реакций можно использовать микроволновое или традиционное нагревание. В результате данной процедуры могут образовываться смеси соединений (III-b) и (V-a), которые можно разделить с помощью стандартных способов.

[00163] Аминспирты (VII) получали от коммерческих поставщиков или получали с помощью способов, которые известны из уровня техники. Соединения (VI-b) можно получить, как показано на схеме 10b.

Схема 7b

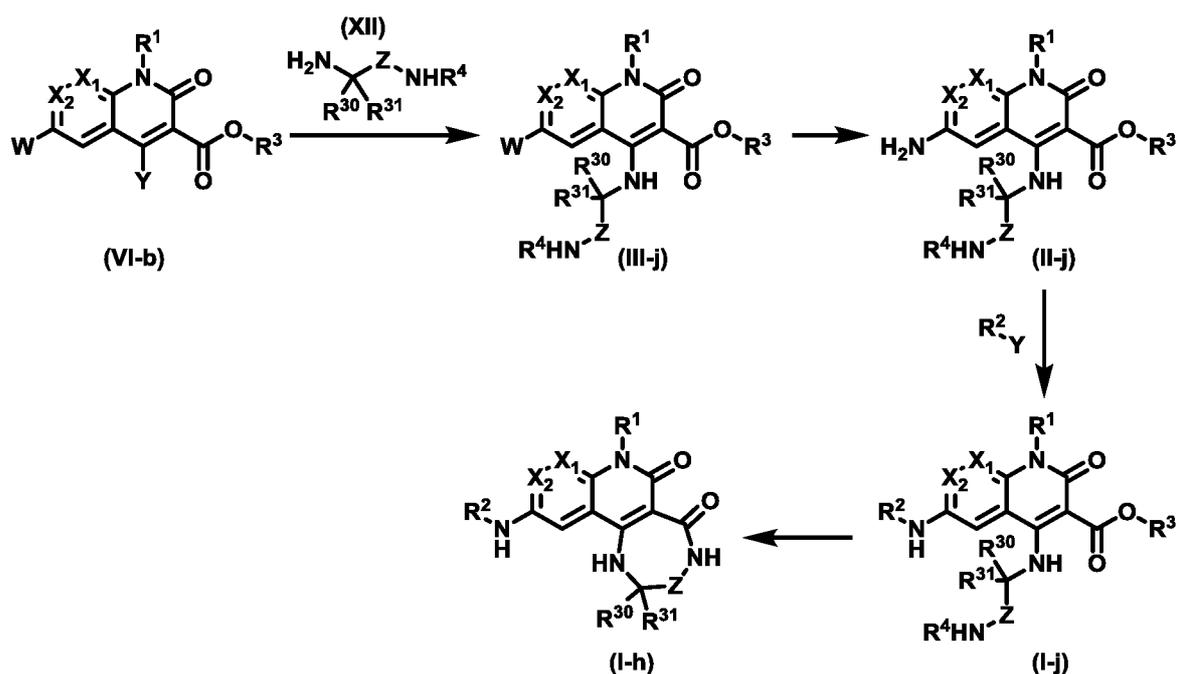


где W определен ранее, Y представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTf, R² представляет собой подходящую защитную группу, такую как Boc, R³ представляет собой небольшой алкил, такой как метил или этил, R⁴ представляет собой H, (1-2C)алкил, циклопропил или (2C)галогеналкил, и R¹, R³⁰, R³¹, X₁, X₂ представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее, и Z представляет собой соответствующим образом замещенный метиленовый линкер, определенный ранее.

[00164] Циклические лактамные соединения (III-h) можно получить в результате одnoreакторной процедуры из соединения (VI-b). Соединения (V-d) можно получить посредством проведения реакций соответствующим образом защищенного диаминa (XII) с галогенсодержащим ароматическим соединением (или эквивалентом), содержащем сложноэфирную функциональную группу (VI-b). Перемещение Y с помощью диаминa (XII) проводят при повышенной температуре (такой как 100°C) в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, как правило, с применением основания, такого как DIPEA. Удаление защитной группы для аминогруппы *in situ* может быть обеспечено посредством добавления кислоты (такой как HCl в диоксане) при повышенных значениях температуры (таких как 75°C). Затем можно обеспечить циклизацию посредством добавления избытка основания (такого как DIPEA) при повышенных значениях температуры (таких как 75°C).

[0001] Соответствующим образом защищенные диамины (XII) получали от коммерческих поставщиков или получали с помощью способов, которые известны из уровня техники. Соединения (VI-b) можно получить, как показано на схеме 10b.

Схема 7с



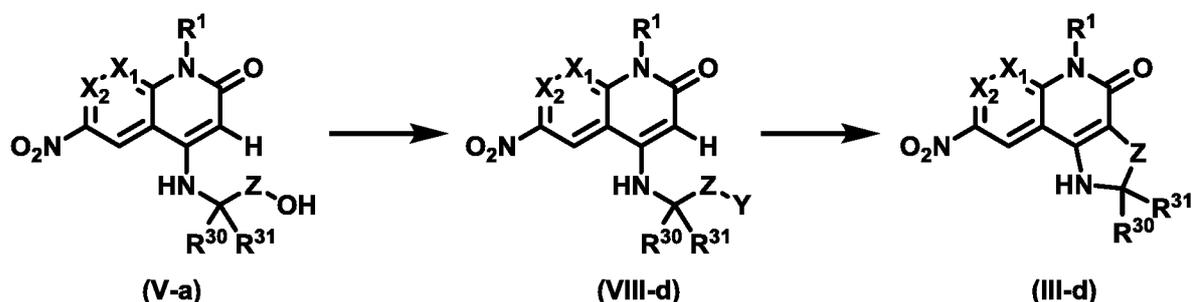
где W определен ранее, Y представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTf, R⁴ представляет собой подходящую защитную группу, такую как Boc, R³ представляет собой небольшой алкил, такой как метил или этил, и R¹, R², R³⁰, R³¹, X₁, X₂ представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее, и Z представляет собой соответствующим образом замещенный метиленовый линкер, определенный ранее.

[00165] Альтернативный путь получения циклических лактамных соединений (I-h) показан на схеме 7с. Соединения (III-j) можно получить посредством проведения реакции соответствующим образом защищенных диаминов (XII) с применением галогенсодержащего ароматического соединения или эквивалента (VI-b). Перемещение Y с помощью диамина (XII) можно проводить при повышенной температуре (такой как 100°C) в подходящем растворителе, таком как THF, как правило, с применением основания, такого как DIPEA. Превращение (III-j) в (II-j) можно проводить с применением

условий, описанных ранее на схеме 2а. Превращение (II-j) в (I-j) можно проводить с применением условий, описанных ранее на схеме 1. Образование циклических лактамных соединений (I-h) может быть обеспечено в результате одnoreакторной процедуры из соединений (I-j). Удаление защитной группы для аминогруппы может быть обеспечено в подходящем растворителе, таком как THF), с добавлением кислоты (такой как HCl в диоксане) при повышенных значениях температуры (таких как 70°C). Затем можно обеспечить циклизацию *in situ* посредством добавления избытка основания (такого как триэтиламин) при повышенных значениях температуры (таких как 70°C).

[00166] Соответствующим образом защищенные диамины (XII) получали от коммерческих поставщиков или получали с помощью способов, которые известны из уровня техники. Соединения (VI-b) можно получить, как показано на схеме 10b.

Схема 8

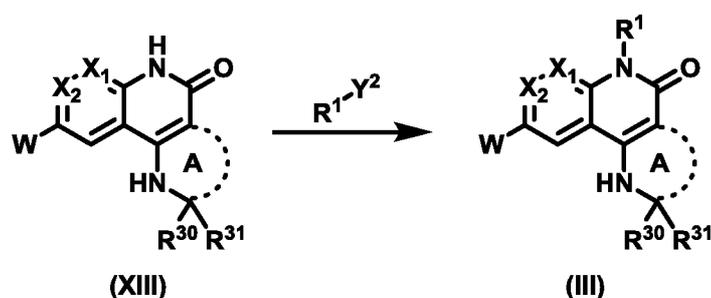


где Y представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTs, и R¹, R³⁰, R³¹, X₁, X₂ представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее, и Z представляет собой соответствующим образом замещенный этиленовый линкер, определенный ранее.

[00167] Соединение (III-d) можно образовать посредством циклизации по положению 3 хинолинона, перемещения уходящей группы Y. Подходящие условия для данного преобразования включают применение повышенных значений температуры (таких как 160°C) в подходящем растворителе (таком как NMP) с добавлением основания (такого как DIPEA). Алкилирующее средство (VIII-d) можно образовать из соответствующего спирта (V-a). Из уровня техники известны различные условия для данной активации спирта; подходящие способы включают тозилрование с помощью тозилхлорида в

пиридине/DCM при температуре окружающей среды. Соединение (V-a) можно получить, как описано на схеме ба.

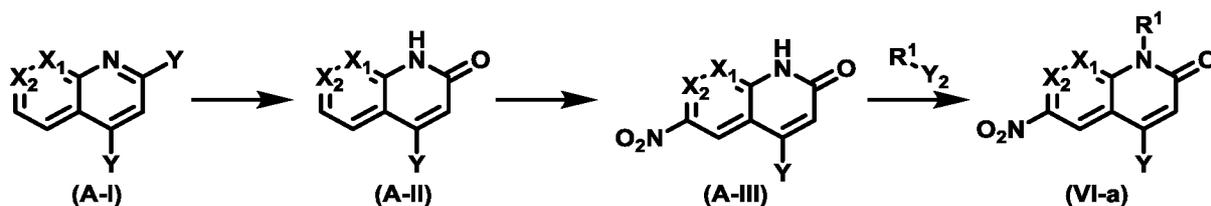
Схема 9



где Y^2 представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTf, W определен ранее, и R^1 , R^{30} , R^{31} , X^1 , X^2 , кольцо A представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее.

[00168] Введение группы R^1 на последних стадиях в соединения (XIII) можно проводить посредством алкилирования с образованием соединений (III). Условия алкилирования широко известны из уровня техники и включают применение алкилгалогенида или эквивалента ($\text{R}^1\text{-Y}^2$, такого как бромметилциклопропан для $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{cPr}$) в подходящем растворителе, таком как DMF, в присутствии основания, такого как гидрид натрия или карбонат цезия, при температуре окружающей среды или повышенной температуре (например 80°C). Алкилирование может происходить в атмосфере кислорода или азота; выбор условий реакции может обеспечивать регуляцию селективности, и такие региоизомеры, как правило, можно разделить с применением известных способов. Соединение (XIII) можно получить, как описано на схемах 4a–с и 7a–b, где $\text{R}^1 = \text{H}$. Может применяться дополнительное преобразование соединений (III) с помощью известных способов для модификации R^1 .

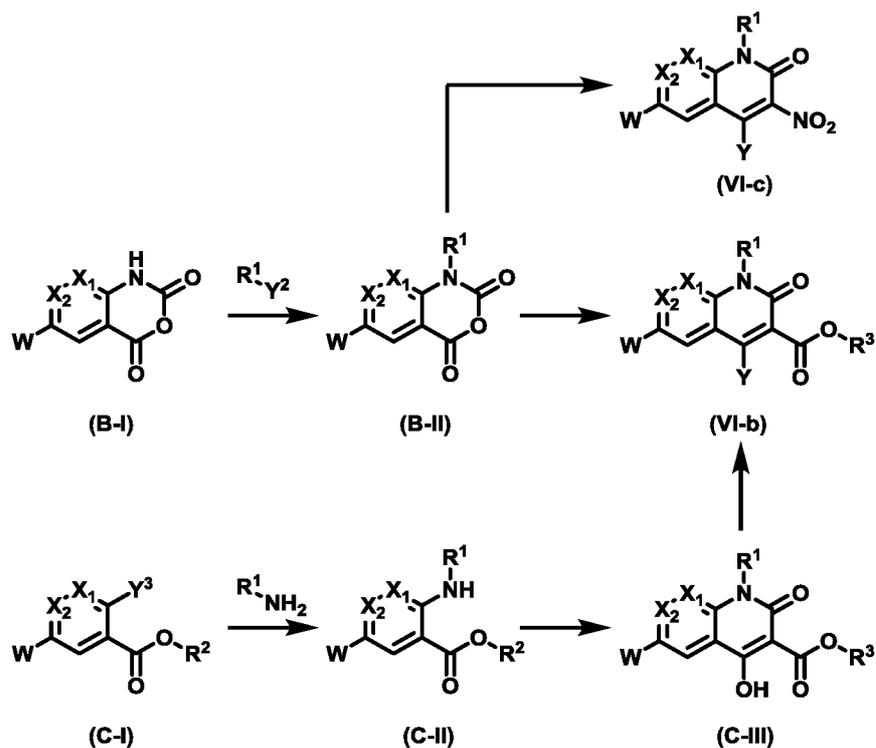
Схема 10a



где Y представляет собой атомы галогенов, таких как Cl, и R^1 , X_1 , X_2 представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее.

[00169] Введение группы R^1 в соединения (A-III) можно проводить посредством алкилирования с образованием соединений (VI-a). Условия алкилирования широко известны из уровня техники и включают применение алкилгалогенида или эквивалента (R^1-Y^2 , такого как йодметан для $R^1 = Me$) в подходящем растворителе, таком как DMF, в присутствии основания, такого как гидрид натрия или карбоната цезия, при температуре окружающей среды или повышенной температуре (например $80^\circ C$). Алкилирование может происходить в атмосфере кислорода или азота; выбор условий реакции может обеспечивать регуляцию селективности, и такие региоизомеры, как правило, можно разделить с применением известных способов. Соединения (A-III) коммерчески доступны или могут быть получены с помощью известных способов, таких как нитрование соединений (A-II) с применением условий, включающих условия, показанные в van Oeveren *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1527. Соединения (A-II) коммерчески доступны или могут быть получены с помощью известных способов, таких как гидролиз дигалогенсодержащих производных (A-I) с применением условий, включающих условия, показанные в Naik *et al.*, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5419.

Схема 10b



где W определен ранее, Y и Y^3 независимо выбраны из атомов галогенов, таких как F, Cl, Br, I, или подходящей альтернативы, такой как OTf или OTs, Y^2 независимо выбран из

атомов галогенов, таких как Cl, Br, I, или подходящей альтернативы, такой как OTf или OTs, R² и R³ представляют собой небольшой алкил, такой как метил или этил, и R¹, X₁, X₂ представляют собой подходящие группы, выбранные из групп, определенных ранее.

[00170] Введение группы R¹ в соединения (B-I) можно проводить путем алкилирования с образованием соединений (B-II). Условия алкилирования широко известны из уровня техники и включают применение алкилгалогенида или эквивалента (R¹-Y², такого как йодметан для R¹ = Me) в подходящем растворителе, таком как DMF, в присутствии основания, такого как гидрид натрия или карбоната цезия, при температуре окружающей среды или повышенной температуре (например 80°C). Алкилирование может происходить в атмосфере кислорода или азота; выбор условий реакции может обеспечивать регуляцию селективности, и такие региоизомеры, как правило, можно разделить с применением известных способов. Соединения (VI-b) и (VI-c) можно получать с помощью многостадийного способа, начиная с соединения (B-II), аналогичного способу, описанному в литературных источниках (Coppola *et al.*, *Synthesis* **1981**, 391; Stadlbauer *et al.*, *J. Het. Chem.* **1998**, 35, 627; Tomassoli *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1; Ohashi *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 5496; Tomassoli *et al.*, *Monatsh. Chem.* **2016**, 147, 1069; Gaeta *et al.*, WO 02/094203).

[00171] В качестве альтернативы, введение группы в R¹ в соединения (C-I) можно проводить с перемещением группы Y³ с помощью замещенного амина. Условия S_NAr широко известны из уровня техники и включают применение замещенного амина (R¹-NH₂, такого как метиламин для R¹ = Me) в подходящем растворителе, таком как THF, при температуре окружающей среды или повышенной температуре (например 40°C). Соединения (C-III) можно образовать посредством одnoreакторного образования амидной связи/циклизации соединений (C-II). Подходящие условия для данного преобразования включают применение повышенных значений температуры (таких как 60°C) в подходящем растворителе (таком как DCM) с добавлением основания (такого как триэтиламин) и подходящего ацилирующего реагента (например этил-3-хлор-3-оксопропаноата). Соединения (C-III) можно превращать в соответствующий галогенид (VI-b) с применением условий, которые широко известны из уровня техники, и включают применение POCl₃ при повышенной температуре (например 80°C).

Биологическая активность

[00172] Биологические анализы, описанные в разделе Примеры в данном документе, можно применять для измерения фармакологических эффектов соединений по настоящему изобретению.

[00173] Хотя фармакологические свойства соединений формулы I изменяются при структурном изменении, как ожидалось, установлено, что соединения по настоящему изобретению являются активными в HTRF-анализах *in vitro*, клеточном NanoBRET-анализе и в некоторых случаях также в анализе разрушения SUDHL4, описанных в разделе Примеры.

[00174] В целом, как проиллюстрировано с помощью данных для соединений примеров в таблице 1, соединения по настоящему изобретению демонстрирует IC₅₀, составляющую 2,5 мкМ или меньше, которая соответствует pIC₅₀, соответствующему 5,6 или больше, в HTRF-анализе, описанном в разделе Примеры. Предпочтительные соединения по настоящему изобретению демонстрируют IC₅₀, составляющую 500 нМ или меньше, которая соответствует pIC₅₀, составляющему 6,3 или больше, или IC₅₀, составляющую 250 нМ или меньше, которая соответствует pIC₅₀, составляющему 6,6 или больше. Более предпочтительные соединения по настоящему изобретению демонстрируют значение IC₅₀ 100 нМ или меньше, которое соответствует значению pIC₅₀ 7,0 или больше. Наиболее предпочтительные соединения по настоящему изобретению демонстрируют IC₅₀, составляющую 10 нМ или меньше, которая соответствует pIC₅₀, составляющему 8,0 или больше.

[00175] В клеточном NanoBRET-анализе, описанном в данном документе в разделе Примеры, как проиллюстрировано с помощью данных для соединений примеров в таблице 2, соединения формулы I, как правило, демонстрируют pIC₅₀, составляющий 5,0 или больше (предпочтительно 6,0 или больше). Наиболее предпочтительные соединения по настоящему изобретению демонстрируют pIC₅₀, составляющий 7,0 или больше.

[00176] В анализе разрушения SUDHL4, описанного в данном документе в разделе Примеры, как проиллюстрировано с помощью данных для соединений примеров в таблице 3, соединения формулы I также могут демонстрировать pDC₅₀, составляющий 6,0 или больше (предпочтительно 6,5 или больше).

[00177] Для примеров были получены следующие данные.

Таблица 1

Пример	Полученное с помощью	Пример	Полученное с помощью
1a	6,89	8g	6,55
1b	5,97	8h	6,47
1c	6,32	8i	6,23
1d	7,41	8j	6,65
1e	6,07	8k	6,38
1f	6,24	8l	6,36
1g	6,30	8m	6,28
1h	5,99	8n	6,19
1i	5,97	8o	6,43
1j	6,67	8p	6,56
1k	5,91	8q	6,32
1l	6,22	9a	5,66
1m	6,20	9b	6,57
1n	5,70	10a	5,84
1o	6,14	11a	8,81
1p	5,67	11b	8,16
1q	8,35	11c	8,93
1r	6,51	12a	8,82
1s	7,83	12b	7,80
1t	6,00	12c	8,01
1u	8,15	12d	7,74
1v	8,58	12e	6,93
2a	7,26	12f	7,96
2b	8,05	12g	7,54
3a	6,88	12h	7,93
3b	7,32	12i	7,81
4a	6,21	12j	7,78
4b	6,70	12k	7,04
4c	6,85	12l	6,99
4d	7,99	12m	6,84
5a	7,03	12n	7,94
5b	6,09	12o	7,74
5c	6,43	12p	8,34
5d	6,83	12q	8,65
5e	6,18	12r	8,49
5f	6,07	12s	8,47
5g	6,88	12t	8,46
5h	7,01	12u	8,58
5i	6,70	12v	8,86
5j	5,79	12w	8,73

5k	7,22	12x	8,20
5l	7,49	12y	7,73
5m	6,93	12z	7,52
5n	7,97	13a	8,68
5o	7,64	13b	8,59
5p	6,24	13c	8,75
5q	7,63	13d	8,70
5r	7,41	13e	8,60
5s	7,13	13f	8,66
5t	6,61	13g	8,50
5u	8,08	13h	8,43
6a	7,01	13i	8,45
6b	6,78	13j	8,60
6c	6,71	14a	6,74
6d	6,67	14b	6,98
7a	6,72	15a	8,12
8a	6,97	15b	7,51
8b	6,85	15c	7,55
8c	6,80	16a	7,17
8d	6,78	17a	7,15
8e	6,69	18a	6,58
8f	6,67		

Таблица 2

Пример	Полученное с помощью	Пример	Полученное с помощью
1a	5,62	5r	7,36
1b	5,26	5s	6,63
1c	5,06	5u	7,54
1d	6,69	7a	4,72
1f	5,29	8a	5,02
1g	5,60	8b	5,66
1h	5,32	8c	4,75
1j	5,57	8f	5,16
1q	7,52	8g	4,87
1r	5,99	8m	4,50
1s	7,20	8o	5,03
1u	5,51	8p	4,59
1v	7,83	9b	5,70
3a	5,32	11a	8,30
3b	6,19	11b	7,49
4a	5,31	11c	8,19
4b	5,48	12a	7,73
4c	6,15	12b	7,22
5a	6,21	12d	7,06
5c	5,33	12f	6,53
5d	5,85	12g	6,11
5e	5,28	12h	6,84
5f	5,21	12i	6,83
5g	5,69	12j	6,63
5h	5,76	12u	7,83
5k	6,95	12v	8,08
5l	6,92	12w	7,96
5n	7,44	12x	6,84
5o	7,05	15a	7,54
5q	7,01		

Таблица 3

Пример	Полученное с помощью
5e	6,22
5f	6,63
5i	6,79
5m	6,84
5p	6,87
5t	6,54
8c	6,78
8g	6,50
12c	7,83

Фармацевтические композиции

[00178] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению, определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[00179] Композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоек), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения посредством ингаляции (например, в виде тонко измельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения посредством инсуффляции (например, в виде тонко измельченного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутривенного или внутримышечного введения доз или в виде суппозитория для введения доз ректальным способом).

[00180] Композиции по настоящему изобретению можно получать с помощью традиционных процедур с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, общеизвестных из уровня техники. Таким образом,

композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, одно или несколько из красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

[00181] Эффективное количество соединения по настоящему изобретению для применения в терапии представляет собой количество, достаточное для лечения или предупреждения пролиферативного состояния, упомянутого в данном документе, замедления его развития и/или подавления симптомов, связанных с состоянием.

[00182] Количество активного ингредиента, которое объединяют с одним или несколькими вспомогательными веществами для получения единичной лекарственной формы, необходимо будет изменять в зависимости от индивидуума, лечение которого осуществляют, и конкретного пути введения. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, как правило, будет содержать, например, от 0,5 мг до 0,5 г активного вещества (в более подходящем случае от 0,5 до 100 мг, например, от 1 до 30 мг), смешанного с подходящим и допустимым количеством вспомогательных веществ, которое может изменяться от приблизительно 5 до приблизительно 98 процентов по весу всей композиции.

[00183] Величина дозы соединения формулы I для терапевтических или профилактических целей, разумеется, будет изменяться в зависимости от природы и тяжести состояний, возраста и пола животного или пациента и пути введения в соответствии с общеизвестными основами медицины.

[00184] При применении соединения по настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей его, как правило, будут вводить таким образом, чтобы обеспечивать суточную дозу в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 75 мг/кг веса тела, обеспечиваемую в случае необходимости в виде разделенных доз. В общем случае более низкие дозы будут вводить при использовании парентерального пути. Таким образом, например, для внутривенного или внутривентриального введения, как правило, будут применять дозу в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 30 мг/кг веса тела. Аналогично, для введения путем ингаляции будут применять дозу в диапазоне, например, от 0,05 мг/кг до 25 мг/кг веса тела. Пероральное введение также может быть подходящим, в частности, при применении в виде таблетки. Как правило, стандартные лекарственные формы будут содержать от приблизительно 0,5 мг до 0,5 г соединения по настоящему изобретению.

Варианты применения и нанесения в терапевтических целях

[00185] В настоящем изобретении предусмотрены соединения, которые выполняют функцию ингибиторов активности BCL6.

[00186] Следовательно, в настоящем изобретении предусмотрен способ подавления активности BCL6 *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ предусматривает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе.

[00187] В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, в которое вовлечена активность BCL6, у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ предусматривает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

[00188] В настоящем изобретении предусмотрен способ подавления пролиферации клеток *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ предусматривает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе.

[00189] В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения пролиферативного нарушения у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ предусматривает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

[00190] В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ предусматривает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

[00191] В настоящем изобретении предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенные в

данном документе, для применения в терапии.

[00192] В настоящем изобретении предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в лечении пролиферативного состояния.

[00193] В настоящем изобретении предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в лечении рака. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак у человека.

[00194] В настоящем изобретении предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в подавлении активности BCL6 (т. е. в подавлении транскрипционной репрессии BCL6 и/или связывания корепрессора).

[00195] Было обнаружено, что некоторые соединения по настоящему изобретению связываются с BCL6 и инициируют разрушение BCL6. Таким образом, в настоящем изобретении также предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в разрушении BCL6.

[00196] В настоящем изобретении предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в лечении заболевания или нарушения, в которые вовлечена активность BCL6.

[00197] В настоящем изобретении предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения пролиферативного состояния.

[00198] В настоящем изобретении предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака. Соответственно, лекарственный препарат предназначен для применения в лечении видов рака человека.

[00199] В настоящем изобретении предусмотрено применение соединения или его

фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для подавления активности BCL6 (т. е. в подавлении транскрипционной репрессии BCL6 и/или связывания корепрессора).

[00200] В настоящем изобретении предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для разрушения BCL6.

[00201] В настоящем изобретении предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, в которые вовлечена активность BCL6.

[00202] Термины "пролиферативное нарушение" и "пролиферативное состояние" используют взаимозаменяемо в данном документе, и они относятся к нежелательной или неконтролируемой клеточной пролиферации избыточных или атипичных клеток, которая является нежелательной, такой как неопластический или гиперпластический рост либо *in vitro*, либо *in vivo*. Примеры пролиферативных состояний включают без ограничения предраковую или злокачественную клеточную пролиферацию, в том числе без ограничения злокачественные новообразования и опухоли, виды рака (в том числе рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)) и виды плоскоклеточной карциномы (SCC) (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника), виды лейкоза (в том числе острый лимфобластный лейкоз (ALL) и хронический миелоидный лейкоз (CML)), виды лимфомы (в том числе острый лимфобластный лейкоз (ALL) и хронический миелоидный лейкоз (CML)), псориаз, заболевания костей, фибропролиферативные нарушения (например, соединительных тканей) и атеросклероз. Можно обрабатывать клетки любого типа, в том числе без ограничения клетки лимфатической системы, крови, легкого, толстой кишки, молочной железы, яичника, предстательной железы, печени, поджелудочной железы, головного мозга и кожи.

[00203] Противораковый эффект может возникать вследствие одного или нескольких механизмов, включая без ограничения регуляцию пролиферации клеток, подавление ангиогенеза (образования новых кровеносных сосудов), подавление метастазирования (распространения опухоли от места ее происхождения), подавление инвазии (распространения опухолевых клеток в соседние нормальные структуры), стимулирование

апоптоза (запрограммированной гибели клеток).

[00204] Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, представляющие собой ингибитор BCL6, обладают потенциальными видами терапевтического применения в ряде болезненных состояний, опосредованных BCL6. Экспрессия BCL6 была связана с различными видами лимфомы (Wagner et al., British J Haematology, 2010, 152, 3-12). BCL6 вовлечен в хромосомные транслокации при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (DLBCL), и сообщается, что ингибиторы BCL6 уничтожают клетки DLBCL (Cerchiatti et al., Cancer Cell, 2010, 17, 400-411), клетки первичной низкодифференцированной фолликулярной лимфомы (Cardenas et al., Clin Cancer Res, 2017, 23(4), 885-893) и клетки лимфомы Беркитта (Polo et al., Nat Med, 2004, 10, 1329-1335). BCL6 необходим для образования фолликулярных хелперных Т-клеток (Hatzl et al., J Exp Med, 2015, 212(4), 539-553), что повышает вероятность того, что ингибиторы BCL6 могут применяться для лечения ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (AITL), при которой сильно экспрессируется BCL6 (Cortes & Palomero, Curr Opin Hematol, 2016, 23, 434-443).

[00205] BCL6 также вовлечен в клетки лейкоза, которые приобрели устойчивость к ингибиторам тирозинкиназы (TKI). TKI, как правило, не способны уничтожить клетки, вызывающие лейкоз, что часто может вызывать рецидив лейкоза после начальной стадии лечения. BCL6 был идентифицирован как важный компонент пути лекарственной устойчивости TKI как в случае Ph⁺ острого лимфобластного лейкоза (ALL) (Duy et al., Nature, 2011, 473, 384-388), так и в случае Ph⁺ хронического миелоидного лейкоза (CML) (Hurtz et al., J Exp Med, 2011, 208(11), 2163-2174). Следовательно, ингибиторы BCL6 могут применяться для лечения ALL и CML в комбинации с TKI.

[00206] Кроме того, солидные опухоли, отличные от гемобластоза, можно лечить с помощью ингибитора BCL6. BCL6 амплифицируется в примерно 50% опухолей рака молочной железы и экспрессируется во многих клеточных линиях рака молочной железы, в том числе в клеточных линиях тройного отрицательного рака молочной железы (Walker et al., Oncogene, 2015, 34, 1073-1082). BCL6 также важен для выживания и пролиферации клеток немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), в основном из-за репрессии генов, участвующих в репарации повреждений ДНК (Marullo et al., Proc 107th Annual Meeting AACR, 2016, Abstract nr 1271 и Deb et al., Cancer Res., 2017, Apr. 4, doi: 10.1158/0008-

5472.CAN-15-3052). Амплификация BCL6 также может быть распространенной в видах плоскоклеточной карциномы (SCC) (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника). Кроме того, недавно сообщалось, что ингибирование BCL6 является подходящей терапевтической мишенью для глиомы и глиобластомы (Xu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2017, 114(15), 3981-3986).

[00207] В соответствии с дополнительным аспектом описания предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении видов гемобластоза, таких как виды лимфомы (в том числе диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы Беркитта (BL) и ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (AITL)), видов лейкоза (в том числе острого лимфобластного лейкоза (ALL) и хронического миелоидного лейкоза (CML)), и множественной миеломы, и солидных опухолей (в том числе глиомы, рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), и видов плоскоклеточной карциномы (SCC) (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника)).

[00208] В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении видов лимфомы, в том числе DLBCL, FL, BL и AITL.

[00209] В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении DLBCL и FL.

[00210] В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении видов лейкоза, в том числе ALL и CML.

[00211] В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении солидных опухолей, в том числе глиомы, рака молочной железы, NSCLC и SCC.

[00212] В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрен способ лечения видов гемобластоза, таких как виды лимфомы (в том числе DLBCL, FL, BL и AITL), виды лейкоза (в том числе ALL и CML), и множественная миелома, и солидных опухолей (в том числе глиомы, рака молочной железы, NSCLC и SCC (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника)), у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

[00213] В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрен способ лечения видов лимфомы, в том числе DLBCL, FL, BL и AITL, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

[00214] В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрен способ лечения DLBCL и FL у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

[00215] В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрен способ лечения видов лейкоза, в том числе ALL и CML, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

[00216] В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрен способ лечения солидных опухолей (в том числе глиомы, рака молочной железы, NSCLC и SCC (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника)) у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

[00217] В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении видов гемобластоза, таких как виды лимфомы (в том числе DLBCL, FL, BL и AITL), виды лейкоза (в том числе ALL и CML) и множественная миелома, и солидных опухолей (в том числе глиомы, рака молочной железы, NSCLC и SCC (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника)).

[00218] В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении видов лимфомы, в том числе DLBCL, FL, BL и AITL.

[00219] В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении DLBCL и FL.

[00220] В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении видов лейкоза, в том числе ALL и CML.

[00221] В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении солидных опухолей (в том числе глиомы, рака молочной железы, NSCLC и SCC (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника)).

Пути введения

[00222] Соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, можно вводить субъекту посредством любого

подходящего пути введения либо системно, либо периферически, либо местно (т. е. в месте желаемого действия).

[00223] Пути введения включают без ограничения пероральный (например, прием внутрь); буккальный; подъязычный; трансдермальный (в том числе, например, с помощью пластыря, лейкопластыря и т. д.); чресслизистый (в том числе, например, с помощью пластыря, лейкопластыря и т. д.); интраназальный (например, с помощью назального спрея); глазной (например, с помощью глазных капель); легочный (например, с помощью ингаляционной или инсуффляционной терапии с применением, например, аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный (например, с помощью вагинального суппозитория); парентеральный, например, путем инъекции, в том числе подкожной, интрадермальной, внутримышечной, внутривенной, внутриартериальной, внутрисердечной, интратекальной, интраспинальной, интракапсулярной, подкапсулярной, интраорбитальной, внутрибрюшинной, внутритрахеальной, внутрикожной, внутрисуставной, субарахноидальной и интрастеральной; путем имплантации депо или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

Комбинированные виды терапии

[00224] Антипролиферативное лечение, определенное выше в данном документе, может применяться в качестве монотерапии или может включать, в дополнение к соединению по настоящему изобретению, традиционные оперативное вмешательство, или лучевую терапию, или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать применение одной или нескольких из следующих категорий противоопухолевых средств:

(i) другие антипролиферативные/antineoplastические лекарственные средства и их комбинации, применяемые в лекарственной терапии злокачественных опухолей, такие как алкилирующие средства (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоламид и нитрозомочевины); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозина арабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин);

антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, и таксоиды, такие как таксол и таксотер, и ингибиторы polo-подобной киназы); а также ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподифиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан и камптотецин);

(ii) цитостатические средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерона ацетат), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бусерелин), стероидные гормоны, в том числе прогестогены (например, мегестрола ацетат) и кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизон и преднизолон), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, ворозол и эксеместан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид;

(iii) противоинвазивные средства [например, ингибиторы семейства c-Src киназ, такие как 4-(6-хлор-2,3-метилendioксианилино)-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-5-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин (AZD0530; международная заявка на патент WO 01/94341), *N*-(2-хлор-6-метилфенил)-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-иламино}тиазол-5-карбоксамид (дазатиниб, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6658-6661) и босутиниб (SKI-606), и ингибиторы металлопротеиназ, такие как маримастат, ингибиторы, воздействующие на функцию рецептора урокиназного активатора плазминогена, или антитела к гепараназе];

(iv) ингибиторы, воздействующие на функцию фактора роста: например, такие ингибиторы включают антитела к фактору роста и антитела к рецептору фактора роста (например, антитело к erbB2, представляющее собой трастузумаб [Herceptin™], антитело к EGFR, представляющее собой панитумумаб, антитело к erbB1, представляющее собой цетуксимаб [эрбитукс, C225], и любые антитела к фактору роста или рецептору фактора роста, раскрытые Stern *et al.* (Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); такие ингибиторы также включают ингибиторы тирозинкиназы, например ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназ семейства EGFR, такие как *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, ZD1839), *N*-(3-этинилфенил)-6,7-

бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)-хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб); ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов; ингибиторы семейства инсулинового фактора роста; ингибиторы семейства тромбоцитарного фактора роста, такие как иматиниб и/или нилотиниб (AMN107); ингибиторы серин/треонин киназ (например, ингибиторы передачи сигнала Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например сорафениб (BAY 43-9006), типифарниб (R115777) и лонафарниб (SCH66336)), ингибиторы передачи сигнала в клетке посредством MEK- и/или АКТ-киназ, ингибиторы c-kit, ингибиторы abl-киназы, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы Plt3-киназы, ингибиторы CSF-1R-киназы, ингибиторы киназы рецептора IGF (инсулиноподобного фактора роста); ингибиторы аврора-киназы (например, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 и AX39459) и ингибиторы циклин-зависимой киназы, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4;

(v) антиангиогенные средства, такие как антиангиогенные средства, которые ингибируют эффекты фактора роста эндотелия сосудов, [например, антитело к фактору роста эндотелия сосудов, представляющее собой бевацизумаб (Avastin™), и, например, ингибитор тирозинкиназы VEGF-рецептора, такой как вандетаниб (ZD6474), ваталаниб (PTK787), сунитиниб (SU11248), акситиниб (AG-013736), пазопаниб (GW 786034) и 4-(4-фтор-2-метилиндолил-5-илокси)-6-метокси-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)хиназолин (AZD2171; пример 240 в WO 00/47212), соединения, такие как соединения, раскрытые в международных заявках на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354, и соединения, которые действуют путем других механизмов (например, линомид, ингибиторы функции интегрин $\alpha\beta 3$ и ангиостатин)];

(vi) средства, повреждающие сосуды, такие как комбретастатин А4, и соединения, раскрытые в международных заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669,

(vii) WO 01/92224, WO 02/04434 и WO 02/08213;

(viii) антагонист рецептора эндотелина, например зиботентан (ZD4054) или атрасентан;

(ix) средства для антисмысловой терапии, например средства для антисмысловой терапии, которые направлены на мишени, перечисленные выше, такие как ISIS 2503, антисмысловой олигонуклеотид к *gas*;

(x) подходы с применением генной терапии, в том числе, например, подходы с использованием замены абберантных генов, таких как абберантный p53 или абберантный BRCA1 или BRCA2, подходы, основанные на GDEPT (направленная на гены ферментно-опосредованная пролекарственная терапия), такие как подходы с применением цитозиндезаминазы, тимидинкиназы или фермента, представляющего собой бактериальную нитроредуктазу, и подходы, направленные на улучшение переносимости пациентом химиотерапии или лучевой терапии, такие как терапия, направленная на гены, обуславливающие резистентность к нескольким лекарственным средствам; и

(xi) подходы, связанные с иммунотерапией, включающие, например, *ex-vivo* и *in-vivo* подходы к повышению иммуногенности опухолевых клеток пациента, такие как трансфекция последовательностями цитокинов, таких как интерлейкин-2, интерлейкин-4 или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, подходы, направленные на снижение Т-клеточной энергии, подходы с применением трансфицированных иммунных клеток, таких как дендритные клетки, трансфицированные последовательностями цитокинов, подходы с применением опухолевых клеточных линий, трансфицированных последовательностями цитокинов, и подходы с применением антиидиотипических антител.

[00225] В конкретном варианте осуществления антипролиферативное лечение, определенное выше в данном документе, может включать, в дополнение к соединению по настоящему изобретению, традиционные хирургическое вмешательство, или лучевую терапию, или химиотерапию, где химиотерапия может включать одно или несколько противоопухолевых средств, выбранных из прокарбазина, кармустина, ломустина, иринотекана, темозоломида, цисплатина, карбоплатина, метотрексата, этопозиды, циклофосфамида, ифосфамида и винкристина.

[00226] В другом конкретном варианте осуществления антипролиферативное лечение, определенное выше в данном документе, может включать, в дополнение к соединению по настоящему изобретению, традиционные хирургическое вмешательство, или лучевую терапию, или химиотерапию, где химиотерапия может включать одно или несколько

химиотерапевтических средств, выбранных из ингибитора семейства BCL-2 (например, венетоклакс и/или навитоклакс), ингибитора ВТК (например, ибрутиниб, акалабрутиниб, тирабрутиниб (ONO/GS-4059), BGB-3111 или спебрутиниба (CC-292), ингибитора TNF (например, леналидомида) или ингибитора EZH2 (например, таземетостата, CPI-1205, PF-06821497, GSK126, GSK343 или EPZ011989).

[00227] Такое совместное лечение может быть достигнуто путем одновременного, последовательного или раздельного введения доз отдельных компонентов, входящих в лечение. В таких комбинированных продуктах применяют соединения по настоящему изобретению в пределах диапазона доз, описанного выше в данном документе, и другое фармацевтически активное средство в пределах его утвержденного диапазона доз.

[00228] В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения, предусмотрена комбинация для применения в лечении рака (например, рака, включающего солидную опухоль), содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и другое противоопухолевое средство.

[00229] В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения, предусмотрена комбинация для применения в лечении пролиферативного состояния, такого как рак (например, рак, включающий солидную опухоль), содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и какое-либо из противоопухолевых средств, перечисленных выше в данном документе.

[00230] В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения, предусмотрена комбинация для применения в лечении рака, содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и ингибитор тирозинкиназы.

[00231] В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения, предусмотрена комбинация для применения в лечении лейкоза (такого как ALL или CML), содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и ингибитор тирозинкиназы.

[00232] В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения предусмотрена

комбинация для применения в лечении видов лимфомы, содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват и ингибитор EZH2.

[00233] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват для применения в лечении рака в комбинации с другим противораковым средством, необязательно выбранным из средств, перечисленных выше в данном документе.

[00234] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват для применения в лечении рака в комбинации с ингибитором тирозинкиназы, необязательно выбранным из средств, перечисленных выше в данном документе.

[00235] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват для применения в лечении лейкоза (такого как ALL или CML) в комбинации с ингибитором тирозинкиназы, необязательно выбранным из средств, перечисленных выше в данном документе.

[00236] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват для применения в лечении рака в комбинации с ингибитором EZH2, необязательно выбранным из средств, перечисленных выше в данном документе.

[00237] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват для применения в лечении видов лимфомы в комбинации с ингибитором EZH2, необязательно выбранным из средств, перечисленных выше в данном документе.

[00238] В данном документе, где используют термин "комбинация", следует понимать, что это означает одновременное, раздельное или последовательное введение. В одном аспекте настоящего изобретения "комбинация" означает одновременное введение. В другом аспекте настоящего изобретения "комбинация" означает раздельное введение. В дополнительном аспекте настоящего изобретения "комбинация" означает

последовательное введение. Если введение является последовательным или отдельным, то задержка при введении второго компонента не должна быть такой, чтобы терялся положительный эффект комбинации.

[00239] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в комбинации с противоопухолевым средством (необязательно выбранным из средств, перечисленных выше в данном документе), в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

ПРИМЕРЫ

Сокращения

APCI	химическая ионизация при атмосферном давлении
водн.	водный
Ar	аргон
br	широкий (в ЯМР-спектре)
конц.	концентрированный
d	дублет (в ЯМР-спектре)
dba	дибензилиденацетон
DCM	дихлорметан
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
ESI	ионизация электрораспылением
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
FID	спад свободной индукции
ч.	час(часы)
HATU	N-оксид N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметил]-N-метилметанаминий-гексафторфосфата

HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
KP-Sil	Biotage KP-Sil (50 мкм силикагель с зернами неправильной формы)
LCMS	жидкостная хроматография и масс-спектрометрия
MeOH	метанол
MeCN	ацетонитрил
MS	масс-спектрометрия
Ms	мезил (метансульфонил)
m	мультиплет (в ЯМР-спектре)
МГц	мегагерц
мин.	минута(минуты)
мин.	минута(минуты)
мл	миллилитр(минуты)
масса/заряд	соотношение массы и заряда
NMP	N-метилпирролидинон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd/C	палладий на активированном угле
ppm	части на миллион
q	квартет (в ЯМР-спектре)
QToF	квадрупольный времяпролетный микромасс-спектрометр
quin.	квинтет (в ЯМР-спектре)
Rt, RT	время удерживания (в LCMS)
к. т.	комнатная температура
s	синглет (в ЯМР-спектре)
SCX-2	сильный катионный обмен (например, SCX-2 колонки от Isolute®)
sex.	секстет (в ЯМР-спектре)
t	триплет (в ЯМР-спектре)
Tf	трифлат (трифторметансульфонат)
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
T3P	пропилфосфоновый ангидрид
мкл	микролитры

UPLC ультраэффективная жидкостная хроматография
Xantphos 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Способы анализа: LCMS

Способ T2

[00240] Анализ LC/MS и HRMS проводили на системе HPLC серии 1200 от Agilent и детекторе на диодной матрице, соединенном с времяпролетным масс-спектрометром 6210 с двойным многорежимным источником APCI/ESI. Аналитическое разделение проводили при 40°C на колонке для флэш-хроматографии от Merck Chromolith (RP-18e, 25 x 2 мм) с применением расхода 1,5 мл/мин. при 2-минутном градиентном элюировании с обнаружением при 254 нм. Подвижная фаза представляла собой смесь метанола (растворитель А) и воды (растворитель В), при этом оба содержат муравьиную кислоту при 0,1%. Градиентное элюирование было следующим: от 5:95 (А/В) до 100:0 (А/В) в течение 1,25 мин., 100:0 (А/В) в течение 0,5 мин. и затем возвращение обратно к 5:95 (А/В) в течение 0,05 мин., окончательно 5:95 (А/В) в течение 0,2 мин.

Способ T4

[00241] Подобно способу T2, за исключением 30°C, с применением расхода 0,75 мл/мин. при 4-минутном градиентном элюировании следующим образом: от 5:95 (А/В) до 100:0 (А/В) в течение 2,5 мин., 100:0 (А/В) в течение 1 мин. и затем возвращение обратно к 5:95 (А/В) в течение 0,1 мин., окончательно 5:95 (А/В) в течение 0,4 мин.

Способ X2

[00242] Анализ LC/MS и HRMS проводили на системе Acquity UPLC от Waters и детекторе на диодной матрице, соединенном с масс-спектрометром G2 QToF от Waters, который оснащен многорежимным источником ESI/APCI. Аналитическое разделение проводили при 30°C на колонке Phenomenex Kinetex C18 (30 x 2,1 мм, 2,6 мкм, 100А) с применением расхода 0,5 мл/мин. при 2-минутном градиентном элюировании с обнаружением при 254 нм. Подвижная фаза представляла собой смесь метанола (растворитель А) и воды (растворитель В), при этом оба содержат муравьиную кислоту при 0,1%. Градиентное элюирование было следующим: от 10:90 (А/В) до 90:10 (А/В) в течение 1,25 мин., 90:10 (А/В) в течение 0,5 мин. и затем возвращение обратно к 10:90 (А/В) в течение 0,15 мин., окончательно 10:90 (А/В) в течение 0,1 мин.

Способ X4

[00243] Подобно способу X2, за исключением применения расхода 0,3 мл/мин. при 4-минутном градиентном элюировании следующим образом: от 10:90 (А/В) до 90:10 (А/В) в течение 3 мин., 90:10 (А/В) в течение 0,5 мин. и затем возвращение обратно к 10:90 (А/В) в течение 0,3 мин., окончательно 10:90 (А/В) в течение 0,2 мин.

Способы анализа: ЯМР

[00244] ЯМР-данные собирали на спектрометре Bruker Avance 500, который оснащен 5 мм зондом BBO/QNP, или на спектрометре Bruker Avance Neo 600, который оснащен 5 мм криозондом TCI. ^1H и ^{13}C спектры относились к внутреннему дейтерированному растворителю. Все ЯМР-данные получали при температуре 298 К. Все данные получали и обрабатывали с применением Bruker Topspin 2.1 или Bruker Topspin 4.

[00245] Спектры ^1H -ЯМР получали с применением стандартной последовательности импульсов 1D zg30 от Bruker с помощью 16 сканирований. Ширина полосы качания составляла 20,5 ppm, и FID содержал 64k пространственно-временные точки данных.

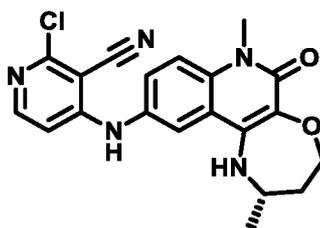
Способы очистки

[00246] Если в тексте не описано иное, очистку с помощью препаративной HPLC проводили на системе Agilent 6120 MS-Prep LC с применением колонки ACE 5 C18-PFP 250 × 21,2 мм (или 30 мм) с применением 15-мин. градиента вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) – например, от 90:10 до 0:100 или от 60:40 до 0:100 – при расходе 20 мл·мин.⁻¹ (или 40 мл·мин.⁻¹ для 30-мм колонки).

[00247] Колоночную флэш-хроматографию проводили с применением предварительно заполненных колонок Biotage SNAP KP-Sil. Хроматографию с обращенной фазой проводили с применением колонок Biotage SNAP Ultra C-18 на 12 г и 30 г в соответствии с указаниями.

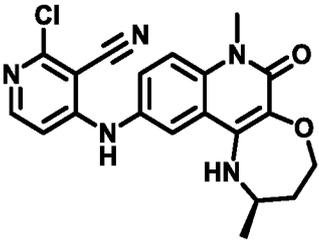
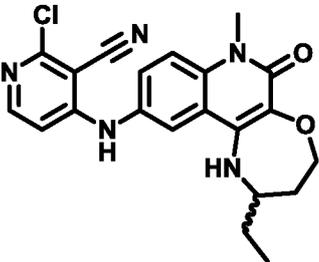
Иллюстративные соединения

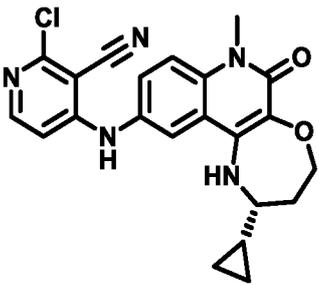
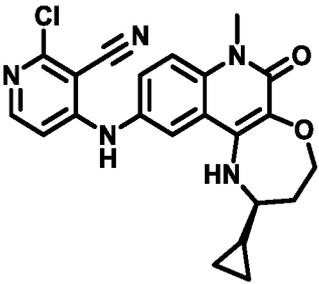
Пример 1а: (*S*)-2-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино-[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)нитроил

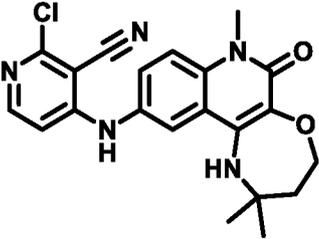
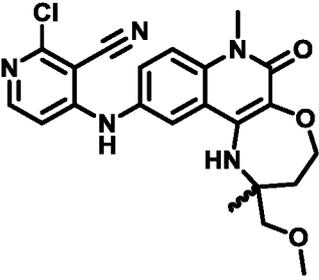
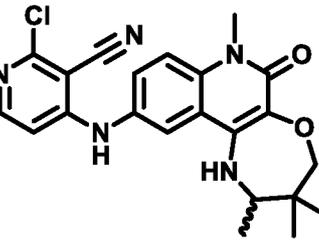


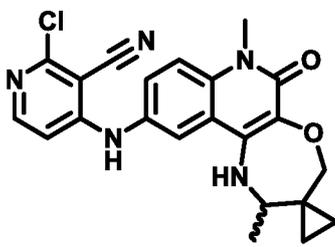
[00248] Во флакон для микроволновой обработки (объемом 0,5-2,0 мл) загружали (*S*)-10-амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он (промежуточное соединение **A1a**, 9 мг, 0,034 ммоль) и 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрил (9 мг, 0,054 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ag , закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ag . Добавляли безводный NMP (0,6 мл) с последующим добавлением триэтиламина (14 мкл, 0,10 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $160^{\circ}C$ с помощью микроволнового облучения в течение 90 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее разбавляли с помощью DMSO (0,8 мл) и непосредственно очищали с применением хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 на 12 г; от 10% до 100% MeOH в H_2O (оба содержащие 0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 53%) в виде грязно-белого твердого вещества. 1H ЯМР (600 МГц, Метанол- d_4) δ 7,98 (d, $J = 6,2$ Гц, 1 H), 7,94 (d, $J = 1,9$ Гц, 1 H), 7,61 (d, $J = 8,9$ Гц, 1 H), 7,50 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Гц, 1 H), 6,69 (d, $J = 6,2$ Гц, 1 H), 4,37–4,30 (m, 1 H), 4,28–4,22 (m, 1 H), 4,07–4,00 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,26–2,19 (m, 1 H), 1,92–1,84 (m, 1 H), 1,38 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,58 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396,1222, Найденное значение: 396,1215.

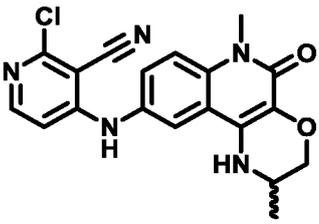
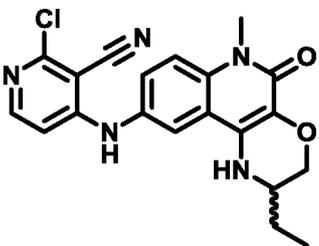
[00249] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **примера 1a**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице. В случае **примера 1c** применяли DIPEA вместо триэтиламина и очистку осуществляли с помощью HPLC. В случае **примера 1t** осуществляли стадию дополнительной очистки с помощью препаративной HPLC. В случае **примера 1u** применяли DIPEA вместо триметиламина и реакционную смесь нагревали при $140^{\circ}C$ с помощью микроволнового облучения в течение 4 ч.

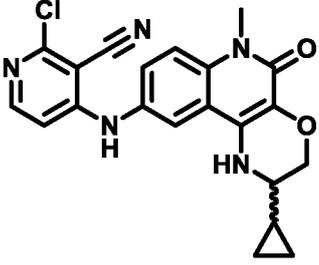
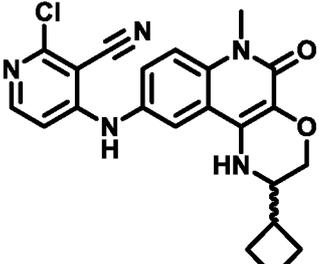
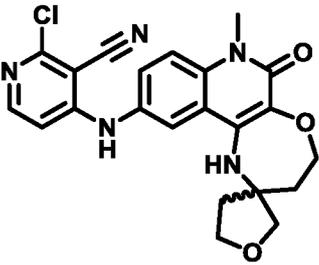
Пример	Данные и примечания	Промежуточное соединение
<p>Пример 1b: (R)-2-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 7,98 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 7,94 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1 H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1 H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,9, 1,9 Гц, 1 H), 6,69 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 4,37–4,30 (m, 1 H), 4,28–4,22 (m, 1 H), 4,07–4,00 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,26–2,19 (m, 1 H), 1,92–1,84 (m, 1 H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,58 минуты; масса/заряд расщ. для C₂₀H₁₉ClN₅O₂⁺ [M+H]⁺: 396,1222, Найденное значение: 396,1213.</p>	<p>Промежуточное соединение А1b: (R)-10-амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>
<p>Пример 1с: 2-хлор-4-((2-этил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 7,99 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 7,96 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,3 Гц, 1 H), 6,73 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 4,46–4,26 (m, 2 H), 3,84–3,77 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,34–2,25 (m, 1 H), 1,93–1,85 (m, 1 H), 1,85–1,80 (m, 1 H), 1,75–1,65 (m, 1 H), 1,04 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,69 минуты; масса/заряд расщ. для C₂₁H₂₁ClN₅O₂⁺ [M+H]⁺: 410,1378, Найденное значение: 410,1372.</p>	<p>Промежуточное соединение А1с: 10-амино-2-этил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>
<p>Пример 1d: (R)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 7,99 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 7,95 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1 H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1 H),</p>	<p>Промежуточное соединение А1d:</p>

<p>оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил</p> 	<p>7,51 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Гц, 1 H), 6,74 (d, $J = 6,2$ Гц, 1 H), 4,41–4,35 (m, 1 H), 4,24–4,19 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,92 (td, $J = 9,4, 3,7$ Гц, 1 H), 2,37–2,29 (m, 1 H), 2,12–2,06 (m, 1 H), 1,24–1,16 (m, 1 H), 0,66–0,57 (m, 2 H), 0,39–0,34 (m, 1 H), 0,32–0,28 (m, 1 H).</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,73 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{22}H_{21}ClN_5O_2^+$ [M+H]⁺: 422,1378, Найденное значение: 422,1360.</p>	<p>(<i>R</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 1e: (<i>S</i>)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 7,99 (d, $J = 6,2$ Гц, 1 H), 7,95 (d, $J = 2,1$ Гц, 1 H), 7,61 (d, $J = 8,9$ Гц, 1 H), 7,51 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Гц, 1 H), 6,74 (d, $J = 6,2$ Гц, 1 H), 4,41–4,35 (m, 1 H), 4,24–4,19 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,92 (td, $J = 9,4, 3,7$ Гц, 1 H), 2,37–2,29 (m, 1 H), 2,12–2,06 (m, 1 H), 1,24–1,16 (m, 1 H), 0,66–0,57 (m, 2 H), 0,39–0,34 (m, 1 H), 0,32–0,28 (m, 1 H).</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,73 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{22}H_{21}ClN_5O_2^+$ [M+H]⁺: 422,1378, Найденное значение: 422,1369.</p>	<p>Промежуточное соединение А1e: (<i>S</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 1f: 2-хлор-4-((2,2,7-триметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 7,98 (d, $J = 6,3$ Гц, 1 H), 7,95 (d, $J = 2,3$ Гц, 1 H), 7,62 (d, $J = 8,9$ Гц, 1 H), 7,52 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Гц, 1 H), 6,70 (d,</p>	<p>Промежуточное соединение А2a: 10-амино-2,2,7-триметил-</p>

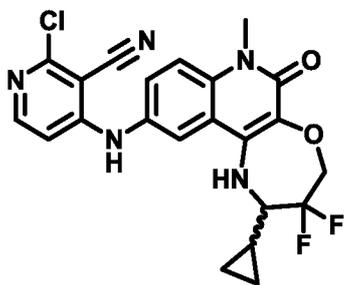
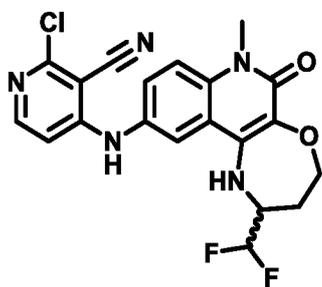
<p>c]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил</p> 	<p>$J = 6,3$ Гц, 1 H), 4,25 (t, $J = 6,0$ Гц, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,02 (t, $J = 6,0$ Гц, 2 H), 1,45 (s, 6 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,64 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{21}H_{21}ClN_5O_2^+$ [M+H]⁺: 410,1378, Найденное значение: 410,1370.</p>	<p>1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 1g: 2-хлор-4-((2-(метоксиметил)-2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 7,99 (d, $J = 6,3$ Гц, 1 H), 7,82 (d, $J = 2,3$ Гц, 1 H), 7,63 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 7,53 (dd, $J = 9,0, 2,3$ Гц, 1 H), 6,75 (d, $J = 6,3$ Гц, 1 H), 4,30–4,21 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,48 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 3,46 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 2,10–2,04 (m, 1 H), 1,95–1,90 (m, 1 H), 1,42 (s, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,65 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{22}H_{23}ClN_5O_3^+$ [M+H]⁺: 440,1484, Найденное значение: 440,1437</p>	<p>Промежуточное соединение А2b: 10-амино-2-(метоксиметил)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 1h: 2-хлор-4-((2,3,3,7-тетраметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,09–8,07 (m, 1 H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Гц, 1 H), 7,39–7,36 (m, 1 H), 7,32 (br s, 1 H), 6,94 (br s, 1 H), 6,63 (d, $J = 6,0$ Гц, 1 H), 4,07 (d, $J = 11,9$ Гц, 1 H), 4,05 (d, $J = 11,9$ Гц, 1 H), 3,87–3,81 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,62 (br s, 1 H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Гц, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 0,87 (s, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,80 минуты; масса/заряд расщ. для</p>	<p>Промежуточное соединение А1f: 10-амино-2,3,3,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>

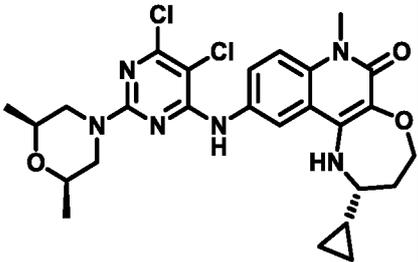
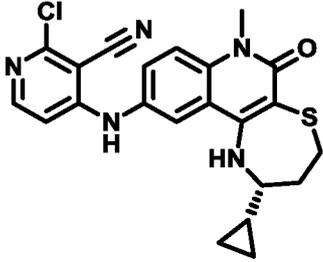
	$C_{22}H_{23}ClN_5O_2^+$ [M+H] ⁺ : 424,1535, Найденное значение: 424,1510.		
Пример 1i: 2-хлор-4-((2',7'-диметил-6'-оксо-1',2',6',7'-тетрагидро-4' <i>H</i> -спиро[циклопропан-1,3'-[1,4]оксазепино[2,3- <i>c</i>]хинолин]-10'-ил)амино)никотинонитрил	¹ H ЯМР (600 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,98 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 7,90 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,3 Гц, 1 H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 4,35 (d, <i>J</i> = 11,4 Гц, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,67 (d, <i>J</i> = 11,4 Гц, 1 H), 3,32–3,30 (m, 1 H), 1,44 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3 H), 0,60–0,55 (m, 2 H), 0,49–0,45 (m, 1 H), 0,39–0,36 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,63 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{22}H_{21}ClN_5O_2^+$ [M+H] ⁺ : 422,1378, Найденное значение: 422,1356.	Промежуточное соединение A1g: 10'-амино-2',7'-диметил-1',2'-дигидро-4' <i>H</i> -спиро[циклопропан-1,3'-[1,4]оксазепино[2,3- <i>c</i>]хинолин]-6'(7' <i>H</i>)-он	
	Пример 1j: 2-хлор-4-(((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,4,7-триметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3- <i>c</i>]хинолин-10'-ил)амино)никотинонитрил	¹ H ЯМР (600 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,99 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 7,94 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1 H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,2 Гц, 1 H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 4,53–4,47 (m, 1 H), 4,23–4,17 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,06–2,00 (m, 1 H), 1,98–1,93 (m, 1 H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3 H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3 H); LCMS (Способ Х4) RT 2,70 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{21}H_{21}ClN_5O_2^+$ [M+H] ⁺ : 410,1384, Найденное значение: 410,1389.	Промежуточное соединение A1h: (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-10-амино-2,4,7-триметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3- <i>c</i>]хинолин-6(7 <i>H</i>)-он
Пример 1k: 2-хлор-4-((2,6-	¹ H ЯМР (600 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ	Промежуточное	

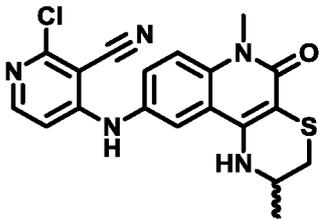
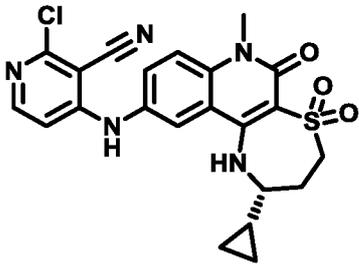
<p>диметил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[2,3-<i>c</i>]хинолин-9-ил)амино)никотинитрил</p> 	<p>7,98 (d, $J = 5,8$ Гц, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Гц, 1 H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 6,72 (d, $J = 5,8$ Гц, 1 H), 4,25 (d, $J = 10,3$ Гц, 1 H), 3,80–3,72 (m, 4 H), 3,70–3,64 (m, 1 H), 1,30 (d, $J = 6,0$ Гц, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,51 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{19}H_{17}ClN_5O_2^+$ [M+H]⁺: 382,1065, Найденное значение: 382,1042.</p>	<p>ое соединение А3: 9-амино-2,6-диметил-2,3-дигидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[2,3-<i>c</i>]хинолин-5(6<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 1l: 2-хлор-4-((2-этил-6-метил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[2,3-<i>c</i>]хинолин-9-ил)амино)никотинитрил</p> 	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 7,96 (d, $J = 6,2$ Гц, 1 H), 7,84 (d, $J = 2,3$ Гц, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,9$ Гц, 1 H), 7,47 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Гц, 1 H), 6,72 (d, $J = 6,2$ Гц, 1 H), 4,19 (dd, $J = 10,6, 2,8$ Гц, 1 H), 3,97 (dd, $J = 10,6, 5,2$ Гц, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,50–3,45 (m, 1 H), 1,77–1,69 (m, 1 H), 1,66–1,58 (m, 1 H), 1,05 (t, $J = 7,5$ Гц, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,62 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ [M+H]⁺: 396,1222, Найденное значение: 396,1211.</p>	<p>Промежуточное соединение А1i: 9-амино-2-этил-6-метил-2,3-дигидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[2,3-<i>c</i>]хинолин-5(6<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 1m: 2-хлор-4-((2-циклопропил-6-метил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[2,3-<i>c</i>]хинолин-9-ил)амино)никотинитрил</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 8,00 (d, $J = 6,2$ Гц, 1 H), 7,94 (d, $J = 2,3$ Гц, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,9$ Гц, 1 H), 7,50 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Гц, 1 H), 6,74 (d, $J = 6,2$ Гц, 1 H), 4,30 (dd, $J = 10,5, 3,0$ Гц, 1 H), 4,08 (dd, $J = 10,5, 5,8$ Гц, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,87–2,83 (m, 1 H), 1,02–0,95 (m, 1 H), 0,69–0,63</p>	<p>Промежуточное соединение А1j: 9-амино-2-циклопропил-6-метил-2,3-дигидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[2</p>

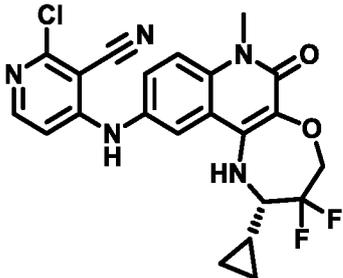
	<p>(m, 1 H), 0,62–0,56 (m, 1 H), 0,52–0,47 (m, 1 H), 0,43–0,37 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,65 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{21}H_{19}ClN_5O_2^+$ [M+H]⁺: 408,1222, Найденное значение: 408,1211.</p>	<p>,3-с]хинолин-5(6H)-он</p>
<p>Пример 1n: 2-хлор-4-((2-циклобутил-6-метил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1H-[1,4]оксазино[2,3-с]хинолин-9-ил)амино)никотинитрил</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 7,97 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 7,86 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1 H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,3 Гц, 1 H), 6,72 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 4,05–3,98 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,53–3,49 (m, 1 H), 2,60–2,50 (m, 1 H), 2,14–2,04 (m, 2 H), 2,03–1,84 (m, 4 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,78 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{22}H_{21}ClN_5O_2^+$ [M+H]⁺: 422,1378, Найденное значение: 422,1264.</p>	<p>Промежуточное соединение А1к: 9-амино-2-циклобутил-6-метил-2,3-дигидро-1H-[1,4]оксазино[2,3-с]хинолин-5(6H)-он</p>
<p>Пример 1o: 2-хлор-4-((7'-метил-6'-оксо-3',4,4',5,6',7'-гексагидро-1'H,2H-спиро[фуран-3,2'-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин]-10'-ил)амино)никотинитрил</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,60 (s, 1 H), 8,07–7,96 (m, 2 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1 H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1 H), 6,62 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1 H), 5,67 (s, 1 H), 4,20–4,12 (m, 2 H), 3,97 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H), 3,86–3,80 (m, 1 H), 3,80–3,76 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,53 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H), 2,36–2,29 (m, 1 H), 2,19–2,09 (m, 2 H), 1,98–1,92 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,46 минуты; масса/заряд расщ. для</p>	<p>Промежуточное соединение А2с: 10'-амино-7'-метил-3',4,4',5-тетрагидро-1'H,2H-спиро[фуран-3,2'-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин]-</p>

	$C_{22}H_{21}ClN_5O_3^+$ $[M+H]^+$: 438,1327, Найденное значение: 438,1319.	6'(7 <i>H</i>)-он
Пример 1р: 2-хлор-4-((2- (дифторметил)-7-метил-6- оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро- [1,4]оксазепино[2,3- <i>c</i>]хинолин-10- ил)амино)никотинонитрил	1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, $J = 6,1$ Гц, 1 H), 7,45–7,40 (m, 3 H), 6,94 (br s, 1 H), 6,63 (d, $J = 6,1$ Гц, 1 H), 6,04 (dt, $J = 55,8$ Гц (J_{H-F}), 4,8 Гц, 1 H), 4,53–4,44 (m, 2 H), 4,24 (br d, J = 3,4 Гц, 1 H), 4,14–4,05 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,40–2,33 (m, 1 H), 2,25–2,18 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,56 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{20}H_{17}ClF_2N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 432,1033, Найденное значение: 432,1027.	Промежуточн ое соединение A2d: 10-амино- 2- (дифторметил)- 7-метил- 1,2,3,4- тетрагидро- [1,4]оксазепино [2,3- <i>c</i>]хинолин- 6(7 <i>H</i>)-он
Пример 1q: 2-хлор-4-((2- циклопропил-3,3-дифтор-7- метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7- гексагидро- [1,4]оксазепино[2,3- <i>c</i>]хинолин-10- ил)амино)никотинонитрил	1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, $J = 6,1$ Гц, 1 H), 7,47–7,43 (m, 2 H), 7,39 (br s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,65 (d, $J = 6,1$ Гц, 1 H), 4,63 (dd, $J = 16,3,$ 13,3 Гц, 1 H), 4,41 (ddd, $J = 26,9,$ 13,3, 6,1 Гц, 1 H), 4,21–4,16 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,34 (ddt, $J = 20,5, 10,0,$ 2,6 Гц, 1 H), 1,37–1,31 (m, 1 H), 0,91–0,86 (m, 1 H), 0,77–0,68 (m, 2 H), 0,33–0,28 (m, 1 H); LCMS (Способ Х4) RT 2,76 минуты; $C_{22}H_{19}ClF_2N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 458,1195, Найденное значение: 458,1189.	Промежуточн ое соединение A1l: 10-амино- 2- циклопропил- 3,3-дифтор-7- метил-1,2,3,4- тетрагидро- [1,4]оксазепино [2,3- <i>c</i>]хинолин- 6(7 <i>H</i>)-он
Пример 1r: (<i>R</i>)-2- циклопропил-10-((5,6-	1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 7,94– 7,77 (m, 1 H), 7,60–7,54 (m, 1 H),	Промежуточн ое соединение

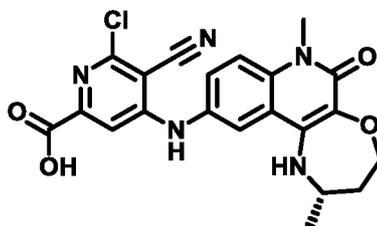


<p>дихлор-2-((2<i>S</i>,6<i>R</i>)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>7,32 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 4,49–4,40 (m, 3 H), 4,35–4,31 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,64–3,56 (m, 2 H), 2,98 (td, $J = 10,1, 3,7$ Гц, 1 H), 2,64–2,55 (m, 2 H), 2,42–2,35 (m, 1 H), 2,05–1,98 (m, 1 H), 1,26 (d, $J = 6,2$ Гц, 6 H), 1,14–1,08 (m, 1 H), 0,74–0,63 (m, 2 H), 0,40–0,29 (m, 2 H); LCMS (Способ Т4) RT 3,65 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{26}H_{31}Cl_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 545,1835, Найденное значение: 545,1837.</p>	<p>A1d: (<i>R</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он и промежуточное соединение II: (2<i>S</i>,6<i>R</i>)-2,6-диметил-4-(4,5,6-трихлорпиримидин-2-ил)морфолин</p>
<p>Пример 1s: (<i>R</i>)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]тиазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)нитрилонитрил</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, $J = 6,1$ Гц, 1 H), 7,39 (s, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,64 (d, $J = 6,1$ Гц, 1 H), 4,32–4,29 (m, 1 H), 3,99–3,91 (m, 1 H), 3,75 (ddd, $J = 14,6, 11,8, 5,6$ Гц, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,94 (dd, $J = 14,6, 6,2$ Гц, 1 H), 2,25–2,16 (m, 1 H), 2,07–1,98 (m, 1 H), 1,06–0,99 (m, 1 H), 0,74–0,66 (m, 1 H), 0,63–0,56 (m, 1 H), 0,44–0,37 (m, 1 H), 0,30–0,23 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,81 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{22}H_{21}ClN_5OS^+$ $[M+H]^+$: 438,1150,</p>	<p>Промежуточное соединение A8a: (<i>R</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>

<p>Пример 1t: 2-хлор-4-((2,6-диметил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1<i>H</i>-[1,4]тиазино[2,3-<i>c</i>]хинолин-9-ил)амино)никотинитрил</p> 	<p>Найденное значение: 438,1142.</p> <p>¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1 H), 7,41–7,36 (m, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,61 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1 H), 4,66 (br s, 1 H), 3,90–3,82 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,02 (dd, <i>J</i> = 12,6, 2,6 Гц, 1 H), 2,77 (dd, <i>J</i> = 12,6, 7,5 Гц, 1 H), 1,46 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,57 минуты; масса/заряд расщ. для C₁₉H₁₇ClN₅OS⁺ [M+H]⁺: 398,0838, Найденное значение: 398,0837.</p>	<p>Промежуточное соединение А8b: 9-амино-2,6-диметил-2,3-дигидро-1<i>H</i>-[1,4]тиазино[2,3-<i>c</i>]хинолин-5(6<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 1u: (<i>R</i>)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-5,5-диоксидо-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]тиазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил</p> 	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,64 (br s, 1 H), 8,36 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1 H), 8,06 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 7,89 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1 H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,2 Гц, 1 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1 H), 6,70 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 3,60–3,51 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,20 (dd, <i>J</i> = 15,1, 6,2 Гц, 1 H), 3,05–3,00 (m, 1 H), 2,36–2,25 (m, 1 H), 2,10–2,04 (m, 1 H), 1,28–1,20 (m, 1 H), 0,67–0,58 (m, 1 H), 0,50–0,43 (m, 1 H), 0,23–0,21 (m, 2 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,49 минуты; масса/заряд расщ. для C₂₂H₂₁ClN₅O₃S⁺ [M+H]⁺: 470,1048, Найденное значение: 470,1044.</p>	<p>Промежуточное соединение А9а: (<i>R</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-она 5,5-диоксид</p>
<p>Пример 1v: (<i>S</i>)-2-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,10 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1 H), 7,47–7,43 (m, 2 H),</p>	<p>Промежуточное соединение</p>

<p>метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил</p> 	<p>7,38 (br s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,65 (d, $J = 6,1$ Гц, 1 H), 4,64 (dd, $J = 16,3, 13,3$ Гц, 1 H), 4,41 (ddd, $J = 26,9, 13,3, 6,1$ Гц, 1 H), 4,18–4,14 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,38–3,30 (m, 1 H), 1,38–1,31 (m, 1 H), 0,91–0,86 (m, 1 H), 0,77–0,68 (m, 2 H), 0,33–0,28 (m, 1 H); LCMS (Способ Х4) RT 2,77 минуты масса/заряд рассч. для $C_{22}H_{19}ClF_2N_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 458,1195, Найденное значение: 458,1194.</p>	<p>A1m: (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>
---	--	--

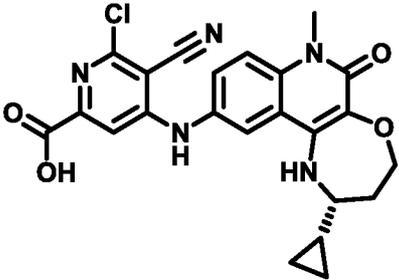
Пример 2а: (S)-6-хлор-5-циано-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиколиновая кислота



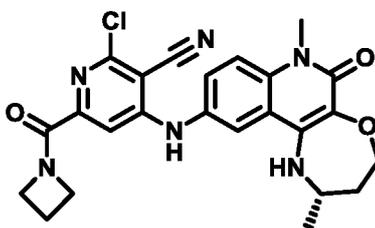
[00250] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали (S)-10-амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (**промежуточное соединение A1a**, 13 мг, 0,049 ммоль) и 4,6-дихлор-5-цианопиколиновую кислоту (15 мг, 0,071 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ag, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ag. Добавляли безводный NMP (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью DMSO (0,8 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 10 до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,67 (br s, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 8,04 (d, $J = 2,1$ Гц, 1 H), 7,51 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 7,46 (dd, $J = 9,0, 2,1$ Гц, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 5,64 (d, $J = 2,8$ Гц,

1 H), 4,20–4,09 (m, 2 H), 3,92–3,86 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 2,13–2,06 (m, 1 H), 1,81–1,73 (m, 1 H), 1,29 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,46 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{21}H_{19}ClN_5O_4^+$ $[M+H]^+$: 440,1120, Найденное значение: 440,1114.

[00251] Следующий приведенный в таблице пример получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **примера 2а**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице.

Пример	Данные и примечания	Промежуточное соединение
<p>Пример 2b: (<i>R</i>)-6-хлор-5-циано-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)пиколиновая кислота</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, Метанол-d_4) δ 7,97 (br s, 1 H), 7,65–7,61 (m, 1 H), 7,56–7,51 (m, 1 H), 7,37 (br s, 1 H), 4,43–4,36 (m, 1 H), 4,25–4,18 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,95–2,89 (m, 1 H), 2,37–2,28 (m, 1 H), 2,13–2,06 (m, 1 H), 1,23–1,17 (m, 1 H), 0,65–0,57 (m, 2 H), 0,41–0,34 (m, 1 H), 0,33–0,27 (m, 1 H); LCMS (Способ Х4) RT 2,49 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{23}H_{21}ClN_5O_4^+$ $[M+H]^+$: 466,1282, Найденное значение: 466,1295.</p>	<p>Промежуточное соединение A1d: (<i>R</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>

Пример 3а: (*S*)-6-(азетидин-1-карбонил)-2-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил

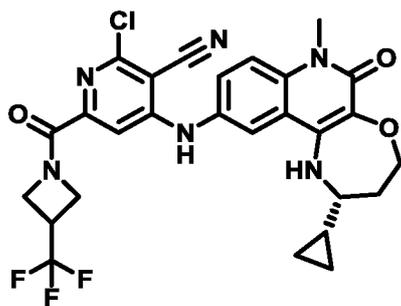


[00252] Добавляли DIPEA (14 мкл, 0,079 ммоль), после чего последовательно добавляли ТЗР (50 вес. % в EtOAc, 25 мг, 0,040 ммоль) и азетидин (2 мкл, 0,0282 ммоль) в раствор (*S*)-6-хлор-5-циано-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиколиновой кислоты (**пример 2a**, 12 мг, 0,026 ммоль) в DMF (0,5 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 90 мин. Добавляли воду (8 капель) для гашения реакции. Водную суспензию растворяли в DMSO (0,8 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 10 до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,44–7,31 (m, 4 H), 7,03 (s, 1 H), 4,74–4,66 (m, 2 H), 4,48–4,41 (m, 1 H), 4,41–4,33 (m, 1 H), 4,20–4,14 (m, 2 H), 4,08–4,00 (m, 1 H), 3,94–3,82 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,38–2,32 (m, 2 H), 2,29–2,21 (m, 1 H), 1,85–1,78 (m, 1 H), 1,39 (d, *J* = 6,1 Гц, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,77 минуты; масса/заряд расщ. для C₂₄H₂₄ClN₆O₃⁺ [M+H]⁺: 479,1593, Найденное значение: 479,1578.

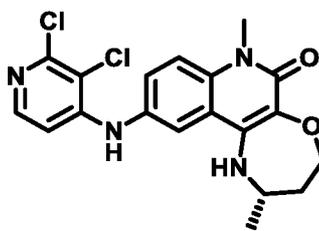
[00253] Следующий приведенный в таблице пример получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **примера 3a**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице, и подходящего амина.

Пример	Данные и примечания	Промежуточное (промежуточные) соединение(соединения)
Пример 3b: (<i>R</i>)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-	¹ H ЯМР (600 МГц, CDCl ₃) δ 7,45 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1 H), 7,40 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 7,38–7,35 (m, 2	Пример 2b: (<i>R</i>)-6-хлор-5-циано-4-((2-

<p>[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)-6-(3-(трифторметил)азетидин-1-карбонил)никотинонитрил</p>	<p>H), 7,09 (s, 1 H), 4,91 (dd, $J = 11,5, 9,3$ Гц, 1 H), 4,74 (dd, $J = 11,5, 5,7$ Гц, 1 H), 4,52–4,45 (m, 1 H), 4,34–4,27 (m, 2 H), 4,24–4,17 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,38–3,29 (m, 1 H), 3,03–2,95 (m, 1 H), 2,40–2,33 (m, 1 H), 2,08–2,00 (m, 1 H), 1,14–1,07 (m, 1 H), 0,72–0,61 (m, 2 H), 0,40–0,31 (m, 2 H); LCMS (Способ X4) RT 3,18 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{27}H_{25}ClF_3N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 573,1628, Найденное значение: 573,1646.</p>	<p>циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)пиколоиновая кислота</p>
--	---	--



Пример 4а: (*S*)-10-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он

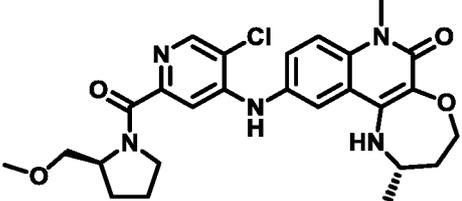


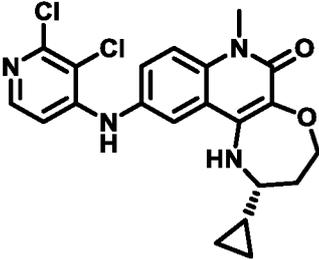
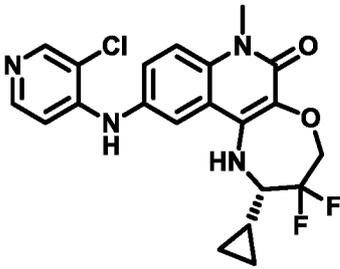
[00254] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали (*S*)-10-амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он (промежуточное соединение **A1a**, 7 мг, 0,027 ммоль), 2,3-дихлор-4-йодпиридин (9 мг, 0,032 ммоль), карбонат цезия (71 мг, 0,22 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (2,5 мг, 0,003 ммоль) и Хантфос (9 мг, 0,016 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar и закрывали крышкой. Добавляли безводный DMF (0,2 мл) и толуол (0,6 мл) и барботировали Ar через реакционную смесь в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали при 80°C с помощью микроволнового облучения в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. Добавляли воду (10 мл) и водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл),

высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (1,2 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 10 до 100% MeOH в H_2O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 48%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, Метанол- d_4) δ 7,91 (d, $J = 1,8$ Гц, 1 H), 7,82 (d, $J = 5,8$ Гц, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,9$ Гц, 1 H), 7,50 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Гц, 1 H), 6,71 (d, $J = 5,8$ Гц, 1 H), 4,37–4,31 (m, 1 H), 4,28–4,23 (m, 1 H), 4,07–4,00 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,25–2,19 (m, 1 H), 1,92–1,85 (m, 1 H), 1,38 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,72 минуты; масса/заряд расч. для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 405,0880, Найденное значение: 405,0879.

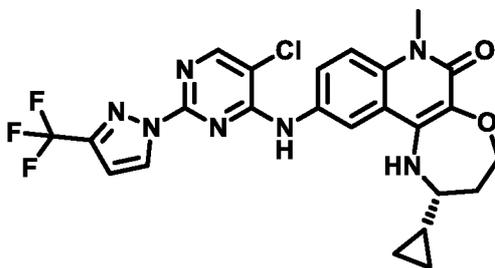
[00255] Следующий приведенный в таблице пример получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **примера 4а**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице. Соединение из **примера 4b** очищали с помощью препаративной HPLC. В случае **примера 4d** реакционную смесь нагревали при 80°C с помощью микроволнового облучения в течение 4 ч.

Пример	Данные и примечания	Промежуточное (промежуточные) соединение(соединения)
Пример 4b: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((<i>S</i>)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбонил)пиридин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3- <i>c</i>]хинолин-6(7 <i>H</i>)-он	Соединение существует в виде ротамеров: <u>Ротамер А:</u> ^1H ЯМР (600 МГц, Метанол- d_4) δ 8,32 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,67–7,59 (m, 1 H), 7,53 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Гц, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 4,40–4,33 (m, 1H), 4,33–4,25 (m, 1 H), 4,30–4,27 (m, 1 H), 4,10–4,03 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,65–3,58 (m,	Промежуточное соединение A1a: (<i>S</i>)-10-амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3- <i>c</i>]хинолин-6(7 <i>H</i>)-он и промежуточное

	<p>2 H), 3,55–3,48 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,30–2,20 (m, 1 H), 2,08–1,85 (m, 4H), 1,85–1,75 (m, 1 H), 1,41 (d, $J = 6,7$ Гц, 3 H);</p> <p><u>Ротамер В:</u> ^1H ЯМР (600 МГц, Метанол-d_4) δ 8,32 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,67–7,59 (m, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1 H), 4,62–4,55 (m, 1 H), 4,40–4,33 (m, 1 H), 4,33–4,25 (m, 1 H), 4,10–4,03 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,65–3,58 (m, 2 H), 3,55–3,48 (m, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,30–2,20 (m, 1 H), 2,20–1,95 (m, 1 H), 2,08–1,85 (m, 4 H), 1,41 (d, $J = 6,7$ Гц, 3 H);</p> <p>LCMS (Способ X4) RT 2,59 минуты; масса/заряд расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_4^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 512,2064, Найденное значение: 512,2062.</p>	<p>соединение G1: (<i>S</i>)-(4,5-дихлорпиридин-2-ил)-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метанон</p>
<p>Пример 4с: (<i>R</i>)-2-циклопропил-10-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>	<p>^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 7,94 (d, $J = 5,7$ Гц, 1 H), 7,40–7,38 (m, 2 H), 7,38–7,36 (m, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,68 (d, $J = 5,7$ Гц, 1 H), 4,52–4,45 (m, 1 H), 4,33–4,28 (m, 1 H), 4,22 (s, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,97 (dt, $J = 10,0, 3,6$ Гц, 1 H), 2,40–2,33</p>	<p>Промежуточное соединение A1d: (<i>R</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[</p>

	<p>(m, 1 H), 2,08–2,00 (m, 1 H), 1,14–1,07 (m, 1 H), 0,73–0,62 (m, 2 H), 0,39–0,34 (m, 1 H), 0,34–0,29 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,85 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{21}H_{21}Cl_2N_4O_2^+$ $[M+H]^+$: 431,1036, Найденное значение: 431,1017</p>	2,3- <i>c</i>]хинолин-6(7 <i>H</i>)-он
<p>Пример 4d: (<i>S</i>)-10-((3-хлорпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,29 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 5,7$ Гц, 1 H), 8,00 (d, $J = 1,9$ Гц, 1 H), 7,63 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 7,55 (dd, $J = 9,0, 1,9$ Гц, 1 H), 6,84 (d, $J = 5,7$ Гц, 1 H), 4,53–4,36 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,32–3,24 (m, 1 H), 1,42–1,35 (m, 1 H), 0,81–0,73 (m, 1 H) 0,66–0,55 (m, 2 H), 0,35–0,28 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,06 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{21}H_{20}ClF_2N_4O_2^+$ $[M+H]^+$: 433,1233, Найденное значение: 433,1237.</p>	<p>Промежуточное соединение A1m: (<i>S</i>)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>

Пример 5а: (*R*)-10-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он



Стадия 1. (R)-2-Циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он

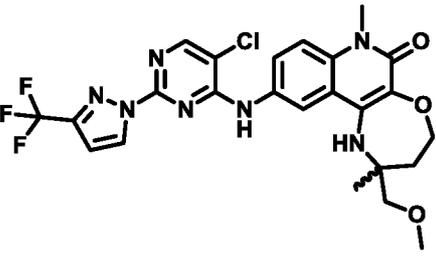
[00256] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали (R)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (**промежуточное соединение A1d**, 19 мг, 0,065 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидин (20 мг, 0,110 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ar. Добавляли безводный NMP (0,65 мл) с последующим добавлением DIPEA (45 мкл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 140°C с помощью микроволнового облучения в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью DMSO (0,8 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 10 до 80% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением (R)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (24 мг, 84%) в виде красного/коричневого твердого вещества. LCMS (способ X2) RT 1,42 мин.; масса/заряд 432,1000 [M+H]⁺.

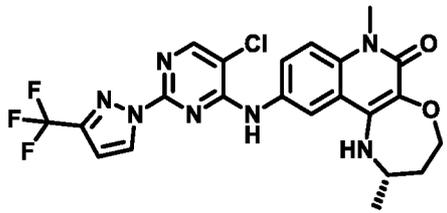
Стадия 2. (R)-10-((5-Хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он

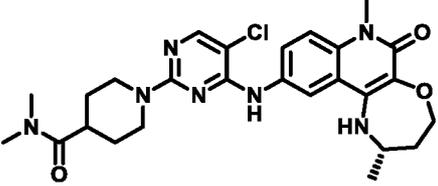
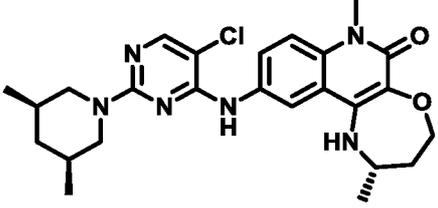
[00257] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали (R)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (со стадии 1; 9 мг, 0,021 ммоль), 3-(трифторметил)-1H-пиразол (28 мг, 0,207 ммоль) и карбонат цезия (67 мг, 0,204 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ar. Добавляли безводный NMP (0,8 мл). Реакционную смесь нагревали при 180°C с помощью микроволнового облучения в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью DMSO (0,8 мл)

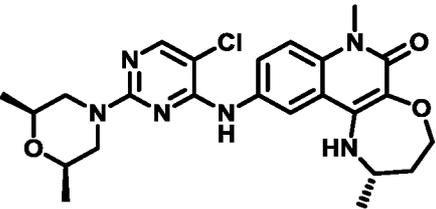
и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 10 до 50, до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 62%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (br d, *J* = 2,4 Гц, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,03 (d, *J* = 1,9 Гц, 1 H), 7,64 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Гц, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8,9 Гц, 1 H), 6,70 (d, *J* = 2,4 Гц, 1 H), 4,54–4,47 (m, 1 H), 4,37 (br s, 1 H), 4,35–4,29 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,96 (dt, *J* = 9,7, 3,3 Гц, 1 H), 2,41–2,32 (m, 1 H), 2,11–2,03 (m, 1 H), 1,13–1,05 (m, 1 H), 0,66–0,59 (m, 1 H), 0,50–0,43 (m, 1 H), 0,35–0,28 (m, 1 H), 0,27–0,21 (m, 1 H); LCMS (Способ X4) RT 3,25 минуты; масса/заряд расщ. для C₂₄H₂₂ClF₃N₇O₂⁺ [M+H]⁺: 532,1475, Найденное значение: 532,1500.

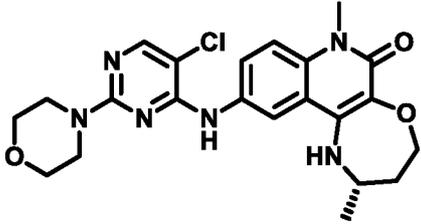
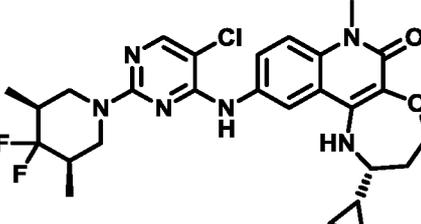
[00258] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **примера 5a**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице, и подходящего амина. На стадии 1 в **примерах 5b – 5h**, 5k и **5p – 5t** очистку не проводили. В **примерах 5d – 5i** и **5k – 5t** применяли DIPEA вместо карбоната цезия. Соединения из **примеров 5c – 5f** очищали с помощью препаративной HPLC.

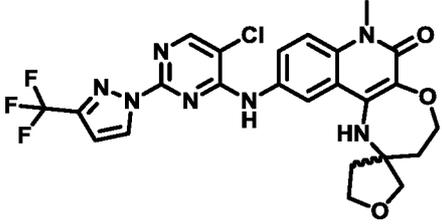
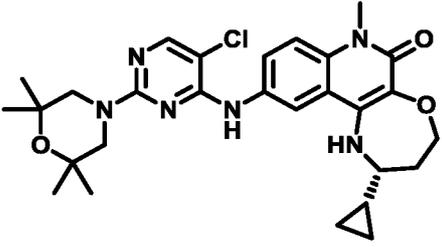
Пример	Данные и примечания	Промежуточное соединение
<p>Пример 5b: 10-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-(метоксиметил)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 8,48 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1 H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,1 Гц, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H), 6,82 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1 H), 4,32–4,24 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,44 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1 H), 3,42 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 2,07–2,02 (m, 1 H), 1,94–1,88 (m, 1 H), 1,39 (s, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 3,02 минуты; масса/заряд расщ. для</p>	<p>Промежуточное соединение A2b: 10-амино-2-(метоксиметил)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>

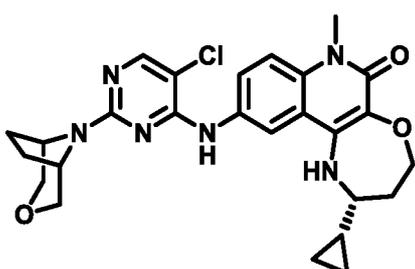
	$C_{24}H_{24}ClF_3N_7O_3^+ [M+H]^+$ 550,1576, Найденное значение: 550,1551.	
<p>Пример 5с: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	1H ЯМР (600 МГц, DMF- <i>d</i> ₇) δ 9,83 (br s, 1 H), 8,75–8,63 (m, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1 H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,3 Гц, 1 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H), 7,08 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1 H), 5,60 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1 H), 4,34 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 7,8, 5,5 Гц, 1 H), 4,17 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 6,3, 5,5 Гц, 1 H), 4,03–3,97 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 2,19 (dddd, <i>J</i> = 13,9, 7,8, 6,3, 3,4 Гц, 1 H), 1,87 (ddt, <i>J</i> = 13,9, 9,8, 5,4 Гц, 1 H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 3,01 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{22}H_{20}ClF_3N_7O_2^+ [M+H]^+$: 506,1314, Найденное значение: 506,1282.	<p>Промежуточное соединение A1a: (<i>S</i>)-10-амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 5d: (<i>S</i>)-1-(5-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-<i>N,N</i>-диметилпиперидин-4-карбоксамид</p>	1H ЯМР (600 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,06 (s, 1 H), 7,95 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1 H), 7,87 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,0 Гц, 1 H), 4,60 (d, <i>J</i> = 13,2 Гц, 2 H), 4,41–4,30 (m, 1 H), 4,27–4,18 (m, 1 H), 4,07–3,98 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,02–2,88 (m, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,25–2,18 (m,	<p>Промежуточное соединение A1a: (<i>S</i>)-10-амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>

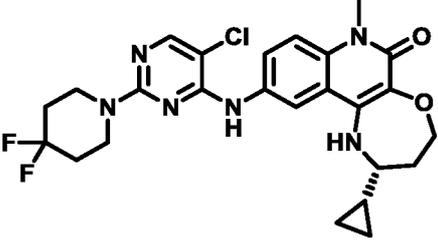
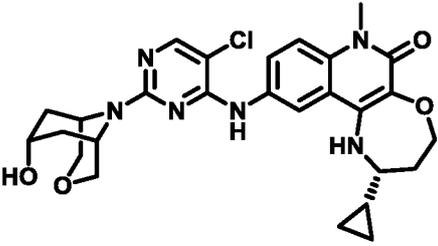
	<p>1 H), 1,94–1,82 (m, 1 H), 1,77–1,58 (m, 4 H), 1,42 (d, $J = 6,7$ Гц, 3 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,37 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{26}H_{33}ClN_7O_3^+$ $[M+H]^+$: 526,2328, Найденное значение: 526,2297.</p>	
<p>Пример 5e: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, Метанол-d_4) δ 8,08 (d, $J = 2,3$ Гц, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,86 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Гц, 1 H), 7,49 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,56–4,50 (m, 2 H), 4,35 (ddd, $J = 11,9, 8,1, 5,6$ Гц, 1 H), 4,24 (ddd, $J = 11,8, 6,6, 5,0$ Гц, 1 H), 4,10–4,00 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,28 (ddd, $J = 13,2, 11,5, 3,3$ Гц, 2 H), 2,24–2,19 (m, 1 H), 1,89 (ddt, $J = 13,8, 10,3, 5,3$ Гц, 1 H), 1,85–1,78 (m, 1 H), 1,60–1,50 (m, 2 H), 1,43 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 H), 0,90 (d, $J = 6,6$ Гц, 6 H), 0,80 (q, $J = 12,1$ Гц, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,94 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{25}H_{32}ClN_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 483,2270, Найденное значение: 483,2358.</p>	<p>Промежуточное соединение A1a: (<i>S</i>)-10-амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 5f: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, Метанол-d_4) δ 8,07 (s, 1 H), 7,97 (d, $J = 4,0$ Гц, 1 H), 7,80 (dd, $J = 9,5, 3,7$</p>	<p>Промежуточное соединение A1a: (<i>S</i>)-10-</p>

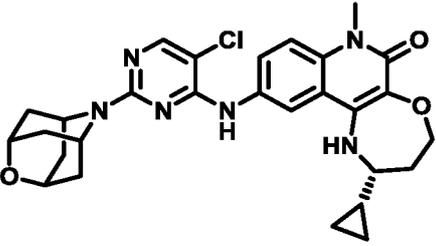
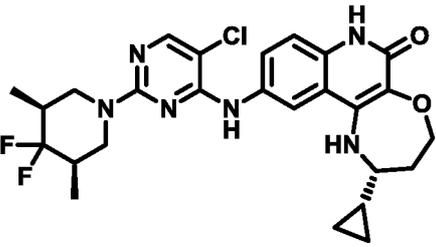
<p>ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>Гц, 1 Н), 7,51 (dd, $J = 9,2, 3,9$ Гц, 1 Н), 4,56–4,48 (m, 2 Н), 4,40–4,30 (m, 1 Н), 4,30–4,22 (m, 1 Н), 4,10–4,00 (m, 1 Н), 3,73 (s, 3 Н), 2,75–2,62 (m, 2 Н), 2,37–2,15 (m, 1 Н), 2,05–1,82 (m, 3 Н), 1,42 (t, $J = 5,1$ Гц, 3 Н), 1,00 (t, $J = 5,4$ Гц, 6 Н); LCMS (Способ Т4) RT 3,19 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{25}H_{30}ClF_2N_6O_2^+ [M+H]^+$: 519,2081, Найденное значение: 519,2082.</p>	<p>амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>
<p>Пример 5g: (S)-10-((5-хлор-2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, Метанол-d_4) δ 8,11–8,07 (m, 1 Н), 7,95 (s, 1 Н), 7,79 (dd, $J = 8,9, 1,7$ Гц, 1 Н), 7,49 (d, $J = 8,9$ Гц, 1 Н), 4,38–4,31 (m, 3 Н), 4,25–4,20 (m, 1 Н), 4,06–3,99 (m, 1 Н), 3,71 (s, 3 Н), 3,60–3,54 (m, 2 Н), 2,53–2,45 (m, 2 Н), 2,25–2,19 (m, 1 Н), 1,91–1,84 (m, 1 Н), 1,41 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 Н), 1,16 (d, $J = 6,2$ Гц, 6 Н); LCMS (Способ Т4) RT 2,82 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{24}H_{30}ClN_6O_3^+ [M+H]^+$: 485,2062, Найденное значение: 485,2047.</p>	<p>Промежуточное соединение A1a: (S)-10-амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>
<p>Пример 5h: (S)-10-((5-хлор-2-морфолино)пиримидин-4-</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, Метанол-d_4) δ 8,07–8,03 (m, 1 Н), 7,99–7,96</p>	<p>Промежуточное соединение</p>

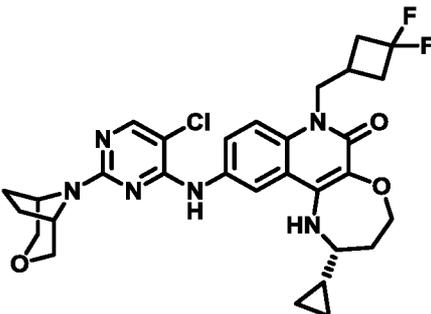
<p>ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>(m, 1 H), 7,86 (dd, $J = 9,0, 2,1$ Гц, 1 H), 7,53–7,48 (m, 1 H), 4,37–4,30 (m, 1 H), 4,24–4,19 (m, 1 H), 4,05–3,98 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,70–3,67 (m, 4 H), 3,67–3,62 (m, 4 H), 2,26–2,18 (m, 1 H), 1,92–1,85 (m, 1 H), 1,41 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 H); LCMS (Способ X4) RT 2,62 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{22}H_{26}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 457,1755, Найденное значение: 457,1758.</p>	<p>A1a: (S)-10-амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 5i: (R)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1 H), 7,78 (br s, 1 H), 7,64 (dd, $J = 9,0, 1,5$ Гц, 1 H), 7,32 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,66–4,58 (m, 2 H), 4,45 (ddd, $J = 12,1, 8,8, 5,3$ Гц, 1 H), 4,37–4,20 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,00 (dt, $J = 10,2, 3,7$ Гц, 1 H), 2,79–2,70 (m, 2 H), 2,41–2,35 (m, 1 H), 2,06–1,91 (m, 3 H), 1,13–1,09 (m, 1 H), 1,08 (d, $J = 6,7$ Гц, 6 H), 0,73–0,68 (m, 1 H), 0,68–0,63 (m, 1 H), 0,40–0,35 (m, 1 H), 0,35–0,30 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 3,28 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 545,2238, Найденное значение:</p>	<p>Промежуточное соединение A1d: (R)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>

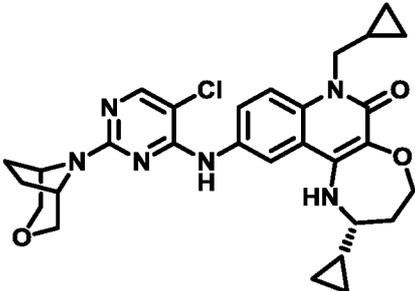
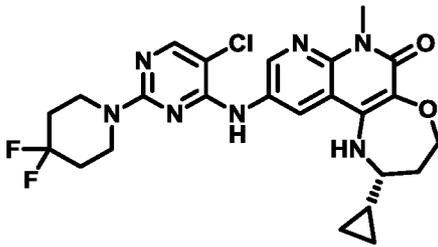
<p>Пример 5j: 10'-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7'-метил-3',4,4',5-тетрагидро-1'<i>H</i>,2<i>H</i>-спиро[фуран-3,2'-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин]-6'(7'<i>H</i>)-он</p> 	<p>545,2222.</p> <p>¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (br s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,11–8,06 (m, 1 H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 9,0, 1,6 Гц, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H), 6,72 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1 H), 4,49 (t, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2 H), 4,35 (s, 1 H), 3,99 (d, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1 H), 3,89 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,3 Гц, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,63 (d, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1 H), 2,44–2,38 (m, 1 H), 2,25 (t, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2 H), 2,07–2,00 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,91 минуты; масса/заряд расщ. для C₂₄H₂₂ClF₃N₇O₃⁺ [M+H]⁺: 548,1419, Найденное значение: 548,1404.</p>	<p>Промежуточное соединение A2c: 10'-амино-7'-метил-3',4,4',5-тетрагидро-1'<i>H</i>,2<i>H</i>-спиро[фуран-3,2'-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин]-6'(7'<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 5k: (<i>R</i>)-10'-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7'<i>H</i>)-он</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1 H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 4,49–4,43 (m, 1 H), 4,38–4,33 (m, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,63–3,57 (m, 4 H), 2,99 (dt, <i>J</i> = 10,1, 3,7 Гц, 1 H), 2,42–2,35 (m, 1 H), 2,05–1,97 (m, 1 H), 1,26 (s, 6 H), 1,23 (s, 6 H), 1,14–1,07 (m, 1 H), 0,73–0,67 (m, 1 H), 0,67–0,62 (m, 1 H), 0,39–0,34 (m, 1 H), 0,34–0,29 (m, 1</p>	<p>Промежуточное соединение A1d: (<i>R</i>)-10'-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7'<i>H</i>)-он</p>

	Н); LCMS (Способ Т4) RT 3,10 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{28}H_{36}ClN_6O_3^+ [M+H]^+$: 539,2532, Найденное значение: 539,2506.	
<p>Пример 5l: (R)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1 H), 7,73–7,66 (m, 2 H), 7,31 (d, $J = 9,4$ Гц, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 4,55 (br s, 2 H), 4,50–4,44 (m, 1 H), 4,34–4,29 (m, 1 H), 4,24 (s, 1 H), 3,80 (dd, $J = 10,5$, 7,4 Гц, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,63 (кажущийся t, $J = 10,6$ Гц, 2 H), 2,96 (dt, $J = 10,1$, 3,4 Гц, 1 H), 2,41–2,34 (m, 1 H), 2,10–1,95 (m, 5 H), 1,13–1,06 (m, 1 H), 0,73– 0,63 (m, 2 H), 0,39–0,30 (m, 2 H); LCMS (Способ Х4) RT 2,77 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{26}H_{30}ClN_6O_3^+ [M+H]^+$: 509,2068, Найденное значение: 509,2059.</p>	<p>Промежуточное соединение A1d: (R)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>
<p>Пример 5m: (R)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,92 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 2,3$ Гц, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,68 (dd, $J =$ 9,0, 2,3 Гц, 1 H), 7,40 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 5,75 (d, $J = 3,7$ Гц, 1 H), 4,26–4,21 (m, 1 H), 4,15–4,11 (m, 1 H), 3,76–3,70 (m, 4 H),</p>	<p>Промежуточное соединение A1d: (R)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-</p>

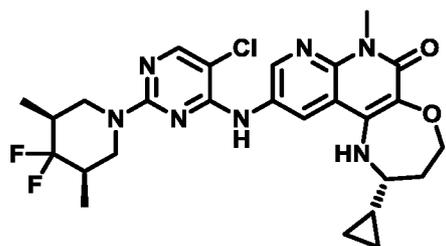
	<p>3,55 (s, 3 H), 2,89–2,84 (m, 1 H), 2,22–2,15 (m, 1 H), 2,02–1,90 (m, 4 H), 1,28–1,17 (m, 2 H), 0,58–0,48 (m, 2 H), 0,40–0,35 (m, 1 H), 0,29–0,24 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 3,07 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{25}H_{28}F_2ClN_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 517,1925, Найденное значение: 517,1924.</p>	<p>[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 5н: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>S</i>)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,90 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,9$ Гц, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,9$ Гц, 1 H), 5,74 (d, $J = 3,8$ Гц, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 4,33–4,17 (m, 2 H), 4,15–4,10 (m, 1 H), 3,89–3,73 (m, 2 H), 3,69 (s, 1 H), 3,64 (dt, $J = 11,7, 3,5$ Гц, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 2,86 (tt, $J = 7,9, 3,5$ Гц, 1 H), 2,25–1,90 (m, 4 H), 1,73–.49 (m, 2 H), 1,26–1,20 (m, 1 H), 0,58–0,49 (m, 2 H), 0,40–0,35 (m, 1 H), 0,29–0,24 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,80 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{27}H_{32}ClN_6O_4^+$ $[M+H]^+$: 539,2168, Найденное значение: 539,2187.</p>	<p>Промежуточное соединение A1d: (<i>R</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 5о: (<i>R</i>)-10-((2-(2-окса-б-азаадамантан-6-ил)-5-</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,81 (s, 1 H), 8,08 (d, $J = 2,3$ Гц,</p>	<p>Промежуточное соединение</p>

<p>хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,70 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Гц, 1 H), 7,39 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 5,70 (d, $J = 3,5$ Гц, 1 H), 4,97 (br s, 1 H), 4,71 (br s, 1 H), 4,28–4,21 (m, 1 H), 4,16–4,10 (m, 1 H), 4,10–4,05 (m, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 2,88–2,82 (m, 1 H), 2,23–2,15 (m, 1 H), 2,03–1,93 (m, 2 H), 1,74–1,65 (m, 4 H), 1,30–1,18 (m, 4 H), 0,57–0,47 (m, 2 H), 0,40–0,34 (m, 1 H), 0,29–0,23 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,71 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{28}H_{32}ClN_6O_3^+ [M+H]^+$: 535,2219, Найденное значение: 535,2209.</p>	<p>A1d: (R)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>
<p>Пример 5р: (R)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,99 (d, $J = 2,1$ Гц, 1 H), 7,52 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Гц, 1 H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Гц, 1 H), 5,74 (d, $J = 3,6$ Гц, 1 H), 4,43 (br s, 2 H), 4,24–4,20 (m, 1 H), 4,12–4,08 (m, 1 H), 2,88–2,84 (m, 1 H), 2,62–2,57 (m, 2 H), 2,26–2,21 (m, 1 H), 2,02–1,95 (m, 3 H), 1,26–1,20 (m, 1 H), 0,93 (d, $J = 6,7$ Гц, 6 H), 0,57–0,48 (m, 2 H), 0,39–0,35 (m, 1 H), 0,28–0,24 (m, 1 H); LCMS (Способ Х4) RT 3,47</p>	<p>Промежуточное соединение А6а: (R)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>

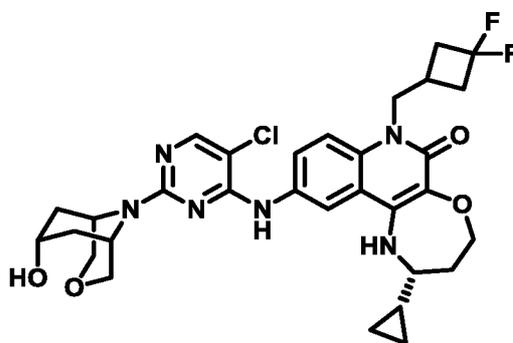
	<p>минуты; масса/заряд рассч. для $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 531,2087, Найденное значение: 531,2095.</p>	
<p>Пример 5q: (R)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1 H), 7,73 (br s, 1 H), 7,67 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Гц, 1 H), 7,27 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,64–4,50 (m, 3 H), 4,49– 4,42 (m, 2 H), 4,36–4,31 (m, 1 H), 4,25 (s, 1 H), 3,80 (dd, $J =$ 10,6, 7,4 Гц, 2 H), 3,63 (кажущийся t, $J = 11,0$ Гц, 2 H), 2,98 (dt, $J = 10,0, 3,5$ Гц, 1 H), 2,71–2,56 (m, 5 H), 2,43–2,36 (m, 1 H), 2,11–2,06 (m, 2 H), 2,05– 1,95 (m, 3 H), 1,13–1,05 (m, 1 H), 0,73–0,68 (m, 1 H), 0,68–0,63 (m, 1 H), 0,39–0,30 (m, 2 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,99 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{30}H_{34}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 599,2343, Найденное значение: 599,2379.</p>	<p>Промежуточное соединение A5b: (R)-10- амино-2- циклопропил-7- ((3,3- дифторциклобут ил)метил)- 1,2,3,4- тетрагидро- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин- 6(7H)-он</p>
<p>Пример 5r: (R)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-(циклопропилметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,01–7,97 (m, 2 H), 7,94 (dd, J $= 9,1, 2,2$ Гц, 1 H), 7,65 (dd, $J =$ 9,2, 2,5 Гц, 1 H), 4,52–4,46 (m, 2 H), 4,44–4,38 (m, 1 H), 4,28 (dt, J $= 7,0, 2,2$ Гц, 2 H), 4,23–4,17 (m, 1 H), 3,76 (dd, $J = 10,9, 5,6$ Гц, 2</p>	<p>Промежуточное соединение A5a: (R)-10- амино-2- циклопропил-7- (циклопропилме тил)-1,2,3,4-</p>

	<p>H), 3,59 (dd, $J = 10,9, 5,5$ Гц, 2 H), 2,99–2,92 (m, 1 H), 2,38–2,31 (m, 1 H), 2,15–2,06 (m, 1 H), 2,04 (d, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 1,99–1,94 (m, 2 H), 1,35–1,19 (m, 2 H), 0,67 (d, $J = 8,2$ Гц, 2 H), 0,56–0,49 (m, 4 H), 0,45–0,40 (m, 1 H), 0,37–0,32 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,98 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{29}H_{34}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 549,2375, Найденное значение: 549,2381.</p>	<p>тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 5s: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>][1,8]нафтиридин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,80 (d, $J = 2,3$ Гц, 1 H), 8,47 (d, $J = 2,3$ Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 4,44–4,38 (m, 1 H), 4,25–4,19 (m, 1 H), 3,85–3,80 (m, 4 H), 3,79 (s, 3 H), 2,96 (dt, $J = 9,4, 3,6$ Гц, 1 H), 2,38–2,31 (m, 1 H), 2,15–2,08 (m, 1 H), 1,98–1,90 (m, 4 H), 1,25–1,18 (m, 1 H), 0,68–0,61 (m, 2 H), 0,43–0,38 (m, 1 H), 0,35–0,30 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 3,09 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{24}H_{27}ClF_2N_7O_2^+$ $[M+H]^+$: 518,1877, Найденное значение: 518,1898.</p>	<p>Промежуточное соединение A7a: (<i>R</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>][1,8]нафтиридин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 5t: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-4,4-дифтор-3,5-</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,77 (d, $J = 2,3$ Гц, 1 H), 8,47</p>	<p>Промежуточное соединение</p>

<p>диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7<i>H</i>)-он</p>	<p>(d, $J = 2,3$ Гц, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 4,54–4,46 (m, 2 H), 4,44–4,37 (m, 1 H), 4,25–4,19 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 2,95 (dt, $J = 9,4, 3,7$ Гц, 1 H), 2,69 (dt, $J = 12,7, 6,8$ Гц, 2 H), 2,38–2,30 (m, 1 H), 2,15–2,07 (m, 1 H), 2,01–1,88 (m, 2 H), 1,25–1,18 (m, 1 H), 1,00 (d, $J = 6,6$ Гц, 6 H), 0,67–0,60 (m, 2 H), 0,42–0,38 (m, 1 H), 0,35–0,30 (m, 1 H); LCMS (Способ X4) RT 3,67 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{26}H_{31}ClF_2N_7O_2^+$ [M+H]⁺: 546,2195, Найденное значение: 546,2197.</p>	<p>A7a: (<i>R</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7<i>H</i>)-он</p>
---	---	---



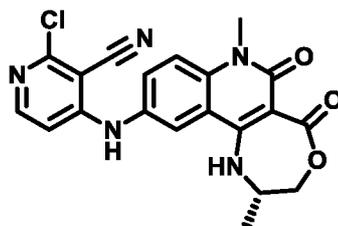
Пример 5u: (*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7*H*)-он



[00259] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали (*R*)-10-амино-2-циклопропил-7-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7*H*)-он (**промежуточное соединение A5b**; 6,5 мг, 0,017 ммоль) и DIPEA (12 мкл, 0,069 ммоль). Затем добавляли раствор (1*R*,5*S*,7*S*)-9-(5-хлор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ола

(промежуточное соединение **J1**; 7,0 мг, 0,022 ммоль) в изопропанол (0,7 мл) и флакон продували с помощью Ag и закрывали крышкой. Реакционную смесь нагревали при 140°C в нагревательном блоке в течение 18 ч. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли дополнительное количество DIPEA (20 мкл, 0,11 ммоль). Флакон повторно закрывали крышкой и нагревали при 140°C в нагревательном блоке дополнительно в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Реакционную смесь растворяли в DMSO (1 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 60 до 90% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением необходимого продукта, который выходил вместе с примесью. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии (КР-sil на 10 г; от 50% до 100% EtOAc в циклогексане, затем от 0% до 20% MeOH в EtOAc) с получением грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в MeOH и пропускали через колонку SCX-2 (1 г), элюировали с помощью MeOH (15 мл) с последующим добавлением 2 н. раствора аммиака в метаноле (20 мл). Основную фракцию концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,8 мг, 17%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,01 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,3 Гц, 1 H), 7,86 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Гц, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Гц, 1 H), 4,56 (dd, *J* = 14,4, 7,2 Гц, 2 H), 4,54 (dd, *J* = 14,4, 6,9 Гц, 2 H), 4,41–4,36 (m, 1 H), 4,24–4,19 (m, 1 H), 3,94–3,86 (m, 3 H), 3,80–3,74 (m, 2 H), 2,96 (dt, *J* = 9,5, 3,6 Гц, 1 H), 2,70–2,50 (m, 5 H), 2,38–2,30 (m, 1 H), 2,25–2,16 (m, 2 H), 2,13–2,06 (m, 1 H), 1,82–1,74 (m, 2 H), 1,25–1,19 (m, 1 H), 0,68–0,61 (m, 2 H), 0,44–0,37 (m, 1 H), 0,37–0,30 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 3,02 минуты; масса/заряд расч. для C₃₁H₃₆ClF₂N₆O₄⁺ [M+H]⁺: 629,2449, Найденное значение: 629,2436.

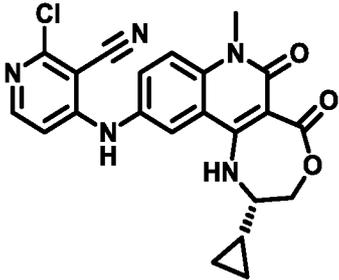
Пример 6а: (S)-2-хлор-4-((2,7-диметил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-с]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил

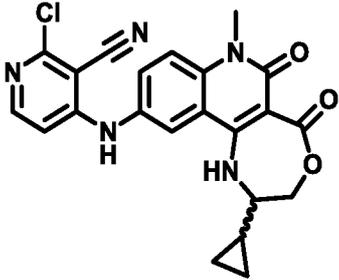
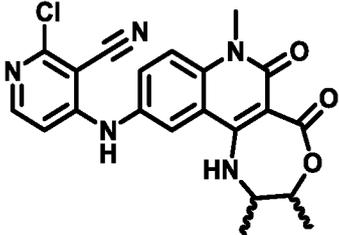


[00260] Перемешивали суспензию DIPEA (10 мкл, 0,077 ммоль), 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрила (6 мг, 0,036 ммоль) и (S)-10-амино-2,7-диметил-2,3-дигидро-

[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-диона (**промежуточное соединение В1а**, 7 мг, 0,026 ммоль) в NMP (1,5 мл) при микроволновом облучении при 160°C в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC (15-мин. градиент от 60:40 до 0:100 H₂O:MeOH (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); расход 20 мл·мин.⁻¹) с получением указанного в заголовке соединения (1 мг, 10%) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое последовательно промывали с помощью Et₂O и высушивали. ¹H ЯМР (500 МГц, DMF-*d*₇) δ 8,43 (d, *J* = 2,2 Гц, 1 H), 8,27 (d, *J* = 6,2 Гц, 1 H), 7,87 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,78 (d, *J* = 9,0 Гц, 1 H), 7,03 (d, *J* = 6,2 Гц, 1 H), 4,81 (dd, *J* = 13,0, 1,5 Гц, 1 H), 4,63 (dd, *J* = 13,0, 5,5 Гц, 1 H), 4,24–4,30 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Гц, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,35 минуты; масса/заряд расч. для C₂₀H₁₇ClN₅O₃⁺ [M+H]⁺: 410,1014, Найденное значение: 410,1007.

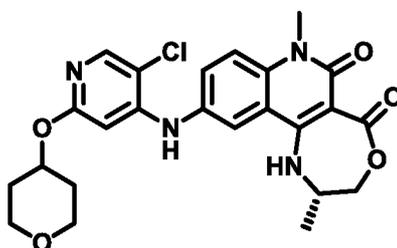
[00261] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **примера ба**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице.

Пример	Данные и примечания	Промежуточное соединение
<p>Пример 6б: (<i>S</i>)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)нитрилонитрил</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 8,10 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1 H), 8,02 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 7,70–7,65 (m, 2 H), 6,73 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 4,72 (dd, <i>J</i> = 12,9, 1,5 Гц, 1 H), 4,60 (dd, <i>J</i> = 12,9, 5,7 Гц, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,26 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 5,6, 1,5 Гц, 1 H), 1,11 (qt, <i>J</i> = 8,2, 4,9 Гц, 1 H), 0,70 (tdd, <i>J</i> = 8,2, 5,6, 4,4 Гц, 1 H), 0,64 (tdd, <i>J</i> = 8,7, 5,6, 4,4 Гц, 1 H), 0,57 (dq, <i>J</i> = 9,8, 4,9 Гц, 1 H), 0,43 (ddd, <i>J</i> = 10,4,</p>	<p>Промежуточное соединение В1б: (<i>S</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-</p>

	<p>9,4, 5,0 Гц, 1 Н); LCMS (Способ Т4) RT 2,46 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{22}H_{19}ClN_5O_3^+$ $[M+H]^+$: 436,1171, Найденное значение: 436,1158.</p>	<p>5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)- дион</p>
<p>Пример 6с: 2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил</p> 	<p>1H ЯМР (500 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 8,11 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1 Н), 8,02 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 Н), 7,68–7,66 (m, 2 Н), 6,73 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 Н), 4,73 (dd, <i>J</i> = 12,9, 1,5 Гц, 1 Н), 4,66–4,55 (m, 1 Н), 3,70 (s, 3 Н), 3,29–3,23 (m, 1 Н), 1,15–1,05 (m, 1 Н), 0,75–0,65 (m, 1 Н), 0,65–0,60 (m, 1 Н), 0,60–0,52 (m, 1 Н), 0,43 (ddd, <i>J</i> = 10,4, 9,4, 5,0 Гц, 1 Н); LCMS (способ Т4) RT 2,47 мин.; расщ. масса/заряд для $C_{22}H_{19}ClN_5O_3^+$ $[M+H]^+$: 436,1171, получено: 436,1157.</p>	<p>Промежуточное соединение В1с: 10-амино-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>
<p>Пример 6д: 2-хлор-4-((2,3,7-триметил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил</p> 	<p>Соединение выделяли в виде смеси диастереоизомеров (<i>d.r.</i> 2:1, <i>диастереоизомер А:диастереоизомер В</i>): <u>Диастереоизомер А:</u> 1H ЯМР (500 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 8,08 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1 Н), 8,01 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 Н), 7,67–7,64 (m, 2 Н), 6,74 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 Н), 5,13–5,07 (m, 1 Н), 3,94–3,88 (m, 1 Н), 3,69 (s, 3 Н), 1,45 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3 Н), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3 Н);</p>	<p>Промежуточное соединение В1д: 10-амино-2,3,7-триметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>

	<p><u>Диастереомер В</u>: ^1H ЯМР (500 МГц, Метанол-d_4) δ 8,03 (d, $J = 6,2$ Гц, 1 H), 8,02–8,01 (m, 1 H), 7,67–7,64 (m, 2 H), 6,72 (d, $J = 6,2$ Гц, 1 H), 3,94–3,88 (m, 1 H), 3,88–3,82 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 1,44 (d, $J = 6,4$ Гц, 3 H), 1,32 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,44 минуты; масса/заряд рассч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 424,1171, Найденное значение: 424,1158.</p>	
--	---	--

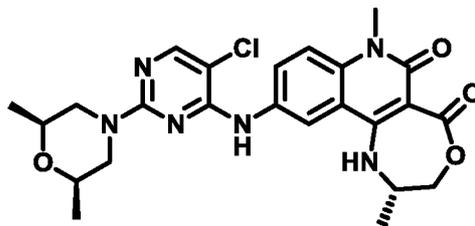
Пример 7а: (S)-10-((5-хлор-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-с]хинолин-5,6(1H,7H)-дион



[00262] Суспендировали смесь карбоната цезия (95 мг, 0,293 ммоль), Xantphos (13 мг, 0,022 ммоль), (S)-10-амино-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-с]хинолин-5,6(1H,7H)-диона (**промежуточное соединение В1а**, 10 мг, 0,037 ммоль), 5-хлор-4-йод-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридина (**промежуточное соединение Н1**, 12 мг, 0,037 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3 мг, 0,004 ммоль) в смеси толуола (3 мл) и DMF (0,5 мл). Полученную суспензию перемешивали при микроволновом облучении при 140°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Суспензию фильтровали и фильтрат разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические экстракты объединяли, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo*. Осуществляли очистку с помощью препаративной HPLC (15-мин. градиент от 60:40 до 0:100 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); расход $20 \text{ мл} \cdot \text{мин.}^{-1}$) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 23%) в виде светло-

желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMF-}d_7$) δ 8,50 (s, 1 H), 8,38 (d, $J = 2,2$ Гц, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,85 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1 H), 7,77 (d, $J = 8,9$ Гц, 1 H), 7,75 (br s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,28 (tt, $J = 8,6, 4,1$ Гц, 1 H), 4,81 (dd, $J = 12,9, 1,6$ Гц, 1 H), 4,65 (dd, $J = 12,9, 5,6$ Гц, 1 H), 4,32–4,23 (m, 1 H), 4,02 (dt, $J = 11,5, 4,4$ Гц, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,67 (ddd, $J = 11,5, 9,4, 2,8$ Гц, 2 H), 2,21–2,07 (m, 2 H), 1,83–1,70 (m, 2 H), 1,54 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 H); LCMS (Способ Х4) RT 2,49 минуты; масса/заряд расч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485,1586, Найденное значение: 485,1542.

Пример 8а: *(S)*-10-((5-хлор-2-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион



Стадия 1. *(S)*-10-((2,5-Дихлорпиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино-[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион

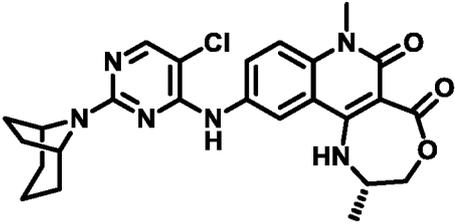
[00263] Перемешивали суспензию 2,4,5-трихлорпиримидина (12 мг, 0,066 ммоль), *(S)*-10-амино-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-диона (**промежуточное соединение В1а**, 20 мг, 0,073 ммоль) и DIPEA (20 мл, 0,110 ммоль) в NMP (1,5 мл) при микроволновом облучении при 140°C в течение 1 ч. Реакционную смесь, содержащую *(S)*-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион, разделяли на аликвоты, подлежащие применению на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (способ Т2) RT 1,27 мин.; масса/заряд 420,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

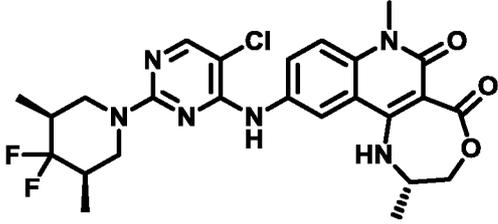
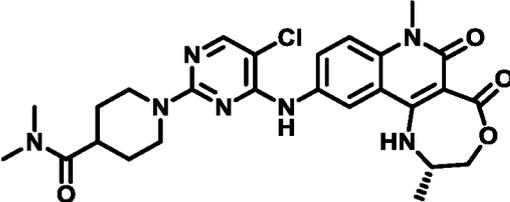
Стадия 2. *(S)*-10-((5-Хлор-2-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион

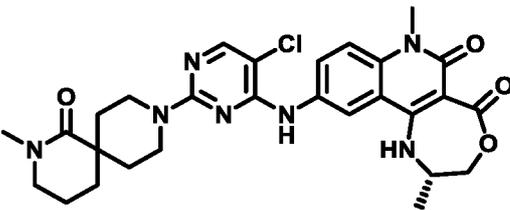
[00264] Перемешивали смесь неочищенного *(S)*-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-диона (со стадии 1; 5 мг, 0,012 ммоль), (2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолина (7 мг, 0,060 ммоль) и DIPEA (6 мл, 0,036 ммоль) в NMP (1,5 мл) при микроволновом облучении при 140°C в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной

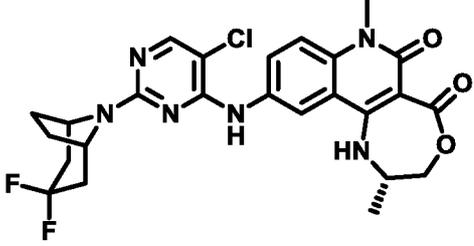
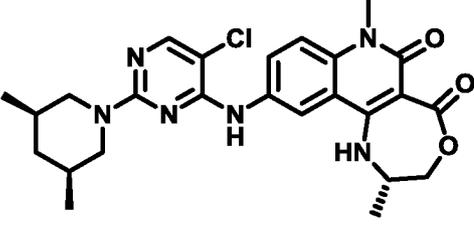
HPLC (3 прогона; 15-мин. градиент от 60:40 до 0:100 H₂O:MeOH (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); расход 20 мл·мин.⁻¹) с получением указанного в заголовке соединения (2 мг, 34% за 2 стадии) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (600 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,20 (d, *J* = 2,4 Гц, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,0 Гц, 1 H), 4,66 (d, *J* = 12,8 Гц, 1 H), 4,44 (dd, *J* = 12,8, 5,0 Гц, 1 H), 4,34 (d, *J* = 13,1 Гц, 2 H), 4,14–3,98 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,61–3,51 (m, 2 H), 2,49 (dt, *J* = 13,7, 10,2 Гц, 2 H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Гц, 3 H), 1,15 (m, 6 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,55 минуты; масса/заряд расщ. для C₂₄H₂₈ClN₆O₄⁺ [M+H]⁺: 499,1855, Найденное значение: 499,1827.

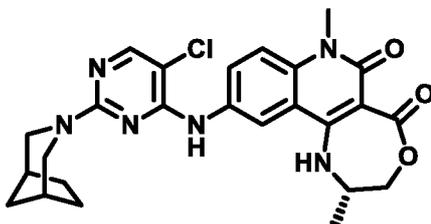
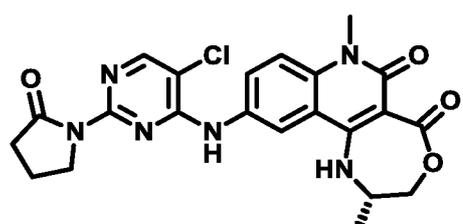
[00265] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **примера 8а**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице, и подходящего амина.

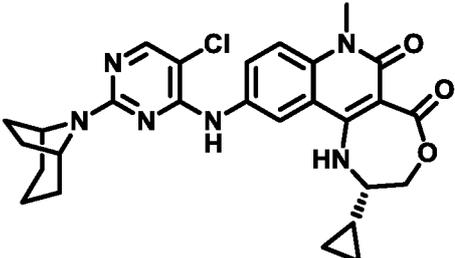
Пример	Данные и примечания	Промежуточное соединение
<p>Пример 8b: (2<i>S</i>)-10-((2-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p> 	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 8,18 (s, 1 H), 8,01 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,2 Гц, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 4,65 (d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 1 H), 4,52–4,45 (m, 2 H), 4,44 (dd, <i>J</i> = 12,8, 5,2 Гц, 1 H), 4,10–4,02 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,05–1,98 (m, 2 H), 1,95–1,85 (m, 1 H), 1,85–1,75 (m, 5 H), 1,59–1,51 (m, 1 H), 1,48–1,42 (m, 1 H), 1,40 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,30 минуты; масса/заряд расщ. для C₂₅H₂₈ClN₆O₃⁺ [M+H]⁺:</p>	<p>Промежуточное соединение В1а: (S)-10-амино-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>

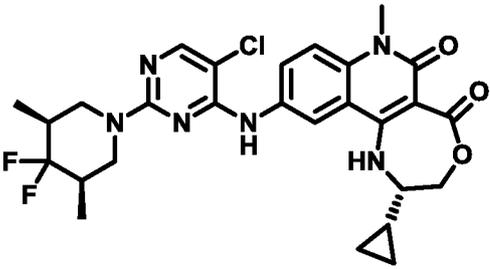
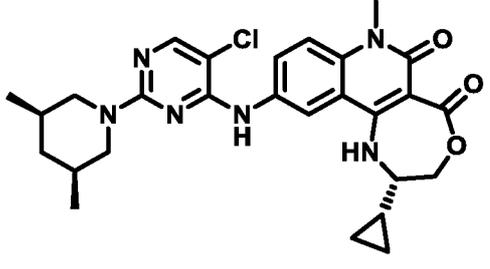
	495,1906, Найденное значение: 495,1889.	
<p>Пример 8с: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 8,18 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1 H), 7,99 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1 H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H), 4,66 (d, <i>J</i> = 13,0 Гц, 1 H), 4,55–4,47 (m, 2 H), 4,44 (dd, <i>J</i> = 13,0, 5,0 Гц, 1 H), 4,10–4,02 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,78–2,58 (m, 2 H), 2,01–1,83 (m, 2 H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3 H), 0,98 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3 H), 0,96 (d, <i>J</i> = 6,6, 3 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,97 минуты; масса/заряд расч. для C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₃⁺ [M+H]⁺: 533,1874, Найденное значение: 533,1857.</p>	<p>Промежуточное соединение В1а: (<i>S</i>)-10-амино-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>
<p>Пример 8д: (<i>S</i>)-1-(5-хлор-4-((2,7-диметил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-<i>N,N</i>-диметилпиперидин-4-карбоксамид</p> 	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 8,19 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H), 4,64 (d, <i>J</i> = 13,0 Гц, 1 H), 4,60–4,54 (m, 2 H), 4,42 (dd, <i>J</i> = 13,0, 5,0 Гц, 1 H), 4,10–4,02 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H), 3,02–2,94 (m, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 2,91–2,87 (m, 1 H), 1,75–1,55 (m, 4</p>	<p>Промежуточное соединение В1а: (<i>S</i>)-10-амино-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-</p>

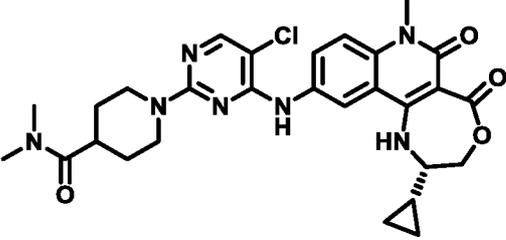
	<p>H), 1,38 (d, $J = 6,7$ Гц, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,15 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{26}H_{31}ClN_7O_4^+$ $[M+H]^+$: 540,2121, Найденное значение: 540,2098.</p>	дион
<p>Пример 8e: (S)-10-((5-хлор-2-(2-метил-1-оксо-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-с]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p> 	<p>1H ЯМР (500 МГц, Метанол-d_4) δ 8,19 (d, $J = 2,2$ Гц, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,89 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Гц, 1 H), 7,50 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 4,62 (dd, $J = 12,9, 1,4$ Гц, 1 H), 4,40 (dd, $J = 12,9, 5,1$ Гц, 1 H), 4,25–4,18 (m, 2 H), 4,07–4,00 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,35 (кажущийся. t, $J = 5,9$ Гц, 1 H), 3,38–3,34 (m, 2 H), 3,24–3,16 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 2,37 (кажущийся. t, $J = 8,1$ Гц, 1 H), 2,13–1,97 (m, 2 H), 1,95–1,80 (m, 2 H), 1,52–1,42 (m, 2 H), 1,38 (d, $J = 6,7$ Гц, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,28 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{28}H_{33}ClN_7O_4^+$ $[M+H]^+$: 566,2277, Найденное значение: 566,2258.</p>	<p>Промежуточное соединение В1a: (S)-10-амино-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-с]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>
<p>Пример 8f: (2S)-10-((5-хлор-2-(3,3-дифтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, Метанол-d_4) δ 8,13 (d, $J = 2,2$ Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,95 (dd, $J = 9,0,$</p>	<p>Промежуточное соединение</p>

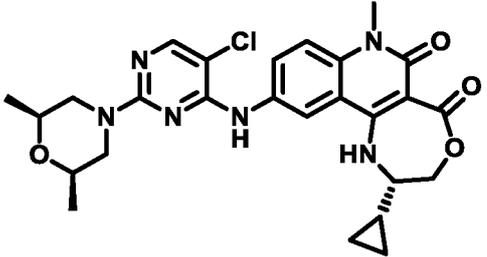
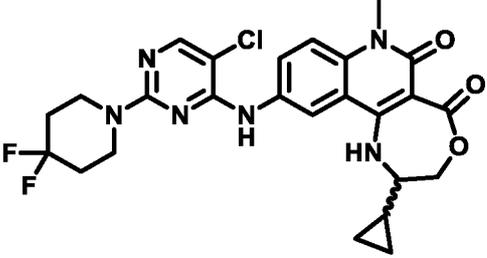
<p>диметил-2,3-дигидро- [1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин- 5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p> 	<p>2,2 Гц, 1 Н), 7,56 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 Н), 4,64 (d, $J = 13,0$ Гц, 1 Н), 4,62–4,55 (m, 2 Н), 4,45 (dd, $J = 13,0, 5,2$ Гц, 1 Н), 4,10–4,02 (m, 1 Н), 3,67 (s, 3 Н), 2,24–1,95 (m, 8 Н), 1,40 (d, $J = 6,7$ Гц, 3 Н); LCMS (Способ Т4) RT 2,71 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{25}H_{26}ClF_2N_6O_3^+ [M+H]^+$: 531,1717, Найденное значение: 531,1694.</p>	<p>В1а: (S)-10-амино-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>
<p>Пример 8g: (S)-10-((5-хлор-2-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p> 	<p>1H ЯМР (500 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 8,18 (d, $J = 2,3$ Гц, 1 Н), 7,91 (s, 1 Н), 7,89 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Гц, 1 Н), 7,50 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 Н), 4,64 (dd, $J = 12,9, 1,4$ Гц, 1 Н), 4,52–4,44 (m, 2 Н), 4,41 (dd, $J = 12,9, 5,1$ Гц, 1 Н), 4,13–4,00 (m, 1 Н), 3,64 (s, 3 Н), 2,25 (ddd, $J = 13,0, 11,3, 8,2$ Гц, 2 Н), 1,86–1,73 (m, 1 Н), 1,58–1,45 (m, 2 Н), 1,40 (d, $J = 6,7$ Гц, 3 Н), 0,86 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 Н), 0,85 (d, $J = 6,6, 3$ Н), 0,78 (q, $J = 12,1$ Гц, 1 Н); LCMS (Способ Т4) RT 2,67 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{25}H_{30}ClN_6O_3^+ [M+H]^+$: 497,2062, Найденное</p>	<p>Промежуточное соединение В1а: (S)-10-амино-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>

	значение: 497,2080.	
<p>Пример 8h: (2<i>S</i>)-10-((2-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 8,23 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,2 Гц, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H), 4,66 (dd, <i>J</i> = 13,0, 1,4 Гц, 1 H), 4,45 (dd, <i>J</i> = 13,0, 5,2 Гц, 1 H), 4,19–4,12 (m, 2 H), 4,07 (ddd, <i>J</i> = 6,8, 5,2, 1,4 Гц, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,91 (tt, <i>J</i> = 13,6, 1,7 Гц, 2 H), 2,30–2,22 (m, 2 H), 1,79–1,65 (m, 2 H), 1,64–1,61 (m, 2 H), 1,56–1,48 (m, 2 H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,47 минуты; масса/заряд расч. для C₂₅H₂₈ClN₆O₃⁺ [M+H]⁺: 495,1906, Найденное значение: 495,1885.</p>	<p>Промежуточное соединение В1а: (S)-10-амино-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>
<p>Пример 8i: (S)-10-((5-хлор-2-(2-оксопирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p> 	<p>¹H ЯМР (500 МГц, DMF-<i>d</i>₇) δ 9,77 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1 H), 9,40 (br s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,26 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,4 Гц, 1 H), 7,96–7,94 (br s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 4,93 (dd, <i>J</i> = 12,9, 1,4 Гц, 1 H), 4,57 (dd, <i>J</i> = 12,9, 4,5 Гц, 1H), 4,46–4,34 (m, 1 H), 4,30–4,21 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,45–2,40 (m, 1 H), 2,39–2,27 (m, 2 H), 2,16–</p>	<p>Промежуточное соединение В1а: (S)-10-амино-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-</p>

	<p>2,04 (m, 1 H), 1,61 (d, $J = 6,7$ Гц, 3 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,62 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{22}H_{22}ClN_6O_4^+$ $[M+H]^+$: 469,1386, Найденное значение: 469,1383.</p>	дион
<p>Пример 8j: (2<i>S</i>)-10-((2-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, Метанол-d_4) δ 8,14–8,11 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 7,54 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 4,72 (dd, $J = 12,9, 1,4$ Гц, 1 H), 4,60 (dd, $J = 12,9, 5,5$ Гц, 1 H), 4,52–4,43 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,28–3,22 (m, 1 H), 2,04–1,98 (m, 2 H), 1,96–1,88 (m, 1 H), 1,88–1,78 (m, 4 H), 1,61–1,50 (m, 1 H), 1,50–1,37 (m, 2 H), 1,20–1,07 (m, 1 H), 0,76–0,70 (m, 1 H), 0,69–0,62 (m, 1 H), 0,62–0,55 (m, 1 H), 0,47–0,42 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,44 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{27}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 521,2062, Найденное значение: 521,2046.</p>	<p>Промежуточное соединение В1b: (S)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>
<p>Пример 8к: (S)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, Метанол-d_4) δ 8,21 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1 H), 7,93 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Гц, 1 H), 7,56 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,74 (dd, $J = 12,9,$</p>	<p>Промежуточное соединение В1b: (S)-10-амино-2-</p>

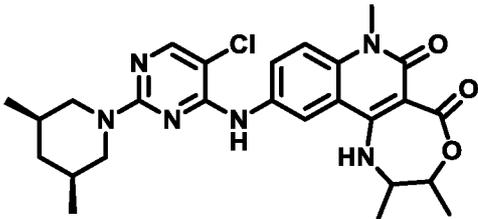
<p>[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хиолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p> 	<p>1,4 Гц, 1 H), 4,59 (dd, $J = 12,9, 5,2$ Гц, 1 H), 4,55–4,47 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,27–3,16 (m, 1 H), 2,75–2,65 (m, 2 H), 2,06–1,84 (m, 2 H), 1,20–1,12 (m, 1 H), 1,00 (d, $J = 6,7$ Гц, 3 H), 0,97 (d, $J = 6,7$ Гц, 3 H), 0,77–0,70 (m, 1 H), 0,70–0,64 (m, 1 H), 0,64–0,57 (m, 1 H), 0,50–0,40 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 3,06 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{27}H_{30}ClF_2N_6O_3^+ [M+H]^+$: 559,2030, Найденное значение: 559,2012.</p>	<p>циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хиолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>
<p>Пример 8l: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хиолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, Метанол-d_4) δ 8,22 (d, $J = 2,2$ Гц, 1 H), 7,97 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Гц, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,54 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 4,73 (d, $J = 12,9$ Гц, 1 H), 4,62–4,56 (m, 2 H), 4,57–4,45 (m, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,25–3,14 (m, 1 H), 2,32–2,20 (m, 2 H), 1,62–1,48 (m, 2H), 1,20–1,12 (m, 1 H), 0,88 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 H), 0,86 (d, $J = 6,6, 3$ H), 0,79 (q, $J = 12,1$ Гц, 1 H), 0,75–0,70 (m, 1 H), 0,70–0,64 (m, 1 H), 0,64–0,58 (m, 1 H), 0,48–0,42 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,80</p>	<p>Промежуточное соединение В1b: (<i>S</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хиолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>

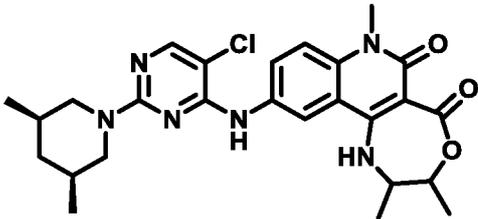
	<p>минуты; масса/заряд рассч. для $C_{27}H_{32}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 523,2219, Найденное значение: 523,2200.</p>	
<p>Пример 8m: (<i>S</i>)-1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-<i>N,N</i>-диметилпиперидин-4-карбоксамид</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 8,19 (d, $J = 2,2$ Гц, 1 H), 8,00–7,95 (m, 2 H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 4,71 (d, $J = 12,8$ Гц, 1 H), 4,62–4,53 (m, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,30–3,20 (m, 1 H), 3,15 (s, 3 H), 3,02–2,86 (m, 3 H), overlapping with 2,93 (s, 3 H), 1,77–1,54 (m, 4 H), 1,16–1,07 (m, 1 H), 0,76–0,70 (m, 1 H), 0,69–0,62 (m, 1 H), 0,62–0,58 (m, 1 H), 0,48–0,42 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,29 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{28}H_{33}ClN_7O_4^+$ $[M+H]^+$: 566,2277, Найденное значение: 566,2263.</p>	<p>Промежуточное соединение В1b: (<i>S</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>
<p>Пример 8n: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((2<i>S</i>,6<i>R</i>)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 8,21 (d, $J = 2,2$ Гц, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,95 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Гц, 1 H), 7,56 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,74 (dd, $J = 13,0, 1,4$ Гц, 1 H), 4,59 (dd, $J = 12,9, 5,2$ Гц, 2 H), 4,35 (d, $J = 12,8$ Гц, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,62–3,52 (m, 2 H), 3,27–3,18</p>	<p>Промежуточное соединение В1b: (<i>S</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино</p>

	<p>(m, 1 H), 2,51 (ddd, $J = 24,3, 13,2, 10,6$ Гц, 2 H), 1,15 (m, 6 H), 0,77–0,72 (m, 1 H), 0,70–0,64 (m, 1 H), 0,64–0,57 (m, 1 H), 0,48–0,43 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,68 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{26}H_{30}ClN_6O_4^+$ $[M+H]^+$: 525,2012, Найденное значение: 525,1997.</p>	<p>но[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>
<p>Пример 8о: 10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p> 	<p>1H ЯМР (500 МГц, DMF-d_7) δ 9,25 (s, 1 H), 8,67 (d, $J = 2,2$ Гц, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,11 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Гц, 1 H), 7,77 (br d, $J = 4,8$ Гц, 1 H), 7,70 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,96 (dd, $J = 12,9, 1,2$ Гц, 1 H), 4,70 (dd, $J = 12,9, 4,7$ Гц, 1 H), 4,06–3,96 (m, 4 H), 3,78 (s, 3 H), 3,46 (dt, $J = 9,0, 4,7$ Гц, 1 H), 2,25–2,12 (m, 4 H), 1,40–1,26 (m, 1 H), 0,86–0,78 (m, 2 H), 0,76–0,70 (m, 1 H), 0,66–0,60 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,82 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{25}H_{26}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 531,1717, Найденное значение: 531,1702.</p>	<p>Промежуточное соединение В1с: 10-амино-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>

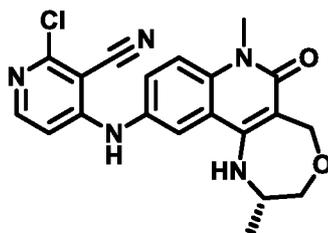
[00266] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа,

аналогичного способу, применяемому для получения **примера 8а**. Соединения из **примера 8р** и **примера 8q** представляют собой пару диастереоизомеров, в которых один представляет собой *цис*-, а другой *транс*-изомер относительно оксазепинонового кольца. Соединения разделяли с помощью препаративной HPLC (15-мин. градиент от 60:40 до 0:100 H₂O:MeOH (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); расход 20 мл·мин.⁻¹) с вымыванием сначала соединения из **примера 8р**, а затем соединения из **примера 8q**. Однозначно не было определено, какое из них представляло собой *цис*-, и какое из них представляло собой *транс*-структуру. Оба соединения являются рацемическими.

Пример	Данные и примечания	Промежуточное соединение
<p>Пример 8р: <i>rac</i>-(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,3,7-триметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион или <i>rac</i>-(2<i>S</i>,3<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,3,7-триметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p> 	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 8,23 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,2 Гц, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 5,11–5,05 (m, 1H), 4,52–4,44 (m, 2 H), 3,87–3,81 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 2,25 (q, <i>J</i> = 12,7 Гц, 2 H), 1,85–1,75 (m, 1 H), 1,60–1,48 (m, 2 H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3 H), 1,34 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3 H), 0,85 (d, <i>J</i> = 6,6, Гц, 3 H), 0,84 (d, <i>J</i> = 6,6, Гц, 3 H), 0,83–0,74 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,72 минуты; масса/заряд рассч. для C₂₆H₃₂ClN₆O₃⁺ [M+H]⁺:</p>	<p>Промежуточное соединение В1d: 10-амино-2,3,7-триметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>

	511,2219, Найденное значение: 511,2208.	
<p>Пример 8q: <i>rac</i>-(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,3,7-триметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион или <i>rac</i>-(2<i>S</i>,3<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,3,7-триметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p> 	<p>¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-<i>d</i>₄) δ 8,12 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1 H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,2 Гц, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 4,55–4,41 (m, 2 H), 3,94–3,86 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 2,30–2,22 (m, 2 H), 1,85–1,78 (m, 1 H), 1,61–1,47 (m, 2 H), 1,44 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3 H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3 H), 0,89 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3 H), 0,86 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3 H), 0,84–0,75 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,81 минуты; масса/заряд расч. для C₂₆H₃₂ClN₆O₃⁺ [M+H]⁺: 511,2219, Найденное значение: 511,2225.</p>	<p>Промежуточное соединение В1d: 10-амино-2,3,7-триметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p>

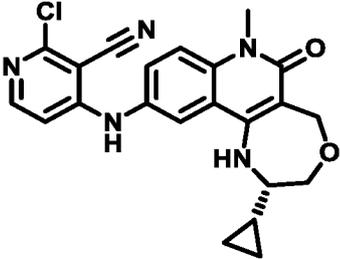
Пример 9а: (*S*)-2-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил



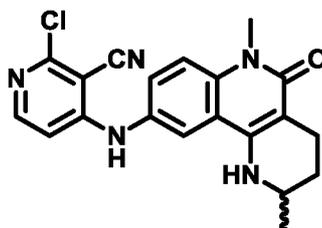
[00267] Перемешивали суспензию DIPEA (7 мкл, 0,041 ммоль), 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрила (3 мг, 0,019 ммоль) и (*S*)-10-амино-2,7-диметил-2,3,5,7-тетрагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-6(1*H*)-она (промежуточное соединение В2а, 4 мг,

0,014 ммоль) в NMP (1,5 мл) при микроволновом облучении при 160°C в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC (15-мин. градиент от 60:40 до 0:100 H₂O:MeOH (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); расход 20 мл·мин.⁻¹) с получением указанного в заголовке соединения (1 мг, 19%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,06 (d, *J* = 2,2 Гц, 1 H), 8,00 (d, *J* = 6,2 Гц, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,9 Гц, 1 H), 7,58 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Гц, 1 H), 6,71 (d, *J* = 6,2 Гц, 1 H), 4,94 (d, *J* = 14,4 Гц, 1 H), 4,84 (d, *J* = 14,4 Гц, 1 H), 3,96 (ddd, *J* = 9,2, 6,5, 3,0 Гц, 1 H), 3,93 (dd, *J* = 11,1, 3,0 Гц, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,64 (dd, *J* = 11,1, 8,9 Гц, 1 H), 1,27 (d, *J* = 6,6 Гц, 3 H). LCMS (Способ Т4) RT 2,53 минуты; масса/заряд расщ. для C₂₀H₁₉ClN₅O₂⁺ [M+H]⁺: 396,1222, Найденное значение: 396,1214.

[00268] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **примера 9а**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице, и подходящего амина.

Пример	Данные и примечания	Промежуточное соединение
<p>Пример 9b: (<i>S</i>)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)нитрилонитрил</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,09 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1 H), 8,02 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,3 Гц, 1 H), 6,77 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1 H), 4,89–4,88 (m, 2 H; ниже пика H₂O) 4,00 (dd, <i>J</i> = 11,4, 3,1 Гц, 1 H), 3,86 (dd, <i>J</i> = 11,4, 8,1 Гц, 1 H), 3,72 (s, 3H), 2,80 (ddd, <i>J</i> = 10,0, 8,1, 3,1 Гц, 1 H), 1,12–1,02 (m, 1 H), 0,70–0,50 (m, 2 H), 0,46–0,28 (m, 2 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,67 минуты; масса/заряд рассч. для C₂₂H₂₁ClN₅O₂⁺ [M+H]⁺: 422,1378, Найденное значение: 422,1367.</p>	<p>Промежуточное соединение В2b: (<i>S</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-2,3,5,7-тетрагидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-6(1<i>H</i>)-он</p>

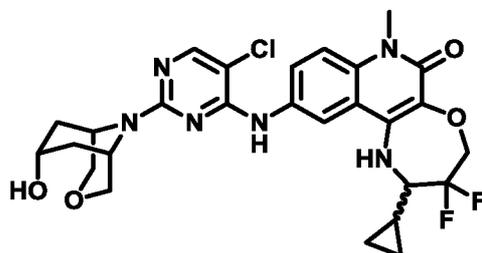
Пример 10а: 2-хлор-4-((2,6-диметил-5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[*h*][1,6]-нафтиридин-9-ил)амино)нитрилонитрил



[00269] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл), содержащий 9-амино-2,6-диметил-2,3,4,6-тетрагидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-5(1*H*)-он (**промежуточное соединение С1**; 12 мг, 0,05 ммоль), добавляли 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрил (11 мг, 0,06 ммоль), NMP (0,51 мл) и триэтиламин (14 мкл, 0,10 ммоль). Флакон закрывали и

продували аргоном в течение 5 мин. Затем флакон нагревали при 160°C с помощью микроволнового облучения в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeCN и непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC (15-мин. градиент от 60:40 до 0:100 H₂O:MeOH (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); расход 20 мл·мин.⁻¹) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 51%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (d, *J* = 6,1 Гц, 1 H), 7,44–7,37 (m, 3 H), 6,92 (s, 1 H), 6,59 (d, *J* = 6,1 Гц, 1 H), 4,51 (s, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,58–3,47 (m, 1 H), 2,86 (ddd, *J* = 17,6, 5,3, 3,9 Гц, 1 H), 2,60 (ddd, *J* = 17,6, 10,5, 5,9 Гц, 1 H), 2,09–2,00 (m, 1 H), 1,69–1,52 (m, 1 H), 1,34 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H); LCMS (Способ X4) RT 2,60 минуты; масса/заряд расщ. для C₂₀H₁₉ClN₅O⁺ [M+H]⁺: 380,1278, Найденное значение: 380,1280.

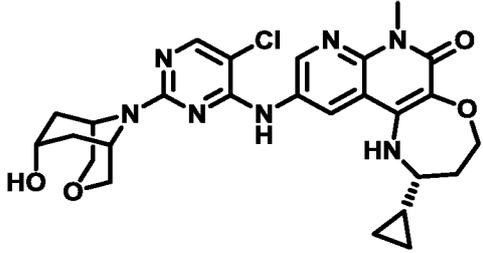
Пример 11а: 10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*s*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он



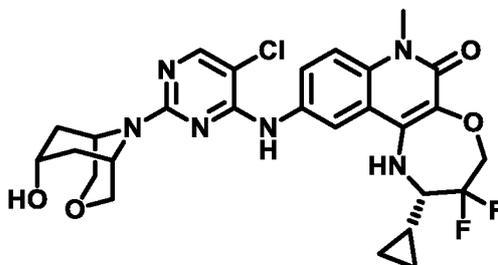
[00270] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали 10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он (промежуточное соединение **A11**; 15 мг, 0,047 ммоль) и (1*R*,5*S*,7*s*)-9-(5-хлор-4-(метилсульфонил)-пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ол (промежуточное соединение **J2**; 17 мг, 0,050 ммоль). Добавляли 2,2,2-трифторэтанол (1,0 мл) с последующим добавлением трифторуксусной кислоты (4,00 мкл, 0,052 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar и закрывали крышкой. Реакционную смесь нагревали при 70°C в нагревательном блоке в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток повторно растворяли в DMSO (1 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 10 до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке

соединения (7 мг, 27%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 8,02–7,99 (m, 2 H), 7,88 (dd, $J = 9,1, 1,7$ Гц, 1 H), 7,54 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,62–4,37 (m, 4 H), 3,94–3,84 (m, 3 H), 3,79–3,73 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,30–3,26 (m, 1 H), 2,24–2,14 (m, 2 H), 1,83–1,73 (m, 2 H), 1,43–1,36 (m, 1 H), 0,82–0,76 (m, 1 H), 0,69–0,63 (m, 1 H), 0,63–0,57 (m, 1 H), 0,37–0,31 (m, 1 H); LCMS (Способ Х4) RT 2,95 минуты; масса/заряд расч. для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 575,1985, Найденное значение: 575,1973.

[00271] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **примера 11а**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице, и подходящего амина.

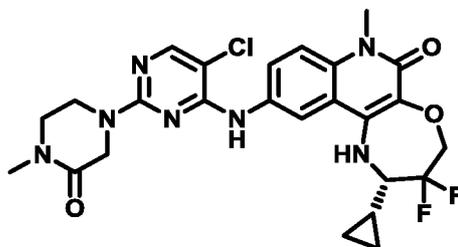
Пример	Данные и примечания	Промежуточное соединение
<p>Пример 11b: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>S</i>)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>][1,8]нафтиридин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,80 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1 H), 8,38 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 4,68–4,33 (m, 3 H), 4,25–4,19 (m, 1 H), 3,94–3,85 (m, 3 H), 3,79–3,72 (m, 5 H), 2,95 (dt, <i>J</i> = 9,4, 3,5 Гц, 1 H), 2,38–2,31 (m, 1 H), 2,23–2,15 (m, 2 H), 2,14–2,07 (m, 1 H), 1,83–1,73 (m, 2 H), 1,25–1,18 (m, 1 H), 0,68–0,61 (m, 2 H), 0,44–0,38 (m, 1 H), 0,35–0,30 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ X4) RT 2,94 минуты; масса/заряд рассч. для C₂₆H₃₁ClN₇O₄⁺ [M+H]⁺: 540,2126, Найденное значение: 540,2137.</p>	<p>Промежуточное соединение А7а: (<i>R</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>][1,8]нафтиридин-6(7<i>H</i>)-он и промежуточное соединение J2: (1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>S</i>)-9-(5-хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ол</p>

Пример 11с: (*S*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*R*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он



[00272] Во флакон для микроволновой обработки (объем 2-5 мл) загружали (*S*)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он (**промежуточное соединение A1m**; 29 мг, 0,09 ммоль) и (1*R*,5*S*,7*S*)-9-(5-хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ол (**промежуточное соединение J2**; 36 мг, 0,11 ммоль). Добавляли трифторэтанол (1,0 мл) с последующим добавлением трифторуксусной кислоты (7,7 мкл, 0,10 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ag и закрывали крышкой. Реакционную смесь нагревали при 70°C в нагревательном блоке в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток повторно растворяли в DMSO (1 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 10 до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)). Фракции, содержащие продукт, пропускали через колонку SCX-2 (2 г), элюировали с помощью MeOH (15 мл) с последующим добавлением 2 н. раствора аммиака в метаноле (30 мл). Основную фракцию концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 31%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,02–7,99 (m, 2 H), 7,88 (dd, *J* = 9,1, 1,7 Гц, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Гц, 1 H), 4,62–4,37 (m, 4 H), 3,94–3,84 (m, 3 H), 3,79–3,73 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,30–3,26 (m, 1 H), 2,24–2,14 (m, 2 H), 1,83–1,73 (m, 2 H), 1,43–1,36 (m, 1 H), 0,82–0,76 (m, 1 H), 0,69–0,63 (m, 1 H), 0,63–0,57 (m, 1 H), 0,37–0,31 (m, 1 H); LCMS (Способ X4) RT 2,98 минуты; масса/заряд расщ. для C₂₇H₃₀ClF₂N₆O₄⁺ [M+H]⁺: 575,1985, Найденное значение: 575,1987.

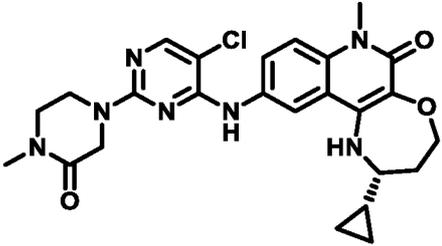
Пример 12а: (*S*)-10-((5-хлор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он

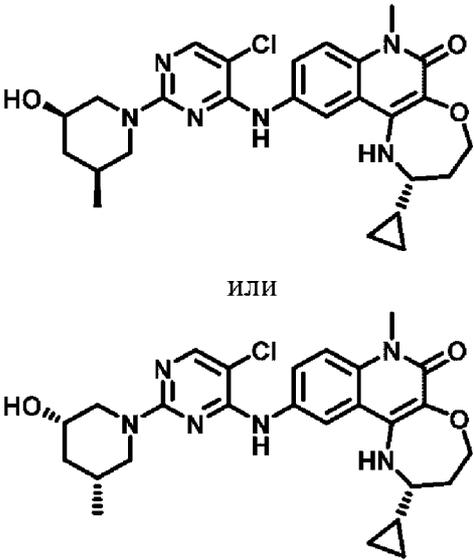
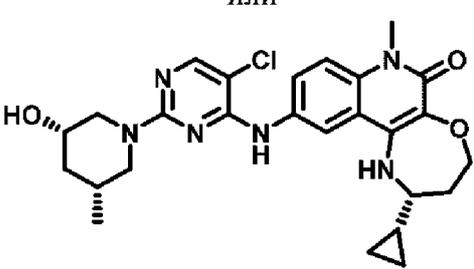


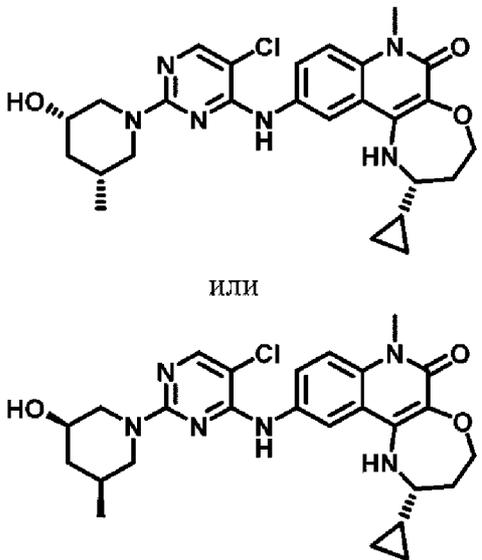
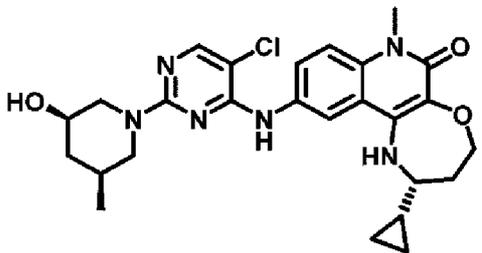
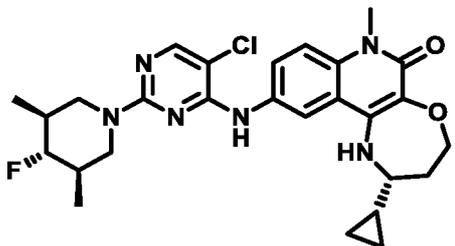
[00273] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали (*S*)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он (**промежуточное соединение A10a**; 7 мл, 0,015 ммоль), 1-метилпиперазин-2-он (4 мг, 0,037 ммоль) и DIPEA (13 мкл, 0,075 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar и закрывали крышкой. Добавляли NMP (0,65 мл) и реакцию смесь нагревали при 140°C с помощью микроволнового облучения в течение 1 ч. Реакционную смесь растворяли в DMSO (0,8 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; 10→60→80→100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)). Фракции, содержащие продукт, объединяли, пропускали через SCX-2 (1 г), дополнительно пропускали MeOH (10 мл) и продукт элюировали 2 н. раствором аммиака в метаноле (25 мл). Растворитель удаляли *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 57%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,04 (d, *J* = 2,2 Гц, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,92 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Гц, 1 H), 7,57 (d, *J* = 9,1 Гц, 1 H), 4,53–4,38 (m, 2 H), 4,24 (d, *J* = 18,2 Гц, 1 H), 4,18 (d, *J* = 18,2 Гц, 1 H), 3,98–3,92 (m, 1 H), 3,92–3,87 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,47–3,39 (m, 2 H), 3,35–3,28 (m, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 1,42–1,37 (m, 1 H), 0,82–0,75 (m, 1 H) 0,68–0,57 (m, 2 H), 0,37–0,31 (m, 1 H); LCMS (Способ X4) RT 2,85 минуты; масса/заряд расч. для C₂₅H₂₇ClF₂N₇O₃⁺ [M+H]⁺: 546,1832, Найденное значение: 546,18342.

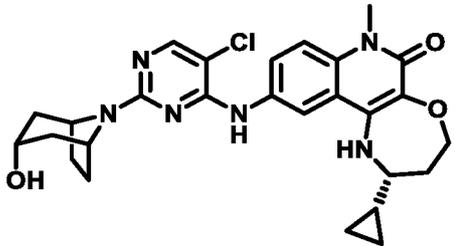
[00274] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **примера 12а**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице, и подходящего амина. В случае **примера 12с**, **примера 12d**, **примера 12е** и

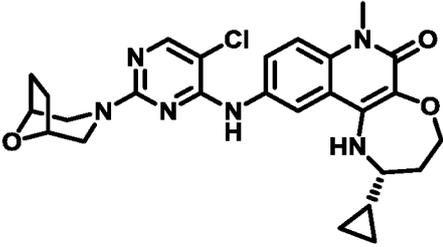
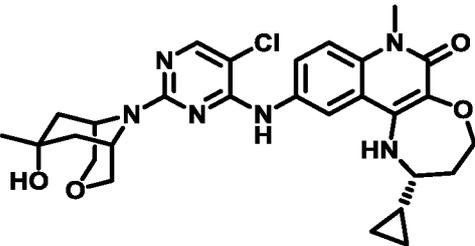
примера 12u, реакционные смеси нагревали при 140°C в нагревательном блоке в течение 2-3 ч. В случае **примера 12f**, **примера 12i**, **примера 12p**, **примера 12s**, **примера 12t** и **примера 12x**, реакционные смеси нагревали при 140°C с помощью микроволнового облучения в течение 90 мин. – 3 ч. В случае **примера 12n** и **примера 12o**, реакционные смеси нагревали при 140°C с помощью микроволнового облучения в течение 1 ч. с последующим нагреванием при 140°C в нагревательном блоке в течение 4 ч. В случае **примера 12v** реакционную смесь нагревали при 140°C в нагревательном блоке в течение 6 ч. В случае **примера 12h** реакционную смесь нагревали при 160°C в нагревательном блоке в течение ночи. В случае **примера 12j** и **примера 12w** реакционные смеси нагревали при 160°C с помощью микроволнового облучения в течение 10-12 ч. В случае **примера 12c** и **примера 12d** стадию очистки SCX-2 не осуществляли. В случае **примера 12h** и **примера 12x** требовалась дополнительная стадия очистки с помощью хроматографии с нормальной фазой.

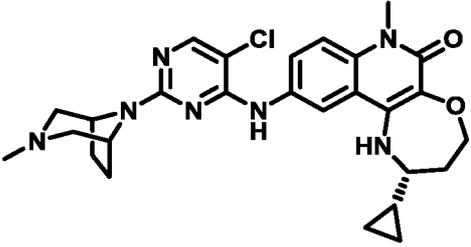
Пример	Данные и примечания	Промежуточно е соединение
<p>Пример 12b: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,00 (s, 1 H), 7,98 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,3 Гц, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 4,42–4,36 (m, 1 H), 4,27–4,15 (m, 3 H), 3,98–3,88 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,43 (t, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,94 (dt, <i>J</i> = 9,5, 3,5 Гц, 1 H), 2,36–2,29 (m, 1 H), 2,14–2,07 (m, 1 H), 1,25–1,19 (m, 1 H), 0,67–0,60 (m, 2 H), 0,42–0,37 (m, 1 H), 0,35–0,30 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ X4) RT 2,78 минуты; масса/заряд рассч.</p>	<p>Промежуточно е соединение A10b: (<i>R</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>

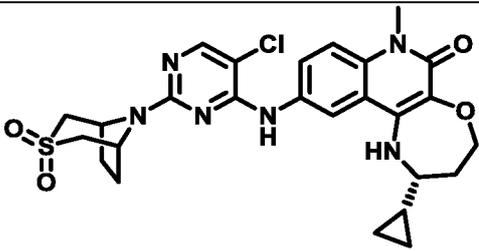
	для $C_{25}H_{29}ClN_7O_3^+$ $[M+H]^+$: 510,2020, Найденное значение: 510,2023.	
<p>Пример 12с: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он или (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он : муравьиная кислота (1:2)</p>  <p>или</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,13 (s, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 7,99–7,90 (m, 2 H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,4 Гц, 1 H), 4,72 (dd, <i>J</i> = 12,5, 4,8 Гц, 1 H), 4,53–4,47 (m, 1 H), 4,43–4,37 (m, 1 H), 4,22–4,16 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,57–3,50 (m, 1 H), 2,96 (td, <i>J</i> = 9,6, 3,4 Гц, 1 H), 2,47 (dd, <i>J</i> = 12,5, 10,5 Гц, 1 H), 2,39–2,27 (m, 2 H), 2,16–2,05 (m, 2 H), 1,62 (ddt, <i>J</i> = 15,0, 11,6, 5,2 Гц, 1 H), 1,24 (dtd, <i>J</i> = 17,3, 8,3, 7,8, 3,7 Гц, 1 H), 1,08 (q, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1 H), 0,95 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3 H), 0,68–0,63 (m, 2 H), 0,46–0,41 (m, 1 H), 0,38–0,32 (m, 1H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,70 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{26}H_{32}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 511,2219, Найденное значение: 511,2219.</p>	<p>Промежуточно е соединение А10б: (<i>R</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он и промежуточно е соединение М2а: (3<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-метилпиперидин-3-ол или (3<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-метилпиперидин-3-ол</p>
<p>Пример 12д: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,18 (s, 1 H), 8,00 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1 H), 7,98–7,92 (m, 2 H), 7,51 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1 H),</p>	<p>Промежуточно е соединение А10б: (<i>R</i>)-2-циклопропил-</p>

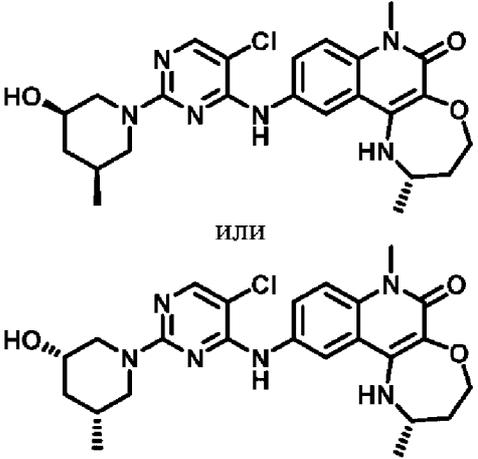
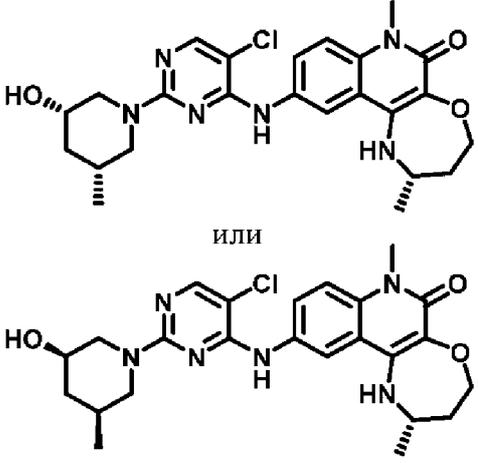
<p>1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он или (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он : муравьиная кислота (1:1)</p>  <p>или</p> 	<p>4,76–4,69 (m, 1 H), 4,51–4,46 (m, 1 H), 4,43–4,37 (m, 1 H), 4,22–4,15 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,53 (tt, $J = 10,9, 4,6$ Гц, 1 H), 2,95 (td, $J = 9,6, 3,5$ Гц, 1 H), 2,47 (dd, $J = 12,4, 10,5$ Гц, 1 H), 2,40–2,24 (m, 2 H), 2,15–2,03 (m, 2 H), 1,67–1,57 (m, 1 H), 1,28–1,20 (m, 1 H), 1,07 (q, $J = 11,8$ Гц, 1 H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 H), 0,69–0,62 (m, 2 H), 0,45–0,40 (m, 1 H), 0,34 (dd, $J = 9,9, 4,4$ Гц, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,70 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{26}H_{32}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 511,2219, Найденное значение: 511,2230.</p>	<p>10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он и промежуточное соединение M2b: (3<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-метилпиперидин-3-ол или (3<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-метилпиперидин-3-ол</p>
<p>Пример 12е: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>R</i>)-4-фтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,05 (d, $J = 2,2$ Гц, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,87 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Гц, 1 H), 7,53 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,58–4,50 (m, 2 H), 4,44–4,38 (m, 1 H), 4,23–4,17 (m, 1 H), 3,84 (dt, $J = 49,9, 9,9$ Гц, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,96 (td, $J = 9,5, 3,6$ Гц, 1 H), 2,57–2,48 (m, 2 H), 2,38–2,31 (m, 1 H), 2,15–2,08 (m, 1 H), 1,75–1,65 (m, 2 H), 1,28–1,20 (m, 1 H),</p>	<p>Промежуточное соединение A10b: (<i>R</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он и</p>

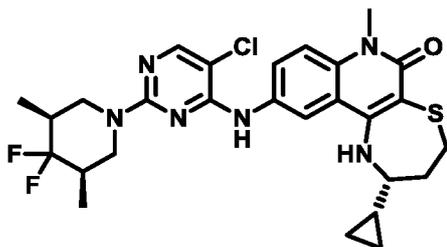
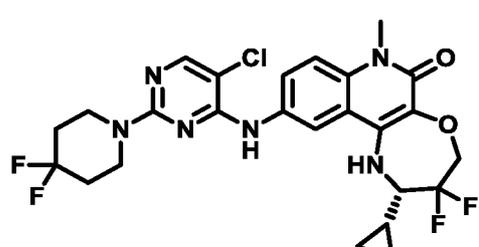
	<p>1,03 (d, $J = 6,5$ Гц, 6 H), 0,69–0,63 (m, 2 H), 0,45–0,40 (m, 1 H), 0,38–0,32 (m, 1H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 3,13 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{27}H_{33}ClFN_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 527,2332, Найденное значение: 527,2320.</p>	<p>промежуточно е соединение O1: (3<i>S</i>,4<i>r</i>,5<i>R</i>)-4-фтор-3,5-диметилпиперидина гидрохлорид</p>
<p>Пример 12f: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,01 (br s, 1 H), 7,98 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Гц, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,51 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,51–4,44 (m, 2 H), 4,42–4,36 (m, 1 H), 4,21–4,15 (m, 1 H), 4,01–3,98 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 2,93 (dt, $J = 9,5, 3,4$ Гц, 1 H), 2,36–2,25 (m, 3 H), 2,14–2,06 (m, 3 H), 1,98–1,91 (m, 2 H), 1,72 (dd, $J = 14,4, 6,2$ Гц, 2 H), 1,24–1,18 (m, 1 H), 0,68–0,62 (m, 2 H), 0,43–0,38 (m, 1 H), 0,38–0,30 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Х4) RT 2,43 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{27}H_{32}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 523,2224, Найденное значение: 523,2228.</p>	<p>Промежуточно е соединение A10b: (<i>R</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 12g: (<i>R</i>)-10-((2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,02 (d, $J = 2,2$ Гц, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,91 (dd, $J = 9,1,$</p>	<p>Промежуточно е соединение A10b: (<i>R</i>)-2-</p>

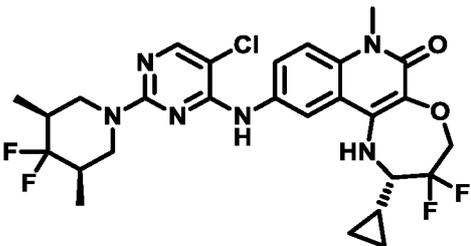
<p>циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>2,2 Гц, 1 Н), 7,51 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 Н), 4,41–4,36 (m, 3 Н), 4,22–4,16 (m, 1 Н), 4,07 (dd, $J = 12,8, 6,3$ Гц, 2 Н), 3,71 (s, 3 Н), 3,12–3,05 (m, 2 Н), 2,95 (dt, $J = 9,6, 3,5$ Гц, 1 Н), 2,37–2,30 (m, 1 Н), 2,14–2,06 (m, 1 Н), 1,92–1,85 (m, 2 Н), 1,79–1,72 (m, 2 Н), 1,25–1,19 (m, 1 Н), 0,69–0,62 (m, 2 Н), 0,44–0,39 (m, 1 Н), 0,36–0,31 (m, 1 Н);</p> <p>LCMS (Способ Х4) RT 2,93 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{26}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 509,2068, Найденное значение: 509,2073.</p>	<p>циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 12h: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>S</i>)-7-гидрокси-7-метил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 7,99 (s, 1 Н), 7,92 (d, $J = 2,3$ Гц, 1 Н), 7,88–7,85 (m, 1 Н), 7,50 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 Н), 4,55 (br s, 2 Н), 4,41–4,35 (m, 1 Н), 4,22–4,16 (m, 1 Н), 3,96–3,90 (m, 2 Н), 3,81–3,76 (m, 2 Н), 3,69 (s, 3 Н), 2,92 (td, $J = 9,5, 3,6$ Гц, 1 Н), 2,36–2,28 (m, 1 Н), 2,12–2,05 (m, 1 Н), 2,03–1,95 (m, 2 Н), 1,84–1,76 (m, 2 Н), 1,25–1,17 (m, 1 Н), 1,16 (s, 3 Н), 0,67–0,60 (m, 2 Н), 0,42–0,37 (m, 1 Н), 0,34–0,28 (m, 1</p>	<p>Промежуточное соединение A10b: (<i>R</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он и промежуточное соединение</p>

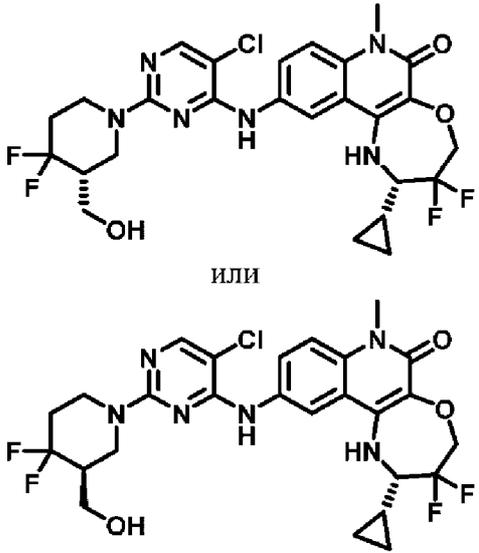
	<p>H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,90 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{28}H_{34}ClN_6O_4^+$ $[M+H]^+$: 553,2325, Найденное значение: 553,2332.</p>	<p>P1: (1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>S</i>)-7-метил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ол</p>
<p>Пример 12i: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 7,99–7,94 (m, 3 H), 7,52 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,56–4,49 (m, 2 H), 4,42–4,36 (m, 1 H), 4,22–4,15 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,93 (dt, $J = 9,5, 3,5$ Гц, 1 H), 2,73–2,67 (m, 2 H), 2,37–2,29 (m, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,13–2,06 (m, 1 H), 1,98–1,89 (m, 4 H), 1,25–1,19 (m, 1 H), 0,68–0,62 (m, 2 H), 0,44–0,38 (m, 1 H), 0,36–0,30 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,43 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{27}H_{33}ClN_7O_2^+$ $[M+H]^+$: 522,2379, Найденное значение: 522,2360.</p>	<p>Промежуточно е соединение A10b: (<i>R</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 12j: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-(3,3-диоксидо-3-тиа-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,07 (s, 1 H), 7,97 (d, $J = 2,1$ Гц, 1 H), 7,86 (dd, $J = 9,1, 2,1$ Гц, 1 H), 7,54 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,92–4,87 (m, 1 H), 4,84–4,82 (m, 1 H; under H₂O пик), 4,42–4,36 (m, 1 H), 4,23–</p>	<p>Промежуточно е соединение A10b: (<i>R</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-</p>

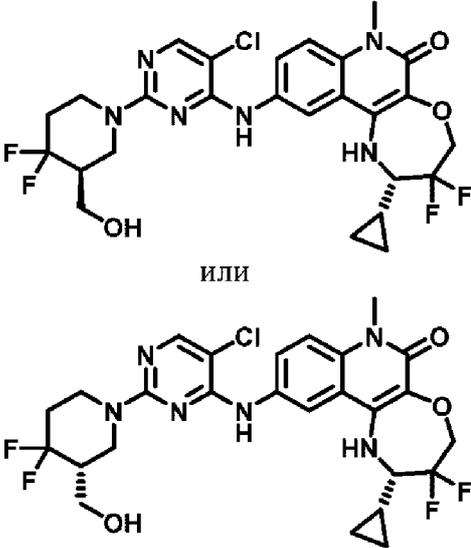
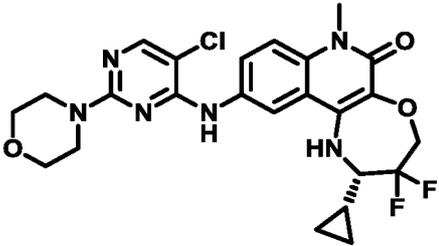
	<p>4,18 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,45 (dt, $J = 13,8, 3,3$ Гц, 2 H), 3,19 (d, $J = 13,8$ Гц, 2 H), 2,95 (dt, $J = 9,5, 3,5$ Гц, 1 H), 2,45–2,38 (m, 2 H), 2,36–2,30 (m, 1 H), 2,19–2,14 (m, 2 H), 2,13–2,07 (m, 1 H), 1,27–1,20 (m, 1 H), 0,68–0,61 (m, 2 H), 0,42–0,38 (m, 1 H), 0,34–0,30 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,82 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{26}H_{30}ClN_6O_4S^+$ $[M+H]^+$: 557,1732, Найденное значение: 557,1729.</p>	<p>7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 12к: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он или (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,74 (s, 1 H), 8,14 (d, $J = 2,2$ Гц, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,69 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 7,37 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,59 (br s, 1 H), 4,36 (br s, 1 H), 4,18–4,06 (m, 2 H), 3,93–3,88 (m, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,34 (tt, $J = 10,5, 4,6$ Гц, 1 H), 2,33 (dd, $J = 12,3, 10,5$ Гц, 1 H), 2,18 (t, $J = 12,3$ Гц, 1 H), 2,14–2,02 (m, 1 H), 1,95–1,88 (m, 1 H), 1,79–1,75 (m, 1 H), 1,53–1,45 (m, 1 H), 1,32 (d, $J = 6,5$ Гц, 3 H), 0,95 (q, $J = 11,8$ Гц, 1 H), 0,83 (d, $J = 6,5$ Гц, 3</p>	<p>Промежуточно е соединение A10d: (<i>S</i>)-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он и промежуточно е соединение M2a: (3<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-метилпипериди</p>

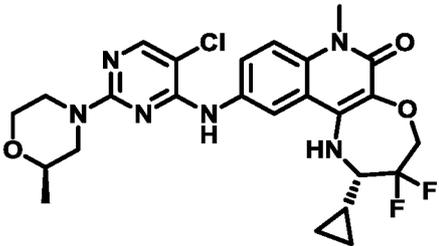
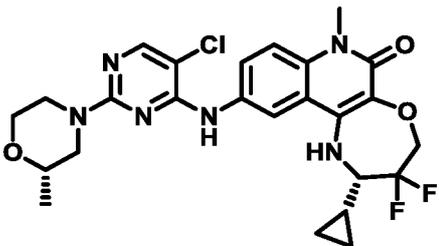
	<p>H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,53 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{24}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 485,2062, Найденное значение: 485,2056.</p>	<p>н-3-ол или (3<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-метилпиперидин-3-ол</p>
<p>Пример 12l: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он или (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,73 (s, 1 H), 8,14 (d, $J = 2,3$ Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 7,38 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 5,47 (br s, 1 H), 4,93 (s, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,23–4,03 (m, 2 H), 3,93–3,86 (m, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,36–3,32 (m, 1 H), 2,33 (dd, $J = 12,3, 10,4$ Гц, 1 H), 2,19 (t, $J = 12,1$ Гц, 1 H), 2,14–2,05 (m, 1 H), 1,97–1,90 (m, 1 H), 1,80–1,75 (m, 1 H), 1,59–1,46 (m, 1 H), 1,34 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 H), 0,96 (q, $J = 11,8$ Гц, 1 H), 0,84 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,53 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{24}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 485,2062, Найденное значение: 485,2064.</p>	<p>Промежуточное соединение A10d: (<i>S</i>)-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он и промежуточное соединение M2b: (3<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-метилпиперидин-3-ол или (3<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-метилпиперидин-3-ол</p>
<p>Пример 12m: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ</p>	<p>Промежуточное</p>

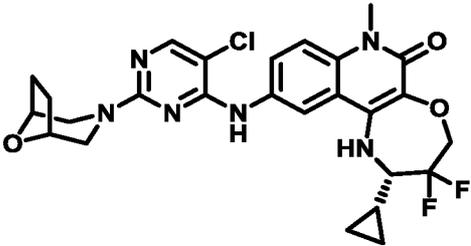
<p>((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>8,01 (s, 1 H), 7,76–7,64 (m, 2 H), 7,30 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,65–4,56 (m, 2 H), 4,39 (s, 1 H), 3,98–3,90 (m, 1 H), 3,77–3,66 (m, 4 H), 2,98–2,89 (m, 1 H), 2,79–2,68 (m, 2 H), 2,26–2,15 (m, 1 H), 2,06–1,87 (m, 3 H), 1,07 (d, $J = 6,7$ Гц, 6 H), 1,05–0,95 (m, 1 H), 0,73–0,64 (m, 1 H), 0,62–0,53 (m, 1 H), 0,43–0,35 (m, 1 H), 0,30–0,21 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 3,35 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{27}H_{32}ClF_2N_6OS^+$ $[M+H]^+$: 561,2009, Найденное значение: 561,1998.</p>	<p>е соединение А10с: (<i>R</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 12н: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,07 (d, $J = 2,1$ Гц, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,89 (dd, $J = 9,2, 2,1$ Гц, 1 H), 7,56 (d, $J = 9,2$ Гц, 1 H), 4,56–4,46 (m, 1 H), 4,46–4,37 (m, 1 H), 3,85–3,80 (m, 4 H), 3,72 (s, 3 H), 3,34–3,28 (m, 1 H), 1,98–1,90 (m, 4 H), 1,42–1,36 (m, 1 H), 0,82–0,76 (m, 1 H), 0,69–0,63 (m, 1 H), 0,63–0,58 (m, 1 H), 0,38–0,32 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Х4) RT 3,33 минуты; масса/заряд рассч.</p>	<p>Промежуточно е соединение А10а: (<i>S</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>

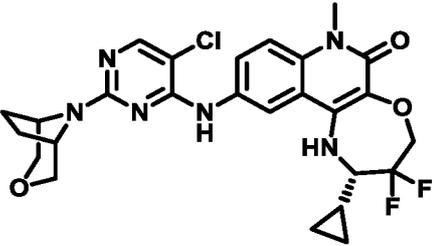
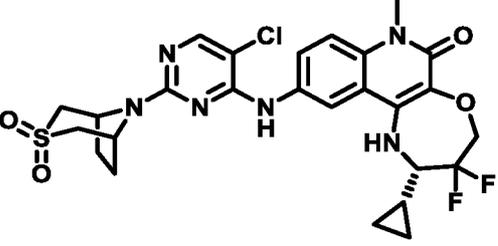
	для $C_{25}H_{26}ClF_4N_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 553,1742, Найденное значение: 553,1738.	
<p>Пример 12о: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,04 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,2 Гц, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 4,53–4,36 (m, 4 H), 3,72 (s, 3 H), 3,33–3,27 (m, 1 H), 2,72–2,65 (m, 2 H), 1,98–1,88 (m, 2 H), 1,43–1,37 (m, 1 H), 0,99 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3 H), 0,98 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3 H), 0,82–0,76 (m, 1 H), 0,68–0,57 (m, 2 H), 0,37–0,31 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Х4) RT 3,61 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{27}H_{30}ClF_4N_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 581,2055, Найденное значение: 581,2065.</p>	<p>Промежуточно е соединение А10а: (<i>S</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 12р: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((<i>R</i>)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он или (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((<i>S</i>)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,07–8,00 (m, 3 H), 7,56 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 4,58–4,39 (m, 3 H), 4,30 (d, <i>J</i> = 14,2 Гц, 1 H), 3,91 (dd, <i>J</i> = 11,2, 3,9 Гц, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,52–3,46 (m, 1 H), 3,46–3,40 (m, 1 H), 3,32–3,25 (m, 2 H), 2,18–2,08 (m, 1 H), 2,08–1,97 (m, 1 H), 1,97–1,84 (m, 1 H), 1,46–1,37 (m, 1 H), 0,85–0,78 (m, 1 H), 0,72–</p>	<p>Промежуточно е соединение А10а: (<i>S</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино</p>

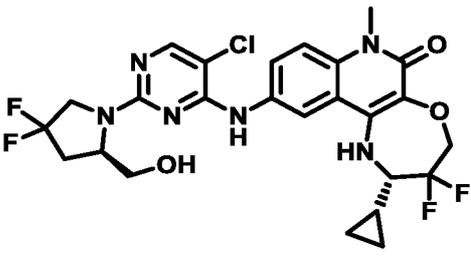
<p>циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>  <p>или</p>	<p>0,66 (m, 1 H), 0,65–0,59 (m, 1 H), 0,40–0,33 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,96 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{26}H_{28}ClF_4N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 583,1842, Найденное значение: 583,1832.</p>	<p>[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он и промежуточное соединение N2a: (<i>R</i>)-(4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол или (<i>S</i>)-(4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол</p>
<p>Пример 12q: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((<i>S</i>)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он или (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((<i>R</i>)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,08–8,00 (m, 3 H), 7,56 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 4,55–4,40 (m, 3 H), 4,27 (d, $J = 13,9$ Гц, 1 H), 3,90 (dd, $J = 11,1, 4,0$ Гц, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,53–3,44 (m, 2 H), 3,31–3,27 (m, 2 H), 2,19–2,07 (m, 1 H), 2,06–1,97 (m, 1 H), 1,97–1,84 (m, 1 H), 1,48–1,38 (m, 1 H), 0,85–0,77 (m, 1 H), 0,71–0,59 (m, 2 H), 0,40–0,33 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,96 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{26}H_{28}ClF_4N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 583,1842, Найденное</p>	<p>Промежуточное соединение A10a: (<i>S</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он и промежуточное соединение N2b: (<i>S</i>)-(4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол</p>

 <p style="text-align: center;">или</p>	<p>значение: 583,1835.</p>	<p>ин-3- ил)метанол или (<i>R</i>)-(4,4- дифторпиперид ин-3- ил)метанол</p>
<p>Пример 12r: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-морфолинопириимидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(<i>7H</i>)-он</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,08 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,2 Гц, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 4,52–4,36 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,69–3,66 (m, 4 H), 3,65–3,62 (m, 4 H), 3,35–3,28 (m, 1 H), 1,44–1,37 (m, 1 H), 0,83–0,75 (m, 1 H), 0,70–0,64 (m, 1 H), 0,64–0,58 (m, 1 H), 0,38–0,32 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,84 минуты; масса/заряд рассч. для C₂₄H₂₆ClF₂N₆O₃⁺ [M+H]⁺: 519,1717, Найденное значение: 517,1720.</p>	<p>Промежуточно е соединение А10а: (<i>S</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпириимидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(<i>7H</i>)-он</p>
<p>Пример 12s: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((<i>R</i>)-2-метилморфолино)пириимидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,07 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,2 Гц, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> = 9,1</p>	<p>Промежуточно е соединение А10а: (<i>S</i>)-2-циклопропил-</p>

<p>[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>Гц, 1 Н), 4,52–4,36 (m, 2 Н), 4,34 (кажущийся. d, $J = 13,0$ Гц, 1 Н), 4,26 (кажущийся. d, $J = 13,3$ Гц, 1 Н), 3,87 (dd, $J = 11,6, 2,5$ Гц, 1 Н), 3,71 (s, 3 Н), 3,57–3,49 (m, 2 Н), 3,34–3,27 (m, 1 Н), 2,96–2,90 (m, 1 Н), 2,59 (dd, $J = 13,0, 10,5$ Гц, 1 Н), 1,44–1,36 (m, 1 Н), 1,15 (d, $J = 6,2$ Гц, 3 Н), 0,82–0,76 (m, 1 Н), 0,70–0,64 (m, 1 Н), 0,63–0,58 (m, 1 Н), 0,38–0,32 (m, 1 Н);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,95 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 533,1874, Найденное значение: 533,1874.</p>	<p>10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 12t: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((<i>S</i>)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,06 (d, $J = 2,1$ Гц, 1 Н), 7,97 (s, 1 Н), 7,91 (dd, $J = 9,1, 2,1$ Гц, 1 Н), 7,54 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 Н), 4,52–4,37 (m, 2 Н), 4,33 (кажущийся. d, $J = 13,0$ Гц, 1 Н), 4,27 (кажущийся. d, $J = 13,3$ Гц, 1 Н), 3,88 (dd, $J = 11,5, 2,7$ Гц, 1 Н), 3,71 (s, 3 Н), 3,58–3,50 (m, 2 Н), 3,31–3,26 (m, 1 Н), 2,96–2,90 (m, 1 Н), 2,58 (dd, $J = 13,1, 10,5$ Гц, 1 Н), 1,44–1,37 (m, 1 Н), 1,15 (d,</p>	<p>Промежуточно е соединение А10а: (<i>S</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>

	<p>$J = 6,2$ Гц, 3 Н), 0,83–0,76 (m, 1 Н), 0,69–0,63 (m, 1 Н), 0,63–0,57 (m, 1 Н), 0,38–0,32 (m, 1 Н);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,95 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 533,1874, Найденное значение: 533,1879.</p>	
<p>Пример 12u: (<i>S</i>)-10-((2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,08 (d, $J = 2,2$ Гц, 1 Н), 7,95 (s, 1 Н), 7,91 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Гц, 1 Н), 7,54 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 Н), 4,53–4,39 (m, 2 Н), 4,39–4,35 (m, 2 Н), 4,09–4,03 (m, 2 Н), 3,71 (s, 3 Н), 3,35–3,28 (m, 1 Н), 3,10–3,05 (m, 2 Н), 1,92–1,85 (m, 2 Н), 1,78–1,72 (m, 2 Н), 1,43–1,36 (m, 1 Н), 0,83–0,76 (m, 1 Н), 0,70–0,64 (m, 1 Н), 0,63–0,57 (m, 1 Н), 0,39–0,33 (m, 1 Н);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,87 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{26}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 545,1874, Найденное значение: 545,1874.</p>	<p>Промежуточно е соединение А10а: (<i>S</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 12v: (<i>S</i>)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,03 (d, $J = 2,1$ Гц, 1 Н), 7,97 (s, 1 Н), 7,93 (dd, $J = 9,1,$</p>	<p>Промежуточно е соединение А10а: (<i>S</i>)-2-</p>

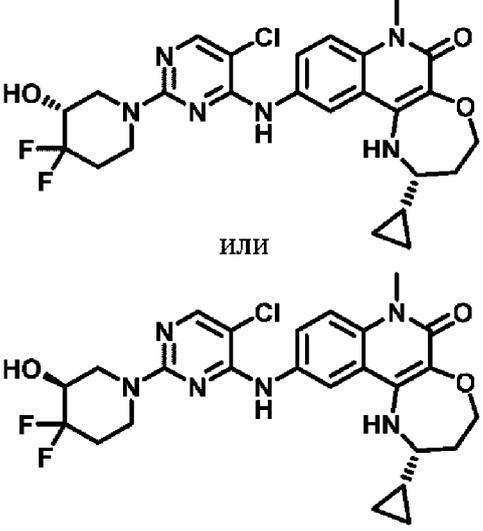
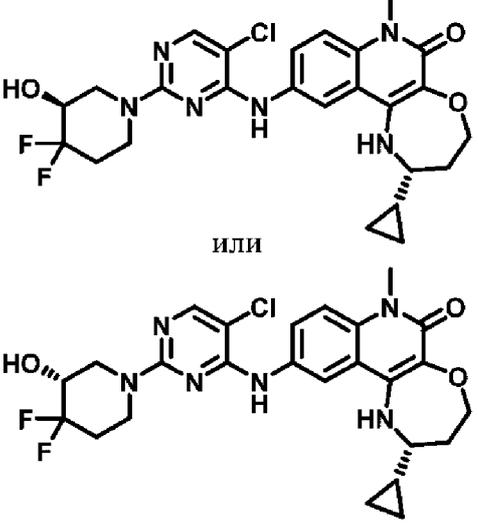
<p>циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>2,1 Гц, 1 Н), 7,54 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 Н), 4,52–4,36 (m, 4 Н), 3,74–3,70 (m, 5 Н), 3,58–3,54 (m, 2Н), 3,34–3,27 (m, 1 Н), 2,04–1,97 (m, 2 Н), 1,97–1,91 (m, 2 Н), 1,43–1,35 (m, 1 Н), 0,82–0,76 (m, 1 Н), 0,69–0,63 (m, 1 Н), 0,63–0,57 (m, 1 Н), 0,38–0,32 (m, 1 Н);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,80 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{26}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 545,1874, Найденное значение: 545,1880.</p>	<p>циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 12w: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-(3,3-диоксидо-3-тиа-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,06 (s, 1 Н, Ar-H), 8,04 (d, $J = 2,1$ Гц, 1 Н, Ar-H), 7,87 (dd, $J = 9,1, 2,1$ Гц, 1 Н), 7,57 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 Н), 4,92–4,83 (m, 2 Н), 4,53–4,38 (m, 2 Н), 3,72 (s, 3 Н), 3,45 (dt, $J = 13,8, 3,4$ Гц, 2 Н), 3,35–3,27 (m, 1 Н), 3,21–3,15 (m, 2 Н), 2,44–2,37 (m, 2 Н), 2,20–2,13 (m, 2 Н), 1,44–1,37 (m, 1 Н), 0,82–0,75 (m, 1 Н), 0,69–0,63 (m, 1 Н), 0,63–0,57 (m, 1 Н), 0,38–0,31 (m, 1 Н);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,90 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{26}H_{28}ClF_2N_6O_4S^+$</p>	<p>Промежуточное соединение A10a: (<i>S</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>

	[M+H] ⁺ : 593,1544, Найденное значение: 593,1543.	
<p>Пример 12х: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((<i>R</i>)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,08 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,94 (кажущийся d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 7,56 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 4,53–4,37 (m, 2 H), 4,38–4,31 (m, 1 H), 4,03 (кажущийся q, <i>J</i> = 12,4 Гц, 1 H), 3,80–3,73 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,70–3,64 (m, 2 H), 3,35–3,27 (m, 1 H), 2,60–2,43 (m, 2 H), 1,45–1,37 (m, 1 H), 0,81–0,75 (m, 1 H), 0,69–0,63 (m, 1 H), 0,63–0,57 (m, 1 H), 0,37–0,30 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,95 минуты; масса/заряд рассч. для C₂₅H₂₆ClF₂N₆O₃⁺ [M+H]⁺: 569,1686, Найденное значение: 569,1679.</p>	<p>Промежуточно е соединение А10а: (<i>S</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>

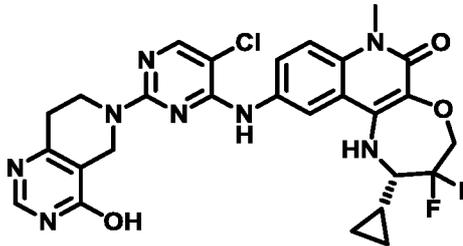
[00275] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **примера 12а** начиная с **промежуточного соединения А10б**. (*R*)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он и гидрохлорид *rac*-4,4-дифторпиперидин-3-ола. Соединения из **примера 12у** и **примера 12z** представляют собой пару энантиомеров, где один представляет собой (*R*)-, а другой представляет собой (*S*)-пиперидинол. Однозначно не было определено, какое из них представляло собой *R*-, и какое из них представляло собой *S*-энантиомер. Соединения разделяли с помощью препаративной хиральной SFC с применением следующего способа.

Рацемическую смесь растворяли до 9 мг/мл в EtOH:CH₂Cl₂ (5:4) и затем очищали с помощью SFC (Lux A1 (21,2 мм × 250 мм, 5 мкм), 40:60 EtOH:CO₂ (0,2% об./об. NH₃); расход 50 мл·мин.⁻¹). Энантиомер, который элюировался раньше, идентифицировали как соединение из **примера 12y**, и энантиомер, который элюировался позже, идентифицировали как соединение из **примера 12z**. Затем объединенные фракции каждого из полученных концентрировали *in vacuo*, после чего хранили в вакуумной печи при 35°C и 5 мбар с получением соединения из **примера 12y** (19 мг) и соединения из **примера 12z** (17 мг) в виде белых твердых веществ. Анализы хиральной чистоты проводились с помощью SFC (Amy-C (4,6 мм × 250 мм, 5 мкм), 40:60 EtOH:CO₂ (0,2% об./об. NH₃); расход 4 мл·мин.⁻¹).

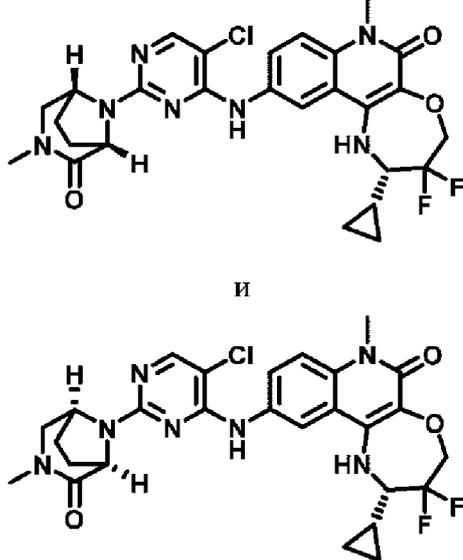
Пример	Данные и примечания
<p>Пример 12y: (R)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-гидроксиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> <p>или (R)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-гидроксиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,01 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,1 Гц, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 4,42–4,36 (m, 1 H), 4,23–4,17 (m, 1 H), 3,95–3,89 (m, 1 H), 3,84–3,78 (m, 3 H), 3,77–3,73 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,95 (dt, <i>J</i> = 9,4, 3,4 Гц, 1 H), 2,37–2,30 (m, 1 H), 2,24–2,14 (m, 1 H), 2,14–2,07 (m, 1 H), 1,93–1,83 (m, 1 H), 1,26–1,19 (m, 1 H), 0,68–0,61 (m, 2 H), 0,45–0,38 (m, 1 H), 0,37–0,29 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,84 минуты; масса/заряд расч. для C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₃⁺ [M+H]⁺: 533,1874, Найденное значение: 533,1877;</p> <p><i>ee</i> = 99,6%; RT 3,19 мин.</p>

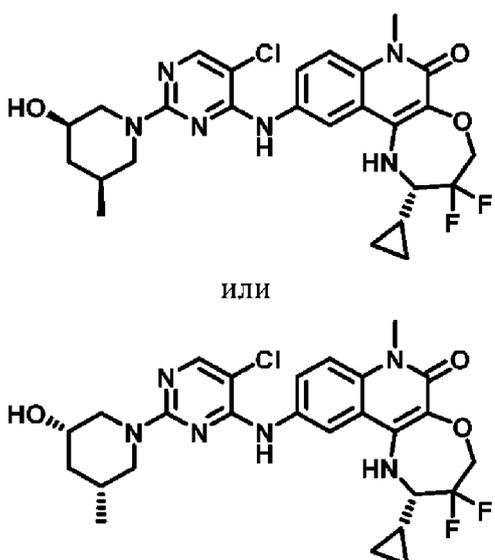
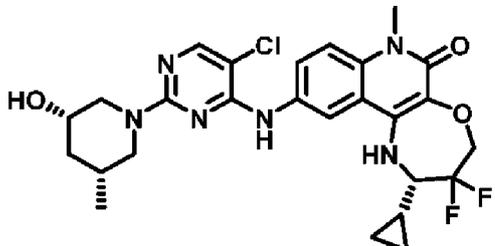
	
<p>Пример 12z: <i>(R)</i>-10-((5-хлор-2-((<i>S</i>)-4,4-дифтор-3-гидроксиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(<i>7H</i>)-он или <i>(R)</i>-10-((5-хлор-2-((<i>R</i>)-4,4-дифтор-3-гидроксиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(<i>7H</i>)-он</p>	<p>^1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,00 (d, $J = 2,2$ Гц, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,91 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Гц, 1 H), 7,53 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,42–4,36 (m, 1 H), 4,23–4,17 (m, 1 H), 3,99–3,92 (m, 1 H), 3,87–3,81 (m, 1 H), 3,80–3,73 (m, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 2,95 (dt, $J = 9,5, 3,5$ Гц, 1 H), 2,37–2,30 (m, 1 H), 2,22–2,07 (m, 2 H), 1,93–1,83 (m, 1 H), 1,26–1,21 (m, 1 H), 0,68–0,61 (m, 2 H), 0,44–0,38 (m, 1 H), 0,36–0,31 (m, 1 H);</p>
	<p>LCMS (Способ Т4) RT 2,85 минуты; масса/заряд расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 533,1874, Найденное значение: 533,1861; $ee = 99,4\%$; RT 3,75 мин.</p>

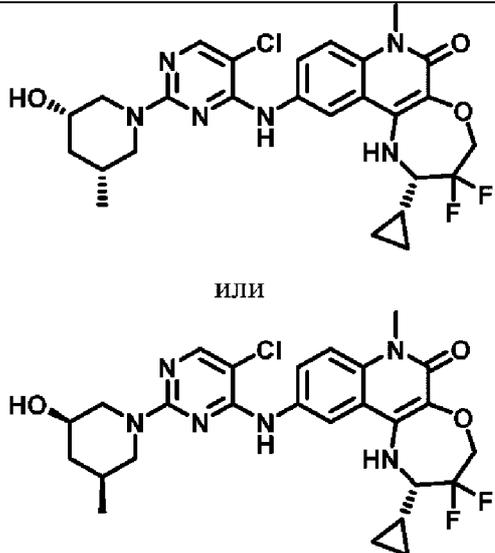
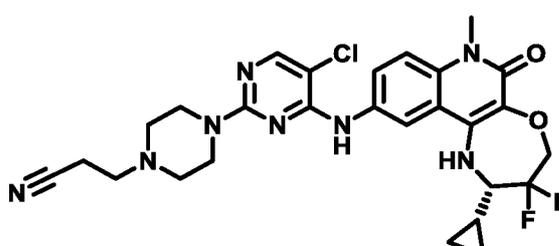
[00276] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **примера 12а**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице, и подходящего амина. В случае **примера 13а** реакционную смесь нагревали при 140°C с помощью микроволнового облучения в течение 8 ч. В случае **примера 13б** и **примера 13с** реакционные смеси нагревали при 160°C с помощью микроволнового облучения в течение 8 ч. и 12 ч. соответственно. В случае **примера 13f** реакционную смесь нагревали при 120°C с помощью микроволнового облучения в течение 1 ч. В случае **примера 13g** и **примера 13h** применяли ацетонитрил вместо NMP и реакционные смеси нагревали при 80°C в нагревательном блоке в течение 1 ч. и 12 ч. соответственно. В случае **примера 13i** реакционную смесь нагревали при 140°C с помощью микроволнового облучения в течение 10 ч. В случае **примера 13j** реакционную смесь нагревали при 140°C в нагревательном блоке в течение 46 ч. В случае **примера 13а – примера 13с** очистку проводили с применением препаративной HPLC. Соединение из **примера 13б** выделяли в виде смеси диастереоизомеров. Соединение из **примера 13с** выделяли в виде смеси *эндо*- и *экзо*-изомеров. В случае **примера 13g** и **примера 13h** стадию очистки с помощью SCX-2 не осуществляли.

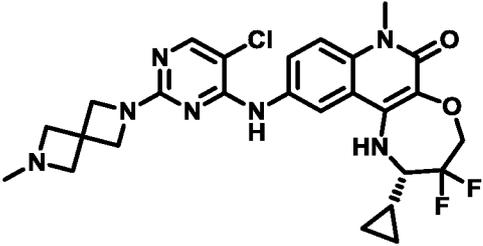
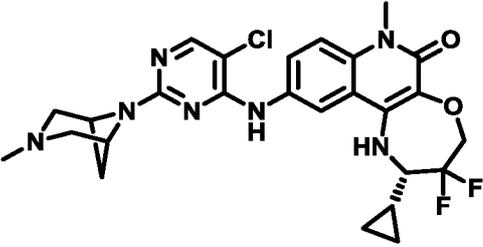
Пример	Данные и примечания	Промежуточное соединение
<p>Пример 13а: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-(4-гидрокси-7,8-дигидропиридо[4,3-<i>d</i>]пиримидин-6(5<i>H</i>)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>¹H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,08–8,06 (m, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,3 Гц, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,52–4,45 (m, 2 H), 4,04–3,94 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,32–2,28 (m, 1 H), 2,78–2,71 (m, 2 H), 1,43–1,35 (m, 1 H), 0,82–0,73 (m, 1 H), 0,68–0,56 (m, 2 H), 0,38–</p>	<p>Промежуточное соединение А10а: (<i>S</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-</p>

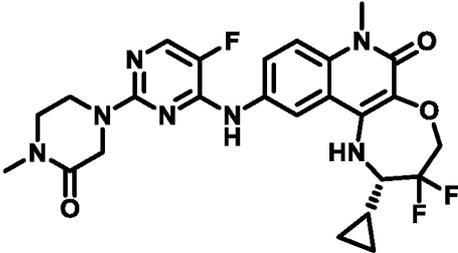
	0,30 (m, 1 H); LCMS (Способ Х4) RT 2,91 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{27}H_{26}ClF_2N_8O_3^+ [M+H]^+$: 583,1784, Найденное значение: 583,1786.	7-метил- 1,2,3,4- тетрагидро- [1,4]оксазепи- но[2,3- с]хинолин- 6(7H)-он
Пример 13b: (S)-10-((5-хлор-2-((1S,5R)-3-метил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он и (S)-10-((5-хлор-2-((1R,5S)-3-метил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	Соединение выделяли в виде смеси диастереоизомеров (<i>d.r.</i> 1:1, <i>диастереоизомер А:диастереоизомер В</i>): <u>Диастереоизомер А:</u> 1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 8,08–8,03 (m, 2 H), 7,92–7,84 (m, 1 H), 7,59 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,68 (d, $J = 7,1$ Гц, 1 H), 4,51 (d, $J = 6,6$ Гц, 2 H), 4,49–4,45 (m, 1 H), 3,79–3,76 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,32–3,27 (m, 1 H), 3,08 (dd, $J = 12,0, 2,1$ Гц, 1 H), 2,81 (s, 3 H), 2,26–2,19 (m, 2 H), 2,00–1,92 (m, 2 H), 1,55–1,42 (m, 1 H), 0,85–0,76 (m, 1 H), 0,69–0,56 (m, 2 H), 0,40–0,32 (m, 1 H); <u>Диастереоизомер В:</u> 1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 8,23 (br s, 1 H), 8,08–8,03 (m, 1 H), 7,92–7,84 (m, 1 H), 7,60 (d, J	Промежуточное соединение А10a: (S)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он и промежуточное соединение Р2: <i>rac</i> -метил-3,8-диазабицикл

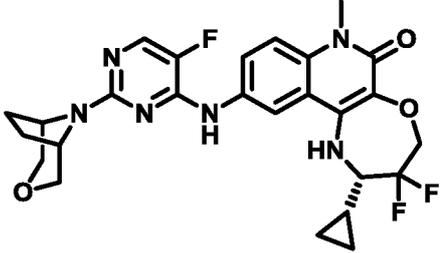
 <p style="text-align: center;">и</p>	<p>= 9,1 Гц, 1 H), 4,76–4,71 (m, 3 H), 4,49–4,45 (m, 1 H), 3,82–3,79 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,32–3,27 (m, 1 H), 3,08 (dd, $J = 12,0, 2,1$ Гц, 1 H), 2,81 (s, 3 H), 2,36–2,27 (m, 2 H), 2,10–2,03 (m, 2 H), 1,55–1,42 (m, 1 H), 0,85–0,76 (m, 1 H), 0,69–0,56 (m, 2 H), 0,47–0,40 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ X4) RT 3,29 минуты; масса/заряд расч. для $C_{27}H_{29}ClF_2N_7O_3^+ [M+H]^+$: 572,1989, Найденное значение: 572,1986.</p>	<p>о[3.2.1]октан -2-он</p>
<p>Пример 13с: (1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>S</i>)-9-(5-хлор-4-(((<i>S</i>)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-<i>N,N</i>-диметил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксамид и (1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>R</i>)-9-(5-хлор-4-(((<i>S</i>)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-<i>N,N</i>-диметил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксамид</p>	<p>Соединение выделяли в виде смеси <i>эндо</i>- и <i>экзо</i>-изомеров (соотношение 1,0:1,3 <i>эндо</i>- : <i>экзо</i>-):</p> <p><u><i>эндо</i>-изомер:</u> 1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,06 (br s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,88 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 7,54 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,60–4,54 (m, 1 H), 4,54–4,56 (m, 1 H), 4,46–4,33 (m, 2 H), 4,27–4,17 (m, 1 H), 4,05–3,98 (m, 1 H), 3,98–3,88 (m, 1 H), 3,85–3,77 (m, 2 H), 3,76–3,72 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 2,11–1,92 (m, 2 H), 1,87–1,75</p>	<p>Промежуточное соединение А10а: (<i>S</i>)-2-циклопропил-10-(((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-</p>

<p>циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>  <p>или</p> 	<p>(m, 2 H), 2,33 (dd, $J = 12,4$, 10,4 Гц, 1 H), 2,18 (t, $J = 12,1$ Гц, 1 H), 1,91 (t, $J = 6,3$ Гц, 1 H), 1,55–1,45 (m, 1 H), 1,37–1,29 (m, 1 H), 0,95 (q, $J = 11,8$ Гц, 1 H), 0,83 (d, $J = 6,7$ Гц, 3 H), 0,75–0,68 (m, 1 H), 0,55–0,47 (m, 2 H), 0,38–0,32 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,77 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 547,2030, Найденное значение: 547,2004.</p>	<p>ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 13е: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он или (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-((3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,75 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 7,44 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 6,20 (d, $J = 4,2$ Гц, 1 H), 4,88–4,80 (m, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 4,50–4,25 (m, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 3,36–3,18 (m, 2 H), 2,32 (dd, $J = 12,3$, 10,4 Гц, 1 H), 2,18 (t, $J = 12,1$ Гц, 1 H), 1,91 (q, $J = 5,7$, 5,0 Гц, 1 H), 1,55–1,44 (m, 1 H), 1,36–1,28 (m, 1 H), 0,94 (q, $J = 11,8$ Гц, 1 H), 0,81 (d, $J = 6,7$ Гц, 3 H), 0,74–0,67 (m, 1 H), 0,56–0,47 (m, 2 H), 0,38–0,30 (m, 1 H);</p>	<p>Промежуточное соединение А10а: (<i>S</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>

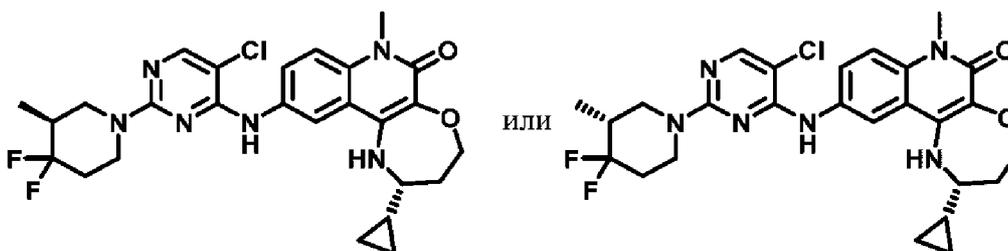
 <p style="text-align: center;">или</p>	<p>LCMS (Способ Т4) RT 2,77 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3^+ [M+H]^+$: 547,2030, Найденное значение: 547,2014.</p>	
<p>Пример 13f: (<i>S</i>)-3-(4-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропаннитрил</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,10 (d, $J = 2,2$ Гц, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,90 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Гц, 1 H), 7,54 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,53–4,37 (m, 2 H), 3,73–3,68 (m, 7 H), 3,35–3,28 (m, 1 H), 2,70–2,66 (m, 2 H), 2,66–2,62 (m, 2 H), 2,54–2,50 (m, 4 H), 1,44–1,36 (m, 1 H), 0,83–0,76 (m, 1 H), 0,70–0,64 (m, 1 H), 0,64–0,57 (m, 1 H), 0,38–0,32 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,51 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{27}H_{30}ClF_2N_8O_2^+ [M+H]^+$: 571,2143, Найденное значение: 571,2129.</p>	<p>Промежуточное соединение А10а: (<i>S</i>)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 13g: (<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-(6-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,49 (br s, 2 H), 8,05 (dd,</p>	<p>Промежуточное</p>

<p>ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он : муравьиная кислота (1 : 2)</p> 	<p>$J = 9,1$ Гц, 1 H), 8,02 (d, $J = 2,1$ Гц, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,52 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,54–4,38 (m, 2 H), 4,25–4,16 (m, 8 H), 3,72 (s, 3 H), 3,36–3,32 (m, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 1,45–1,38 (m, 1 H), 0,84–0,77 (m, 1 H), 0,71–0,65 (m, 1 H), 0,65–0,59 (m, 1 H), 0,39–0,33 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,25 минуты; масса/заряд расч. для $C_{26}H_{29}ClF_2N_7O_2^+ [M+H]^+$: 544,2034, Найденное значение: 544,2020.</p>	<p>соединение А10а: (S)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 13h: (2<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-(3-метил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он : муравьиная кислота (1:1)</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, MeOD-d_4) δ 8,39 (br s, 1 H), 8,07 (d, $J = 2,1$ Гц, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,94 (dd, $J = 9,1, 2,1$ Гц, 1 H), 7,54 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,53–4,37 (m, 2 H), 4,36–4,30 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,41–3,36 (m, 2 H), 3,36–3,32 (m, 1 H), 3,30–3,25 (m, 2 H), 2,74–2,68 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 1,91 (d, $J = 9,2$ Гц, 1 H), 1,43–1,35 (m, 1 H), 0,84–0,77 (m, 1 H), 0,71–0,65 (m, 1 H), 0,65–0,58 (m, 1 H), 0,39–0,32 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,43</p>	<p>Промежуточное соединение А10а: (S)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-</p>

	минуты; масса/заряд расч. для $C_{26}H_{29}ClF_2N_7O_2^+$ $[M+H]^+$: 544,2034, Найденное значение: 544,2018.	<i>c</i>]хинолин- 6(7 <i>H</i>)-он
<p>Пример 13i: (<i>S</i>)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,01 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1 H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,1 Гц, 1 H), 7,92 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 4,53–4,38 (m, 2 H), 4,25 (d, <i>J</i> = 18,1 Гц, 1 H), 4,19 (d, <i>J</i> = 18,1 Гц, 1 H), 3,98–3,93 (m, 1 H), 3,93–3,87 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,45 (кажущийся. t, <i>J</i> = 5,4 Гц, 2 H), 3,36–3,28 (m, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 1,45–1,37 (m, 1 H), 0,81–0,76 (m, 1 H) 0,67–0,57 (m, 2 H), 0,38–0,32 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,64 минуты; масса/заряд расч. для $C_{25}H_{27}F_3N_7O_3^+$ $[M+H]^+$: 530,2122, Найденное значение: 530,2107.</p>	<p>Промежуточное соединение A10e: (<i>S</i>)-10-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>
<p>Пример 13j: (<i>S</i>)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8,02 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1 H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,2 Гц, 1 H), 7,89 (d, <i>J</i> = 3,8 Гц, 1 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 4,53–4,37 (m, 4 H), 3,75 (кажущийся.d, <i>J</i> = 10,8 Гц, 2 H), 3,71 (s, 3</p>	<p>Промежуточное соединение A10e: (<i>S</i>)-10-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-</p>

	<p>H), 3,59–3,55 (m, 2H), 3,34–3,27 (m, 1 H), 2,04–1,98 (m, 2 H), 1,97–1,90 (m, 2 H), 1,42–1,36 (m, 1 H), 0,83–0,76 (m, 1 H), 0,69–0,58 (m, 2 H), 0,39–0,33 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ Т4) RT 2,58 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{26}H_{28}F_3N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 529,2169, Найденное значение: 529,2151.</p>	<p>ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>
---	--	---

Пример 14а: (*R*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он или (*R*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он

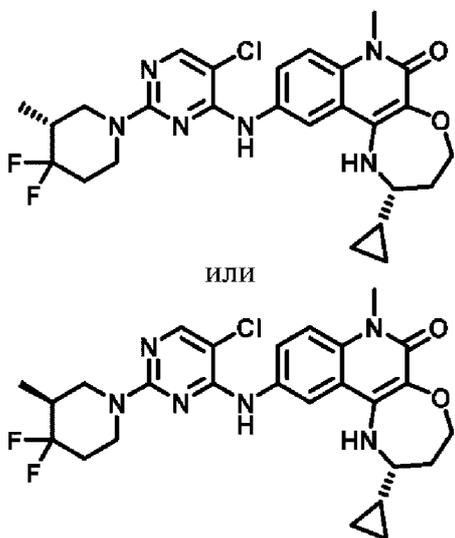


[00277] Нагревали флакон, содержащий (*S*)-4,5-дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин или (*R*)-4,5-дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин (**промежуточное соединение L2a**; 10 мг, 0,035 ммоль), DIPEA (20 мкл, 0,089 ммоль), и (*R*)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (**промежуточное соединение A1d**; 10 мг, 0,035 ммоль) в NMP (0,56 мл), при 140°C с помощью микроволнового облучения в течение 3 ч. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 45 до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)). В полученную смесь добавляли (*R*)-10-амино-2-циклопропил-7-

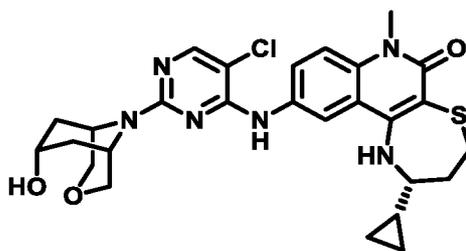
метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он (промежуточное соединение **A1d**; 10 мг, 0,035 ммоль), NMP (0,56 мл) и 3 М водн. HCl (0,1 мл) и реакционную смесь нагревали в нагревательном блоке при 80°C в течение 22 ч. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 45 до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 21%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,34 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 9,2, 2,0 Гц, 1 H), 7,84 (dd, *J* = 9,2, 2,0 Гц, 1 H), 4,52–4,44 (m, 1 H), 4,41–4,34 (m, 1 H), 4,20 (d, *J* = 13,9 Гц, 1 H), 4,10 (d, *J* = 13,0 Гц, 1 H), 3,89 (d, *J* = 1,5 Гц, 3 H), 3,47–3,39 (m, 1 H), 3,20–3,13 (m, 2 H), 2,48–2,40 (m, 1 H), 2,29–2,14 (m, 3 H), 2,13–2,01 (m, 1 H), 1,37–1,29 (m, 1 H), 1,04 (d, *J* = 6,7 Гц, 3 H), 0,73–0,64 (m, 2 H), 0,51–0,45 (m, 1 H), 0,40–0,34 (m, 1 H); LCMS (Способ X4) RT 3,47 минуты; масса/заряд расч. для C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₂⁺ [M+H]⁺: 531,2087, Найденное значение: 531,2091.

[00278] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **примера 14а**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице.

Пример	Данные и примечания	Промежуточное соединение
Пример 14b: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((<i>R</i>)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3- <i>c</i>]хинолин-6(7 <i>H</i>)-он или (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((<i>S</i>)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3- <i>c</i>]хинолин-	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,10 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1 H), 8,06 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 9,0, 2,3 Гц, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 4,45–4,38 (m, 1 H), 4,31–4,21 (m, 2 H), 4,17 (d, <i>J</i> = 13,9 Гц, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,38 (td, <i>J</i> = 12,8, 11,5, 3,1 Гц, 1 H), 3,08 (dd, <i>J</i> = 13,7, 10,6 Гц, 1 H), 2,98 (td, <i>J</i> = 9,4, 3,3 Гц, 1 H),	Промежуточное соединение A1d: (<i>R</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3- <i>c</i>]хинолин-6(7 <i>H</i>)-он и промежуточное соединение L2b: (<i>R</i>)-4,5-дихлор-2-

<p>6(7H)-он</p>  <p>или</p>	<p>2,40–2,31 (m, 1 H), 2,19–2,08 (m, 3 H), 2,03–1,90 (m, 1 H), 1,28–1,20 (m, 1 H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Гц, 3 H), 0,66 (d, $J = 7,9$ Гц, 2 H), 0,44–0,39 (m, 1 H), 0,37–0,32 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ X4) RT 3,47 минуты; масса/заряд расщ. для $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 531,2087, Найденное значение: 531,2084.</p>	<p>(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин или (S)-4,5-дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин</p>
--	---	---

Пример 15а: (R)-10-((5-хлор-2-((1R,5S,7S)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он

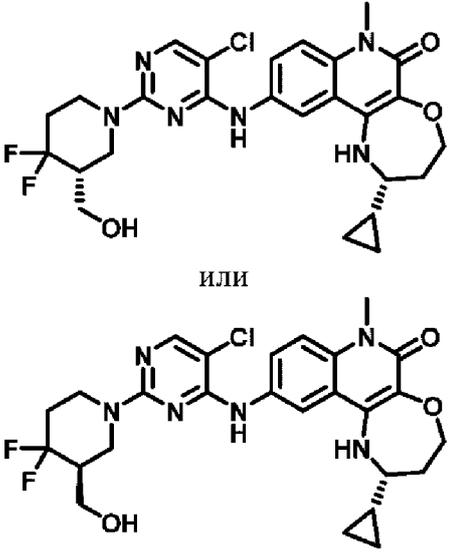
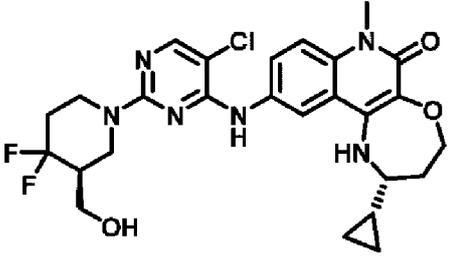


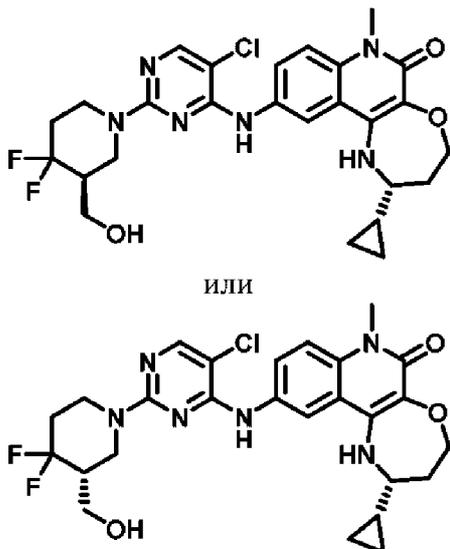
[00279] В раствор (R)-N-(2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]тиазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)формамида (**промежуточное соединение A8c**; 5 мг, 0,015 ммоль) в THF (0,30 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 10 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин., затем охлаждали до 0°C и добавляли (1R,5S,7s)-9-(5-хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ол (**промежуточное соединение J2**; 15 мг, 0,045 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество THF (0,3 мл) и гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 10 мг, 0,25 ммоль) и смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Затем смесь нагревали в закрытом

флаконе до 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., осторожно добавляли воду в смесь, которую затем концентрировали с удалением THF. Остаток разбавляли с помощью DMSO (1,2 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 10 до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)). Фракции, содержащие продукт, объединяли, пропускали через SCX-2 (2 г) и продукт элюировали 2 н. раствором аммиака в метаноле. Растворитель удаляли *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 36%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1 H), 7,74–7,61 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,30 (d, *J* = 9,0 Гц, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 5,67–5,53 (m, 1 H), 4,74–4,65 (m, 1 H), 4,54–4,46 (m, 1 H), 4,33–4,29 (m, 1 H), 3,98–3,89 (m, 4 H), 3,83–3,78 (m, 2 H), 3,75–3,69 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,95 (dd, *J* = 14,6, 6,2 Гц, 1 H), 2,27–2,15 (m, 3 H), 2,06–1,98 (m, 1 H), 1,92–1,83 (m, 2 H), 1,03–0,94 (m, 1 H), 0,75–0,66 (m, 1 H), 0,62–0,54 (m, 1 H), 0,44–0,37 (m, 1 H), 0,31–0,22 (m, 1 H). LCMS (Способ Т4) RT 2,93 минуты; масса/заряд расч. для C₂₇H₃₂ClN₆O₃S⁺ [M+H]⁺: 555,1940, Найденное значение: 555,1931.

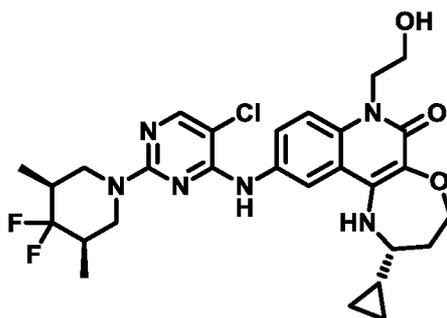
[00280] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **примера 15a**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице, и подходящего замещенного пиримидина. В случае **примера 15b** и **примера 15c** реакционные смеси перемешивали при 60°C непосредственно после добавления сульфона. Дополнительно, вследствие гидролиза исходного материала, представляющего собой сульфон, в условиях реакции последовательно добавляли дополнительные эквиваленты сульфона для достижения более высоких значений превращения в желаемые продукты.

Пример	Данные и примечания	Промежуточно е соединение
Пример 15b: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((<i>R</i>)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,2 Гц, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,95 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1 H), 4,59–4,53 (m, 1 H),	Промежуточно е соединение A11a: (<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-циклопропил-7-метил-6-оксо-

<p>тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он или (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((<i>S</i>)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>  <p>или</p> 	<p>4,42–4,36 (m, 1 H), 4,34–4,29 (m, 1 H), 4,22–4,16 (m, 1 H), 3,90 (dd, $J = 11,2, 4,0$ Гц, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,52–3,47 (m, 1 H), 3,42–3,36 (m, 1 H), 3,24 (dd, $J = 13,5, 10,0$ Гц, 1 H), 2,95 (dt, $J = 9,6, 3,6$ Гц, 1 H), 2,37–2,30 (m, 1 H), 2,16–2,06 (m, 2 H), 2,05–1,96 (m, 1 H), 1,95–1,84 (m, 1 H), 1,26–1,18 (m, 1 H), 0,69–0,61 (m, 2 H), 0,44–0,38 (m, 1 H), 0,37–0,31 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ X4) RT 3,08 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 547,2036, Найденное значение: 547,2029.</p>	<p>1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)формаид и промежуточное соединение K2b: (<i>R</i>)-(1-(5-хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол или (<i>S</i>)-(1-(5-хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол</p>
<p>Пример 15с: (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((<i>S</i>)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он или (<i>R</i>)-10-((5-хлор-2-((<i>R</i>)-4,4-дифтор-3-</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,04 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Гц, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,95 (d, $J = 2,2$ Гц, 1 H), 7,52 (d, $J = 9,1$ Гц, 1 H), 4,55–4,49 (m, 1 H), 4,42–4,37 (m, 1 H), 4,32–4,26 (m, 1 H), 4,21–4,16 (m, 1 H), 3,89 (dd, $J = 11,2, 4,0$ Гц, 1 H),</p>	<p>Промежуточное соединение A11a: (<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино</p>

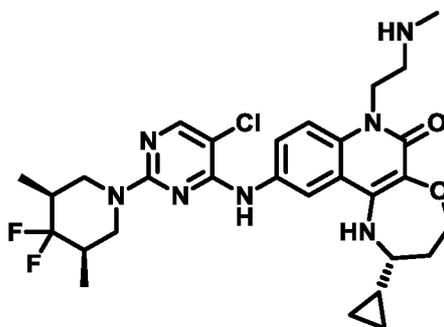
<p>(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>  <p>или</p>	<p>3,71 (s, 3 H), 3,51–3,47 (m, 1 H), 3,45–3,40 (m, 1 H), 3,29–3,25 (m, 1 H), 2,94 (dt, $J = 9,4, 3,6$ Гц, 1 H), 2,37–2,29 (m, 1 H), 2,16–2,08 (m, 2 H), 2,05–1,96 (m, 1 H), 1,95–1,84 (m, 1 H), 1,26–1,19 (m, 1 H), 0,69–0,61 (m, 2 H), 0,45–0,39 (m, 1 H), 0,36–0,30 (m, 1 H);</p> <p>LCMS (Способ X4) RT 3,08 минуты; масса/заряд рассч. для $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 547,2036, Найденное значение: 547,2042.</p>	<p>[2,3-<i>c</i>]хинолин-10-ил)формаид и промежуточно е соединение K2a: (<i>S</i>)-(1-(5-хлор-4-(метилсульфони л)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперид ин-3-ил)метанол или (<i>R</i>)-(1-(5-хлор-4-(метилсульфони л)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперид ин-3-ил)метанол</p>
--	---	--

Пример 16а: (*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он



[00281] Добавляли борогидрид натрия (1,4 мг, 0,037 ммоль) в перемешиваемый раствор 2-((*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-6-оксо-1,3,4,6-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-7(2*H*)-ил)ацетальдегида (**промежуточное соединение A12a**; 5,4 мг, 0,009 ммоль) в безводном метаноле (0,5 мл) при 0°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водн. NaHCO₃ (0,1 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли DMSO (0,5 мл) и реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с удалением MeOH. Неочищенную реакционную смесь в DMSO (дополнительное количество 0,6 мл DMSO применяли для промывания флакона) непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 10 до 30, до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 76%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,01 (d, *J* = 2,2 Гц, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,82 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Гц, 1 H), 7,64 (d, *J* = 9,1 Гц, 1 H), 4,58-4,49 (m, 2 H), 4,46 (t, *J* = 6,3 Гц, 2 H), 4,42-4,37 (m, 1 H), 4,24-4,18 (m, 1 H), 3,85 (t, *J* = 6,3 Гц, 2 H), 2,95 (dt, *J* = 9,5, 3,5 Гц, 1 H), 2,74-2,65 (m, 2 H), 2,37-2,30 (m, 1 H), 2,14-2,06 (m, 1 H), 2,01-1,88 (m, 2 H), 1,25-1,19 (m, 1 H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Гц, 6 H), 0,68-0,60 (m, 2 H), 0,43-0,37 (m, 1 H), 0,35-0,29 (m, 1 H); LCMS (Способ X4) RT 3,46 минуты; масса/заряд расч. для C₂₈H₃₄ClF₂N₆O₃⁺ [M+H]⁺: 575,2349, Найденное значение: 575,2351.

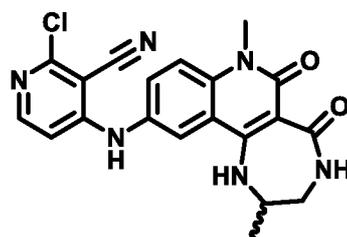
Пример 17а: (*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-(2-(метиламино)этил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он



[00282] Добавляли метиламин (2 М в THF; 0,20 мл, 0,400 ммоль) в перемешиваемый раствор 2-((*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-6-оксо-1,3,4,6-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-

7(2H)-ил)ацетальдегида (**промежуточное соединение A12a**; 6,5 мг, 0,011 ммоль) в THF (0,2 мл) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (6,0 мг, 0,028 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 дней. По истечении этого времени добавляли DCE (0,5 мл), а также дополнительное количество метиламина (2 М в THF; 1,5 мл) и триацетоксиборогидрида натрия (22 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C дополнительно в течение 18 ч. По истечении этого времени добавляли дополнительное количество метиламина (2 М в THF; 0,5 мл) с последующим добавлением ацетата натрия (12 мг) и триацетоксиборогидрида натрия (19 мг). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 24 ч. По истечении этого времени добавляли несколько капель воды и реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакционную смесь повторно растворяли в DMSO (0,8 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 10 до 30, до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением смеси продуктов. Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали *in vacuo* и повторно очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка в виде пипетки, 0%→5%→10%→25% MeOH в CH₂Cl₂) с получением указанного в заголовке соединения (1 мг, 13%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,11 (d, *J* = 2,1 Гц, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,86 (dd, *J* = 9,2, 2,1 Гц, 1 H), 7,53 (d, *J* = 9,2 Гц, 1 H), 4,63–4,59 (m, 2 H), 4,56–4,51 (m, 2 H), 4,44–4,38 (m, 1 H), 4,27–4,22 (m, 1 H), 3,29–3,25 (m, 2 H), 2,99 (dt, *J* = 9,4, 3,5 Гц, 1 H), 2,73–2,66 (m, 5 H), 2,39–2,32 (m, 1 H), 2,16–2,09 (m, 1 H), 2,00–1,91 (m, 2 H), 1,27–1,22 (m, 1 H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Гц, 6 H), 0,69–0,61 (m, 2 H), 0,42–0,37 (m, 1 H), 0,36–0,31 (m, 1 H); LCMS (Способ Т4) RT 2,85 минуты; масса/заряд рассч. для C₂₉H₃₇ClF₂N₇O₂⁺ [M+H]⁺: 588,2660, Найденное значение: 588,2671.

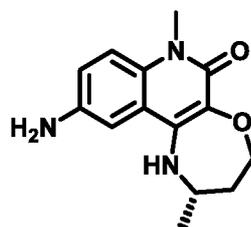
Пример 18a: 2-хлор-4-((2,7-диметил-5,6-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-[1,4]дiazеино[6,5-с]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил



[00283] В раствор этил-4-((1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)амино)-6-((2-хлор-3-цианопиридин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (**промежуточное соединение В3а**; 62 мг, 0,11 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (279 мкл, 1,12 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 15 мин. Добавляли дополнительное количество 4 М HCl в диоксане (279 мкл, 1,12 ммоль) и нагревание продолжали в течение 90 мин. Кислотную реакционную смесь гасили с помощью триэтиламина (389 мкл, 2,79 ммоль) и нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли водой. Органические растворители удаляли *in vacuo* и реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 5 до 50% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 18%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,03–8,01 (m, 1 H), 8,00 (d, *J* = 6,2 Гц, 1 H), 7,62–7,61 (m, 2 H), 6,71 (d, *J* = 6,2 Гц, 1 H), 3,97–3,93 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,58 (dd, *J* = 13,4, 1,7 Гц, 1 H), 3,39–3,27 (m, 1 H), 1,32 (d, *J* = 6,5 Гц, 3 H); LCMS (Способ X4) RT 2,01 минуты; масса/заряд расч. для C₂₀H₁₈ClN₆O₂⁺ [M+H]⁺: 409,1180, Найденное значение: 409,1088.

Промежуточные соединения

Промежуточное соединение А1а: (*S*)-10-амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он



Стадия 1. (*S*)-4-((4-Гидроксибутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1*H*)-он

[00284] В высушенный в печи флакон для микроволновой обработки (объем 10-20 мл) загружали 4-хлор-1-метил-6-нитрохинолин-2(1*H*)-он (**промежуточное соединение F1**; 800 мг, 3,4 ммоль) и (*S*)-3-аминобутан-1-ол (446 мг, 5,0 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ar. Добавляли безводный NMP (10 мл) с последующим добавлением DIPEA (1,2 мл, 6,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 160°C в нагревательном блоке в

течение 20 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Органический экстракт промывали водой (2 × 25 мл). Промывные воды объединяли и дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакционную смесь загружали в сухом виде на диоксид кремния и очищали с помощью флэш-хроматографии (КР-sil на 50 г; от 0% до 10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением (*S*)-4-((4-гидроксипутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1*H*)-она (547 мг, 56%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (d, *J* = 2,5 Гц, 1 H), 8,37 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Гц, 1 H), 7,60 (d, *J* = 9,4 Гц, 1 H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Гц, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 4,57 (t, *J* = 5,0 Гц, 1 H), 3,80–3,71 (m, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,53–3,48 (m, 2 H), 1,94–1,87 (m, 1 H), 1,67–1,60 (m, 1 H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Гц, 3 H).

Стадия 2. (*S*)-3-Бром-4-((4-гидроксипутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1*H*)-он

[00285] Добавляли трифторуксусную кислоту (0,72 мл, 9,4 ммоль) в перемешиваемую смесь *N*-бромсукцинимид (509 мг, 2,9 ммоль) и (*S*)-4-((4-гидроксипутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1*H*)-она (со стадии 1; 547 мг, 1,9 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин., затем при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (30 мл) с последующим добавлением насыщенного водн. NaHCO₃ (3 × 30 мл). Промывные воды объединяли и дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакционную смесь загружали в сухом виде на диоксид кремния и очищали с помощью флэш-хроматографии (КР-sil на 25 г; от 0% до 10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением (*S*)-3-бром-4-((4-гидроксипутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1*H*)-она (532 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (d, *J* = 2,6 Гц, 1 H), 8,42 (dd, *J* = 9,4, 2,6 Гц, 1 H), 7,72 (d, *J* = 9,4 Гц, 1 H), 5,82 (d, *J* = 9,8 Гц, 1 H), 4,51 (t, *J* = 4,7 Гц, 1 H), 4,28–4,19 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,51–3,46 (m, 2 H), 1,90–1,82 (m, 1 H), 1,79–1,71 (m, 1 H), 1,29 (d, *J* = 6,5 Гц, 3 H).

Стадия 3. (*S*)-2,7-Диметил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазетино[2,3-с]хинолин-6(7*H*)-он

[00286] Во флакон для микроволновой обработки (объем 2,0-5,0 мл) загружали (*S*)-3-

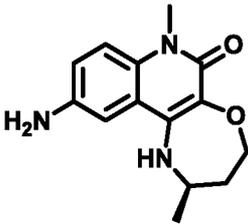
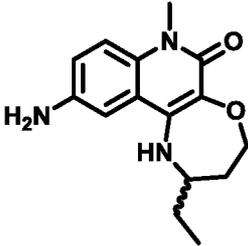
бром-4-((4-гидроксипутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1*H*)-он (со стадии 2; 111 мг, 0,30 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ar. Добавляли безводный DMSO (4 мл) с последующим добавлением *трет*-бутоксид калия (1 М в THF; 0,54 мл, 0,54 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C с помощью микроволнового облучения в течение 50 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Добавляли воду (10 мл) с последующим добавлением EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Органические экстракты объединяли и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (1,2 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 45 до 75% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением (*S*)-2,7-диметил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-она (36 мг, 41%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,93 (d, *J* = 2,1 Гц, 1 H), 8,33 (dd, *J* = 9,2, 2,1 Гц, 1 H), 7,40 (d, *J* = 9,2 Гц, 1 H), 4,49–4,38 (m, 2 H), 4,14–4,08 (m, 1 H), 4,01 (br s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,23–2,26 (m, 1 H), 1,91–1,84 (m, 1 H), 1,47 (d, *J* = 6,3 Гц, 3 H).

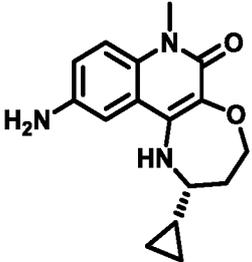
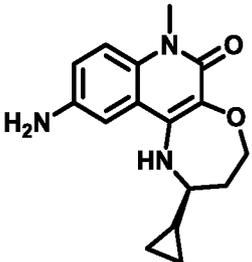
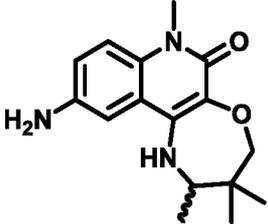
Стадия 4. (*S*)-10-Амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он

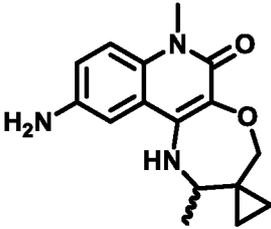
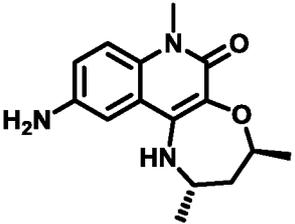
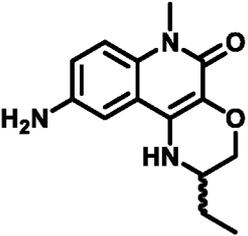
[00287] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали (*S*)-2,7-диметил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он (со стадии 3; 356 мг, 0,12 ммоль), Pd/C (10 вес. %, 6,3 мг) и формиат аммония (53 мг, 0,85 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ar. Добавляли безводный метанол (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т., крышку удаляли и добавляли дополнительное количество формиата аммония (33 мг, 0,52 ммоль) и Pd/C (10 вес. %, 2,6 мг). Реакционный флакон повторно закрывали и нагревали при 80°C дополнительно в течение 10 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее фильтровали через Celite™ и твердые вещества промывали с помощью MeOH (40 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*, повторно растворяли в MeOH и пропускали через колонку SCX-2 (2 г), элюировали с помощью MeOH (40 мл) с последующим добавлением 2 н. раствора аммиака в метаноле (40 мл).

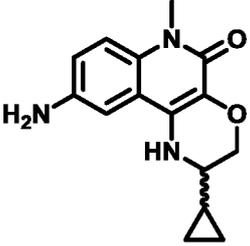
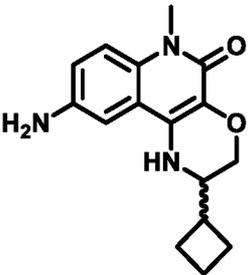
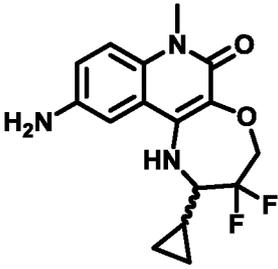
Фракцию на основе раствора аммиака в метаноле концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 67%) в виде темно-желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (способ T2) RT 0,41 мин.; масса/заряд 260,1382 [M+H]⁺.

[00288] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **промежуточного соединения A1a**, начиная с аминоспиртов, показанных в таблице. Проводили альтернативную процедуру для стадии 1 для получения **промежуточного соединения A1l**. Подробности данной процедуры описаны ниже для получения **промежуточного соединения A1d**.

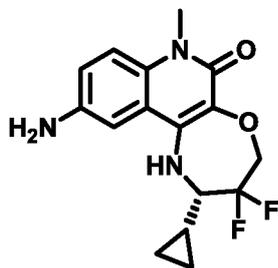
Промежуточное соединение	Данные и примечания	Аминоспирт/промежуточное соединение
<p>Промежуточное соединение A1b: (<i>R</i>)-10-амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2) RT 0,41 минуты; масса/заряд 260,1362 [M+H]⁺.</p>	<p>(<i>R</i>)-3-аминобутан-1-ол</p>
<p>Промежуточное соединение A1c: 10-амино-2-этил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2) RT 0,84 минуты; масса/заряд 274,2 [M+H]⁺.</p>	<p>3-аминопентан-1-ол</p>
<p>Промежуточное соединение A1d: (<i>R</i>)-</p>	<p>LCMS (Способ</p>	<p>Промежуточное</p>

<p>10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>T2) RT 0,92 минуты; масса/заряд 286,1516 [M+H]⁺.</p>	<p>соединение D1a: (<i>R</i>)-3-амино-3-циклопропилпропан-1-ол</p>
<p>Промежуточное соединение A1e: (<i>S</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2) RT 0,92 минуты; масса/заряд 286,1510 [M+H]⁺.</p>	<p>Промежуточное соединение D1b: (<i>S</i>)-3-амино-3-циклопропилпропан-1-ол</p>
<p>Промежуточное соединение A1f: 10-амино-2,3,3,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2) RT 0,96 минуты; масса/заряд 288,1674 [M+H]⁺.</p>	<p>3-амино-2,2-диметилбутан-1-ол</p>

<p>Промежуточное соединение A1g: 10'-амино-2',7'-диметил-1',2'-дигидро-4'<i>H</i>-спиро[циклопропан-1,3'-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин]-6'(7'<i>H</i>)-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2) RT 0,74 минуты; масса/заряд 286,1518 [M+H]⁺.</p>	<p>(1-(1-аминоэтил)циклопропил)метанол</p>
<p>Промежуточное соединение A1h: (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-10-амино-2,4,7-триметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2) RT 0,79 минуты; масса/заряд 274,1519 [M+H]⁺.</p>	<p>Промежуточное соединение E1: (2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-аминопентан-2-ол</p>
<p>Промежуточное соединение A1i: 9-амино-2-этил-6-метил-2,3-дигидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[2,3-<i>c</i>]хинолин-5(6<i>H</i>)-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2) RT 0,44 минуты; масса/заряд 260,1362 [M+H]⁺.</p>	<p>2-аминобутан-1-ол</p>
<p>Промежуточное соединение A1j: 9-амино-2-циклопропил-6-метил-2,3-дигидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[2,3-<i>c</i>]хинолин-5(6<i>H</i>)-он</p>	<p>LCMS (Способ T2) RT 0,57 минуты; масса/заряд 272,1359 [M+H]⁺.</p>	<p>2-амино-2-циклопропилэтан-1-ол</p>

		
<p>Промежуточное соединение A1k: 9-амино-2-циклобутил-6-метил-2,3-дигидро-1<i>H</i>-[1,4]оксазино[2,3-<i>c</i>]хинолин-5(6<i>H</i>)-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2) RT 0,95 минуты; масса/заряд 286,1514 [M+H]⁺.</p>	<p>2-амино-2-циклобутилэтан-1-ол</p>
<p>Промежуточное соединение A1l: 10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2) RT 1,00 минуты; масса/заряд 322,1454 [M+H]⁺.</p>	<p>3-амино-3-циклопропил-2,2-дифторпропан-1-ол</p>

Промежуточное соединение A1m: (*S*)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он



Стадия 1. (S)-4-((1-Циклопропил-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-он

[00289] В высушенный в печи флакон для микроволновой обработки (объем 10-20 мл) загружали гидрохлорид (S)-3-амино-3-циклопропил-2,2-дифторпропан-1-ола (1,02 г, 5,43 ммоль) и этил-4-хлор-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (**промежуточное соединение F2**; 1,41 г, 4,52 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ag и закрывали крышкой. Добавляли безводный ацетонитрил (15 мл) с последующим добавлением DIPEA (2 мл, 11,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 160°C с помощью микроволнового облучения в течение 12 ч. Реакционную смесь переносили в колбу и добавляли 2 М гидроксид натрия (13,5 мл, 27 ммоль). Присоединяли конденсатор с обратным холодильником и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. Добавляли воду (40 мл) и реакционную смесь подкисляли до pH 5 с помощью 3 М HCl. Полученный осадок фильтровали, промывали с помощью H₂O (150 мл) и высушивали с получением (S)-4-((1-циклопропил-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-она (1,41 г, 88%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,31 (d, *J* = 2,5 Гц, 1 H), 8,40 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Гц, 1 H), 7,62 (d, *J* = 9,4 Гц, 1 H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Гц, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 5,60 (t, *J* = 6,1 Гц, 1 H), 3,90–3,71 (m, 2 H), 3,57–3,45 (m, 4 H), 1,38–1,29 (m, 1 H), 0,71–0,64 (m, 1 H), 0,63–0,56 (m, 1 H), 0,53–0,46 (m, 1 H), 0,27–0,20 (m, 1 H); LCMS (Способ X2) RT 1,15 минуты; масса/заряд 354,1270 [M+H]⁺.

Стадия 2. (S)-3-Бром-4-((1-циклопропил-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-он

[00290] Добавляли трифторуксусную кислоту (1,2 мл, 15,67 ммоль) в перемешиваемую смесь (S)-4-((1-циклопропил-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-6-

нитрохинолин-2(1*H*)-она (со стадии 1; 1,14 г, 3,21 ммоль) и только что перекристаллизованного *N*-бромсукцинимид (572 мг, 3,21 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (21 мл) при 0°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ (60 мл) и промывали насыщенным водн. NaHCO₃ (3 × 30 мл). Промывные воды дополнительно экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (60 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением (*S*)-3-бром-4-((1-циклопропил-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1*H*)-она (1,39 г, 100%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (d, *J* = 2,5 Гц, 1 H), 8,43 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Гц, 1 H), 7,75 (d, *J* = 9,4 Гц, 1 H), 5,86 (d, *J* = 11,1 Гц, 1 H), 5,63 (t, *J* = 5,9 Гц, 1 H), 4,05–3,95 (m, 1 H), 3,89–3,74 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 1,29–1,21 (m, 1 H), 0,68–0,62 (m, 1 H), 0,62–0,51 (m, 2 H), 0,50–0,44 (m, 1 H); LCMS (Способ X2) RT 1,31 минуты; масса/заряд 432,0369 [M+H]⁺.

Стадия 3. (*S*)-2-Циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазетино-[2,3-с]хинолин-6(7*H*)-он

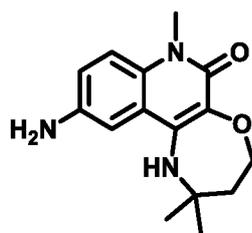
[00291] Добавляли *трет*-бутоксид лития (1 M в THF; 5,14 мл, 5,14 ммоль) в суспензию (*S*)-3-бром-4-((1-циклопропил-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1*H*)-она (со стадии 2; 1,39 г, 3,21 ммоль) в THF (32 мл) в атмосфере Ar. Устанавливали конденсатор с обратным холодильником и баллон, заполненный Ar, и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т. Добавляли воду (40 мл) и водную смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3 × 40 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (2 × 40 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением (*S*)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазетино[2,3-с]хинолин-6(7*H*)-она (1,08 г, 96%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (d, *J* = 2,5 Гц, 1 H), 8,35 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Гц, 1 H), 7,66 (d, *J* = 9,4 Гц, 1 H), 7,01 (d, *J* = 4,4 Гц, 1 H), 4,54–4,37 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H, NCH₃), 3,29–3,22 (m, 1 H), 1,39–1,31 (m, 1 H), 0,76–0,69 (m, 1 H), 0,58–0,49 (m, 2 H), 0,37–0,30 (m, 1 H); LCMS (Способ X2) RT 1,29 минуты; масса/заряд 352,1105 [M+H]⁺.

Стадия 4. (S)-10-Амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он

[00292] В колбу объемом 100 мл загружали (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (со стадии 3; 1,08 г, 3,09 ммоль) и 10 вес. % Pd/C (108 мг). Реакционный флакон продували с помощью Ag и добавляли этанол (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере H₂ в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Реакционную смесь фильтровали через целит, твердые вещества промывали с помощью EtOH (60 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,03 г, 100%) в виде оранжевого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (Способ X2) RT 0,89 минуты; масса/заряд 322,1370 [M+H]⁺.

[00293] Данный альтернативный синтез также применяли для синтеза в большем масштабе промежуточного соединения A1a и промежуточного соединения A1d.

Промежуточное соединение A2a: 10-амино-2,2,7-триметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он



Стадия 1. 4-((4-Гидрокси-2-метилбутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-он

[00294] В высушенный в печи флакон для микроволновой обработки (объем 2,0-5,0 мл) загружали этил-4-хлор-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (**промежуточное соединение F2**; 310 мг, 1,0 ммоль) и 3-амино-3-метилбутан-1-ол (178 мг, 1,7 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ag, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ag. Добавляли безводный NMP (3,5 мл) с последующим добавлением DIPEA (0,52 мл, 2,9855 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 160°C с помощью микроволнового облучения в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Крышку удаляли и добавляли хлорид лития (239 мг, 5,6 ммоль). Реакционный флакон повторно закрывали крышкой и нагревали при

160°C в нагревательном блоке в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Затем реакционную смесь добавляли по каплям в воду (25 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (1,5 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (2 прогона; колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 10 до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)). Фракции, содержащие неочищенный продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo* и растворяли в DMF (1,5 мл). В перемешиваемую воду (10 мл) добавляли по каплям смесь на основе DMF. Водную смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество промывали водой (50 мл) и высушивали с получением 4-((4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохиолин-2(1*H*)-она (29 мг, 10%) в виде твердого вещества кремового цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (d, *J* = 2,5 Гц, 1 H), 8,37 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Гц, 1 H), 7,61 (d, *J* = 9,3 Гц, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 5,74 (s, 1 H), 5,12 (t, *J* = 4,5 Гц, 1 H), 3,66–3,62 (m, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 1,93 (t, *J* = 6,3 Гц, 2 H), 1,44 (s, 6 H).

Стадия 2. 3-Бром-4-((4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохиолин-2(1*H*)-он

[00295] Добавляли трифторуксусную кислоту (15 мкл, 0,20 ммоль) в перемешиваемую смесь *N*-бромсукцинимид (22 мг, 0,13 ммоль) и 4-((4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохиолин-2(1*H*)-она (со стадии 1; 29 мг, 0,10 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (0,5 мл) при 0°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (2 × 20 мл). Промывные воды объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакционную смесь загружали в сухом виде на диоксид кремния и очищали с помощью флэш-хроматографии (KР-sil на 10 г; от 0% до 10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением 3-бром-4-((4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохиолин-2(1*H*)-она (20 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (d, *J* = 2,7 Гц, 1 H), 8,42 (dd, *J* = 9,4, 2,7 Гц, 1 H), 7,75 (d, *J* = 9,4 Гц, 1 H), 5,05 (br s, 1 H), 3,75–3,73 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 1,90 (t, *J* = 6,7 Гц, 2 H), 1,22 (s, 6 H).

Стадия 3. 2,2,7-Триметил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он

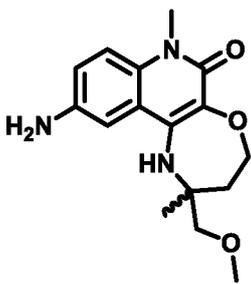
[00296] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали 3-бром-4-((4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-он (со стадии 2; 20 мг, 0,05 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ar. Добавляли безводный DMSO (0,68 мл) с последующим добавлением *трет*-бутоксид калия (1 М в THF; 92 мкл, 0,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C с помощью микроволнового облучения в течение 50 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Добавляли воду (10 мл) с последующим добавлением EtOAc (10 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 10 мл). Органические экстракты объединяли и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (1 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 45 до 65% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением 2,2,7-триметил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (5 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (d, *J* = 2,5 Гц, 1 H), 8,31 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Гц, 1 H), 7,61 (d, *J* = 9,3 Гц, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 4,13 (t, *J* = 6,1 Гц, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 1,92 (t, *J* = 6,1 Гц, 2 H), 1,41 (s, 6 H).

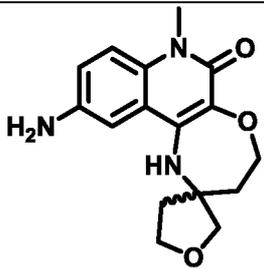
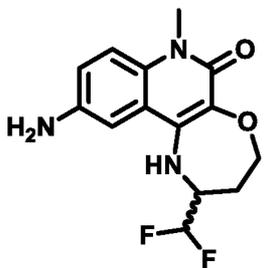
Стадия 4. 10-Амино-2,2,7-триметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он

[00297] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали 2,2,7-триметил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (со стадии 3; 5 мг, 0,015 ммоль), Pd/C (10 вес. %, 0,5 мг) и формиат аммония (8 мг, 0,13 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ar. Добавляли безводный метанол (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т., крышку удаляли и добавляли дополнительное количество формиата аммония (5 мг, 0,08 ммоль) и Pd/C (10 вес. %, 0,5 мг). Реакционный флакон повторно закрывали крышкой и нагревали при 80°C дополнительно в течение 10 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее фильтровали через CeliteTM и твердые вещества

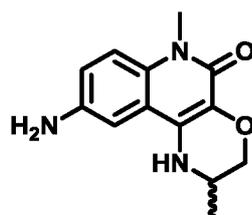
промывали с помощью MeOH (30 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*, повторно растворяли в MeOH и пропускали через колонку SCX-2 (1 г), элюировали с помощью MeOH (20 мл) с последующим добавлением 2 н. раствора аммиака в метаноле (30 мл). Фракцию на основе раствора аммиака в метаноле концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 99%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (способ T2) RT 0,72 мин.; масса/заряд 274,1538 [M+H]⁺.

[00298] Следующий приведенный в таблице пример получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **промежуточного соединения A2a**, начиная с аминспирта, показанного в таблице.

Промежуточное соединение	Данные и примечания	Аминспирт
<p>Промежуточное соединение A2b: 10-амино-2-(метоксиметил)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2) RT 0,81 минуты; масса/заряд 304,1625 [M+H]⁺.</p>	<p>3-амино-4-метокси-3-метилбутан-1-ол</p>
<p>Промежуточное соединение A2c: 10'-амино-7'-метил-3',4,4',5'-тетрагидро-1'<i>H</i>,2<i>H</i>-спиро[фуран-3,2'-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин]-6'(7'<i>H</i>)-он</p>	<p>LCMS (Способ T2) RT 0,34 минуты; масса/заряд 302,1487 [M+H]⁺.</p>	<p>2-(3-аминотетрагидрофуран-3-ил)этан-1-ол</p>

		
<p>Промежуточное соединение A2d: 10-амино-2-(дифторметил)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>LCMS (Способ X2) RT 0,61 минуты; масса/заряд 296,1224 [M+H]⁺.</p>	<p>3-амино-4,4-дифторбутан-1-ол</p>

Промежуточное соединение A3: 9-амино-2,6-диметил-2,3-дигидро-1H-[1,4]оксазино[2,3-с]хинолин-5(6H)-он



Стадия 1. 4-((1-Гидроксипропан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-он

[00299] Нагревали суспензию 4-хлор-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-она (**промежуточное соединение F1**; 250 мг, 1,05 ммоль), 2-аминопропан-1-ола (236 мг, 3,14 ммоль) и DIPEA (0,36 мл, 2,10 ммоль) в NMP (4,19 мл) до 160°C в нагревательном блоке в течение 24 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. В реакционную смесь добавляли воду (3 мл), и через 5 мин. образовывался желтый осадок. Водную смесь добавляли в воду (20 мл). Через 15 мин. осадок фильтровали, промывали водой (100 мл) и высушивали с получением 4-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-она в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆)

δ 9,12 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,37 (dd, $J = 9,4, 2,5$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,82 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,66–3,52 (m, 5H), 3,43–3,36 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).

Стадия 2. 4-((1-Гидроксипропан-2-ил)амино)-3-йод-1-метил-6-нитрохиолин-2(1H)-он

[00300] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали 4-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохиолин-2(1H)-он (со стадии 1; 52 мг, 0,19 ммоль) и йод (145 мг, 0,57 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ag, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ag. Добавляли безводный метанол (1,2 мл) и реакцию смесь нагревали при 60°C с помощью микроволнового облучения в течение 30 мин. Добавляли воду (0,6 мл), реакцию смесь нагревали при 60°C с помощью микроволнового облучения в течение дополнительно 90 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее разбавляли с помощью MeOH и непосредственно загружали в сухом виде на диоксид кремния. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 10 г; от 0% до 15% MeOH в CH₂Cl₂) получали 4-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-йод-1-метил-6-нитрохиолин-2(1H)-он (29 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,92 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,40 (dd, $J = 9,3, 2,6$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 4,62 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,99–3,90 (m, 1H), 3,86–3,76 (m, 5H), 3,71 (dd, $J = 11,2, 5,9$ Гц, 1H), 1,37 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).

Стадия 3. 2,6-Диметил-9-нитро-2,3-дигидро-1H-[1,4]оксазино[2,3-с]хиолин-5(6H)-он

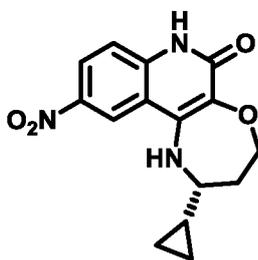
[00301] Во флакон для микроволновой обработки (объем 2,0-5,0 мл) загружали 4-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-3-йод-1-метил-6-нитрохиолин-2(1H)-он (со стадии 2; 29 мг, 0,07 ммоль), 1,10-фенантролин (6 мг, 0,03 ммоль), йодид меди(I) (3 мг, 0,02 ммоль) и карбонат цезия (46 мг, 0,14 ммоль). Реакционный флакон вакуумировали при пониженном давлении в течение 30 мин. Реакционный флакон продували с помощью Ag, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ag. Добавляли безводный NMP (2,4 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C с помощью микроволнового облучения в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. Добавляли воду (5 мл) и водную смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3 × 15 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 10 г; от 0% до 15% MeOH в CH₂Cl₂).

Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали *in vacuo* и пропускали через колонку SCX-2 (5 г), элюировали с помощью MeOH (50 мл) с последующим добавлением 2 н. раствора аммиака в метаноле (50 мл). Фракцию на основе MeOH собирали и концентрировали *in vacuo*. Продукт, содержащий примеси, разбавляли с помощью DMSO (0,8 мл) и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 10 до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) с получением 2,6-диметил-9-нитро-2,3-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[2,3-*c*]хинолин-5(6*H*)-она (8 мг, 41%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,45 (d, *J* = 2,2 Гц, 1 H), 8,32 (dd, *J* = 9,3, 2,2 Гц, 1 H), 7,43 (d, *J* = 9,3 Гц, 1 H), 4,43 (br s, 1 H), 4,39 (dd, *J* = 10,5, 2,7 Гц, 1 H), 3,82 (dd, *J* = 10,5, 7,3 Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,76–3,72 (m, 1 H), 1,39 (d, *J* = 6,4 Гц, 3 H).

Стадия 4. 9-Амино-2,6-диметил-2,3-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[2,3-*c*]хинолин-5(6*H*)-он

[00302] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали 2,6-диметил-9-нитро-2,3-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[2,3-*c*]хинолин-5(6*H*)-он (со стадии 3; 11 мг, 0,0392 ммоль), Pd/C (10 вес. %, 2 мг) и формиат аммония (13 мг, 0,20 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ar. Добавляли безводный метанол (0,4 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 90 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее фильтровали через CeliteTM и твердые вещества промывали с помощью MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*, повторно растворяли в MeOH и пропускали через колонку SCX-2 (2 г), элюировали с помощью MeOH (30 мл) с последующим добавлением 2 н. раствора аммиака в метаноле (30 мл). Фракцию на основе раствора аммиака в метаноле концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 81%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (способ T2) RT 0,21 мин.; масса/заряд 246,1253 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение А4: (R)-2-циклопропил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он



Стадия 1. (R)-4-((1-Циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-6-нитрохинолин-2(1H)-он

[00303] Нагревали смесь этил-4-хлор-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (**промежуточное соединение F3**; 2,0 г, 6,74 ммоль), (R)-3-амино-3-циклопропилпропан-1-ола (**промежуточное соединение D1a**; 1,09 г, 9,44 ммоль) и DIPEA (2,94 мл, 16,9 ммоль) в ацетонитриле (13,5 мл) при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли 2 М гидроксид натрия (16,9 мл, 33,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 13 ч. Добавляли дополнительно 2 М гидроксида натрия (16,9 мл, 33,7 ммоль) и перемешивание при 80°C продолжали дополнительно в течение 16 ч. Органический растворитель удаляли *in vacuo* и водную смесь подкисляли до pH 4 с применением 2 М водн. HCl. Затем водную суспензию промывали с помощью EtOAc (10 × 200 мл). Органический растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 25 г; от 0% до 20% MeOH в EtOAc) с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (1,7 г). Неочищенный продукт суспендировали в воде и фильтровали, дополнительно промывали с помощью 100 мл воды и высушивали в течение ночи в атмосфере воздуха с получением (R)-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-6-нитрохинолин-2(1H)-она (1,14 г, 56%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (Способ T2) RT 1,19 минуты; масса/заряд 304,13 [M+H]⁺.

Стадия 2. (R)-3-Бром-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-6-нитрохинолин-2(1H)-он

[00304] Добавляли трифторуксусную кислоту (1,44 мл, 18,74 ммоль) в перемешиваемую смесь N-бромсукцинимид (1,01 г, 5,67 ммоль) и (R)-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-6-нитрохинолин-2(1H)-она (со стадии 1; 1,14 г, 3,76 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (38 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (75 мл). Водный слой

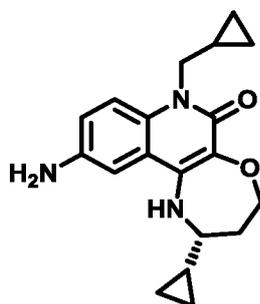
дважды экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл) и органические слои объединяли, промывали насыщенным водн. раствором NaHCO₃, высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением (*R*)-3-бром-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-6-нитрохинолин-2(1*H*)-она (1,69 г) в виде темно-зеленого твердого вещества, содержащего 0,5 экв. сукцинимиды, что определяли посредством ЯМР, который применяли без дополнительной очистки. LCMS (Способ Т2) RT 1,33 минуты; масса/заряд 384,04 [M+H]⁺.

Стадия 3. (*R*)-2-Циклопропил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он

[00305] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали (*R*)-3-бром-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-6-нитрохинолин-2(1*H*)-он (100 мг, 0,26 ммоль) и DMSO (1,0 мл), его вакуумировали и обратно заполняли аргоном. Затем добавляли *трет*-бутоксид калия (1 М в THF; 0,47 мл, 0,47 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C с помощью микроволнового облучения в течение 1 ч.

[00306] Повторяли 4 партии, как описано выше. Одну партию подготавливали с применением 67 мг (*R*)-3-бром-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-6-нитрохинолин-2(1*H*)-она и 0,32 мл *трет*-бутоксиды калия (1 М в THF) и 1,00 мл DMSO. Все партии объединяли для очистки. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 30 до 70% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) получали указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (110 мг, 38% за 2 стадии). LCMS (способ Т2) RT 1,28 мин.; масса/заряд 302,12 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение А5а: (*R*)-10-амино-2-циклопропил-7-(циклопропилметил)-1,2,3,4-тетрагидро[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он



Стадия 1. (R)-2-Циклопропил-7-(циклопропилметил)-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино-[2,3-с]хинолин-6(7H)-он

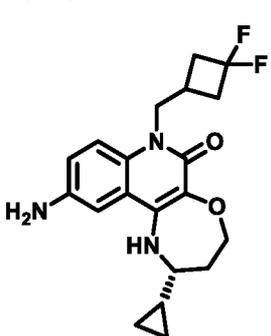
[00307] Перемешивали суспензию (R)-2-циклопропил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (**промежуточное соединение А4**) (46 мг, 0,15 ммоль) и карбоната цезия (74 мг, 0,23 ммоль) в DMF (1,4 мл) при к. т. в течение 15 мин. в атмосфере аргона. К указанному добавляли бромметилциклопропан (29 мкл, 0,30 ммоль) и реакцию перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли воду и водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 × 10 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (10 г, KP-Sil, от 30% до 80% EtOAc в циклогексане) получали (R)-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-6-нитрохинолин-2(1H)-он (30 мг, 56%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,33 (dd, J = 9,3, 2,4 Гц, 1 H), 7,55 (d, J = 9,4 Гц, 1 H), 4,49 (ddd, J = 12,0, 8,8, 5,3 Гц, 1 H), 4,38–4,32 (m, 1 H), 4,27 (dd, J = 6,9, 4,5 Гц, 2 H), 3,09–2,99 (m, 1 H), 2,40 (ddt, J = 19,6, 6,8, 3,8 Гц, 1 H), 1,43 (s, 5H), 1,23–1,11 (m, 2 H), 0,80–0,69 (m, 2 H), 0,64–0,48 (m, 4 H), 0,42–0,34 (m, 2 H); LCMS (Способ Т2) RT 1,50 минуты; масса/заряд 356 [M+H]⁺.

Стадия 2. (R)-10-Амино-2-циклопропил-7-(циклопропилметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино-[2,3-с]хинолин-6(7H)-он

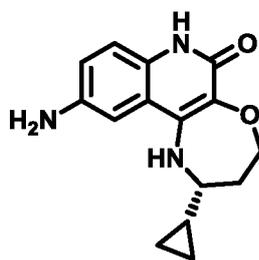
[00308] В суспензию (R)-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-6-нитрохинолин-2(1H)-она (со стадии 1; 30 мг, 0,08 ммоль) в этаноле (8,0 мл) добавляли формиат аммония (53 мг, 0,84 ммоль) и Pd/C (10 вес. %, 9 мг). Колбу продували азотом и нагревали до 80°C в течение 30 мин. Продукт непосредственно загружали на колонку SCX-2 (2 г) и промывали метанолом. Продукт элюировали с помощью 2 М раствора аммиака в метаноле и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 42%)

в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,43 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H), 7,14 (d, $J = 2,4$ Гц, 1 H), 7,04 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Гц, 1 H), 4,38 (ddd, $J = 11,8, 7,5, 5,4$ Гц, 1 H), 4,21 (dd, $J = 6,9, 1,4$ Гц, 2 H), 4,13 (dt, $J = 11,8, 5,9$ Гц, 1 H), 2,86 (td, $J = 9,6, 3,6$ Гц, 1 H), 2,31 (dddd, $J = 13,6, 7,5, 5,9, 3,6$ Гц, 1 H), 2,08 (ddt, $J = 13,8, 9,6, 5,6$ Гц, 1 H), 1,32–1,17 (m, 2 H), 0,70–0,61 (m, 2 H), 0,52–0,45 (m, 4 H), 0,45–0,36 (m, 1 H), 0,36–0,31 (m, 1 H); LCMS (Способ Т2) RT 1,09 минуты; масса/заряд 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00309] Следующий приведенный в таблице пример получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **промежуточного соединения А5а**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице. В случае **промежуточного соединения А5б** проводили хроматографию с обращенной фазой после стадии восстановления.

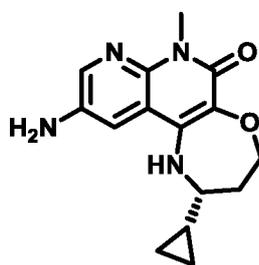
Промежуточное соединение	Данные и примечания	Промежуточное соединение
<p>Промежуточное соединение А5б: (<i>R</i>)-10-амино-2-циклопропил-7-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т2) RT 1,21 минуты; масса/заряд 376,1937 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>	<p>Промежуточное соединение А4: (<i>R</i>)-2-циклопропил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он и 3-(бромметил)-1,1-дифторциклобутан</p>

Промежуточное соединение А6а: (*R*)-10-амино-2-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он



[00310] Суспендировали смесь (*R*)-2-циклопропил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-она (**промежуточное соединение A4**; 12 мг, 0,04 ммоль) и хлорида олова(II) (30 мг, 0,16 ммоль) в этаноле (0,23 мл) и трифторэтаноле (0,08 мл) и нагревали при 120°C с помощью микроволнового облучения в течение 1 ч. Неочищенную смесь переносили на следующую стадию без какой-либо очистки. LCMS (Способ Т2) RT 0,50 минуты; масса/заряд 272,14 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение A7a: (*R*)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*][1,8]нафтиридин-6(7*H*)-он



Стадия 1. (*R*)-6-Хлор-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-1,8-нафтиридин-2(1*H*)-он

[00311] Во флакон для микроволновой обработки (объем 2,0-5,0 мл) загружали (*R*)-3-амино-3-циклопропилпропан-1-ол (промежуточное соединение D1a; 139 мг, 1,2 ммоль), этил-4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (**промежуточное соединение F4**; 201 мг, 0,67 ммоль), DIPEA (0,30 мл, 1,7 ммоль) и MeCN (2,7 мл). Реакционный флакон продували с помощью Ar и закрывали крышкой. Реакционную смесь нагревали при 90°C с помощью микроволнового облучения в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили в колбу и добавляли 2 М гидроксид натрия (2,0 мл, 4,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и полученный осадок фильтровали, промывали водой (10 мл) и высушивали с получением (*R*)-6-хлор-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-1,8-нафтиридин-2(1*H*)-она (136 мг, 66%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,75 (d, $J = 2,3$ Гц, 1 H), 8,62 (d, $J = 2,3$ Гц, 1 H), 6,77 (d, $J = 8,3$ Гц, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 4,49 (t, $J = 4,9$ Гц, 1 H), 3,57–3,50 (m, 4 H), 3,50–3,44 (m, 1 H), 3,27–3,20 (m, 1 H), 1,89–1,82 (m, 1 H), 1,82–1,73 (m, 1 H), 1,08–1,00 (m, 1 H), 0,52–0,47 (m, 1 H), 0,41–0,36 (m, 1 H), 0,28–0,21 (m, 2 H); LCMS (Способ Т2) RT 1,40 минуты; масса/заряд 308,116 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 2. (R)-3-Бром-6-хлор-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

[00312] Добавляли трифторуксусную кислоту (0,17 мл, 2,2 ммоль) в перемешиваемую смесь *N*-бромсукцинимид (117 мг, 0,66 ммоль) и (R)-6-хлор-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-1,8-нафтиридин-2(1H)-она (со стадии 1; 135 мг, 0,44 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (3,0 мл) при 0°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 25 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным водн. NaHCO_3 (2×10 мл). Промывные воды объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (КР-sil на 10 г; от 0% до 10% MeOH в CH_2Cl_2) получали (R)-3-бром-6-хлор-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-1,8-нафтиридин-2(1H)-он (137 мг, 81%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,72 (d, $J = 2,4$ Гц, 1 H), 8,69 (d, $J = 2,4$ Гц, 1 H), 5,57 (d, $J = 10,4$ Гц, 1 H), 4,62 (dd, $J = 5,1, 4,3$ Гц, 1 H), 3,69–3,63 (m, 4 H), 3,63–3,57 (m, 1 H), 3,57–3,51 (m, 1 H), 1,98–1,91 (m, 1 H), 1,91–1,82 (m, 1 H), 1,08–1,00 (m, 1 H), 0,44–0,36 (m, 1 H), 0,31–0,24 (m, 1 H), 0,19–0,11 (m, 1 H), -0,01– -0,07 (m, 1 H); LCMS (Способ Т2) RT 1,45 минуты; масса/заряд 386,025 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 3. (R)-10-Хлор-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]-нафтиридин-6(7H)-он

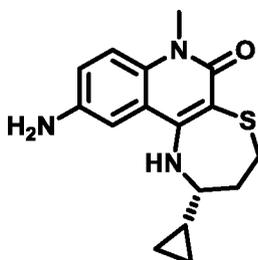
[00313] Во флакон для микроволновой обработки (объем 2-5 мл) загружали (R)-3-бром-6-хлор-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-1,8-нафтиридин-2(1H)-он (со стадии 2; 137 мг, 0,35 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ar. Добавляли безводный DMSO (4,71 мл) с последующим добавлением *трет*-бутоксид калия (1 М в THF; 0,64 мл,

0,64 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C с помощью микроволнового облучения в течение 80 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Добавляли воду (20 мл) с последующим добавлением EtOAc (20 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 20 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (1 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 60 до 84% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением (*R*)-10-хлор-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*][1,8]нафтиридин-6(7*H*)-она (41 мг, 38%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,69 (d, *J* = 2,4 Гц, 1 H), 8,55 (d, *J* = 2,4 Гц, 1 H), 6,22 (d, *J* = 3,6 Гц, 1 H), 4,27–4,15 (m, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 2,93–2,86 (m, 1 H), 2,24–2,16 (m, 1 H), 2,03–1,95 (m, 1 H), 1,22–1,14 (m, 1 H), 0,57–0,48 (m, 2 H), 0,38–0,33 (m, 1 H), 0,29–0,23 (m, 1 H); LCMS (Способ Т2) RT 1,45 минуты; масса/заряд 306,117 [M+H]⁺

Стадия 4. (*R*)-10-Амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*][1,8]-нафтиридин-6(7*H*)-он

[00314] В высушенный в печи флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали (*R*)-10-хлор-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*][1,8]нафтиридин-6(7*H*)-он (со стадии 3; 32 мг, 0,10 ммоль), бензофенонимин (27 мг, 0,15 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (15 мг, 0,15 ммоль), ацетат палладия(II) (2,3 мг, 0,010 ммоль) и Josiphos (5,7 мг, 0,010 ммоль). Добавляли безводный 1,2-диметоксиэтан (0,40 мл) и флакон закрывали крышкой и через реакционную смесь барботировали Ar. Реакционную смесь нагревали при 70°C в нагревательном блоке в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли 3 М HCl (0,9 мл) для осуществления гидролиза имина. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь непосредственно пропускали через колонку SCX-2 (2 г), элюировали водой (10 мл), с помощью MeOH (20 мл) и 2 н. раствором аммиака в метаноле (20 мл). Основную фракцию концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 99%, 0,12 ммоль) в виде темно-желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (Способ Т2) RT 1,10 минуты; масса/заряд 287,139 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение А8а: (*R*)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он



Стадия 1. (*R*)-3-((3-Бром-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)амино)-3-циклопропилпропил-4-метилбензолсульфонат

[00315] Исходный материал. Получали (*R*)-3-бром-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1*H*)-он с применением стадий 1-2, как показано для **промежуточного соединения А1d**.

[00316] В раствор (*R*)-3-бром-4-((1-циклопропил-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1*H*)-она (200 мг, 0,50 ммоль) в пиридине (5,0 мл), охлажденный до 0°C, добавляли тозилхлорид (289 мг, 1,51 ммоль). Смесь перемешивали с нагреванием до к. т. в течение 2 ч. Дополнительно добавляли тозилхлорид (289 мг, 1,51 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь выливали в 5% водн. раствор HCl, затем экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Органические экстракты объединяли, промывали 5% водн. раствором HCl, высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (КР-sil на 25 г; от 20% до 75% EtOAc в циклогексане) с получением (*R*)-3-((3-бром-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)амино)-3-циклопропилпропил-4-метилбензолсульфоната (127 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (Способ Т2) RT 1,56 минуты; масса/заряд 550,06 [M+H]⁺.

Стадия 2. (*R*)-S-(3-((3-Бром-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)амино)-3-циклопропилпропил)этанттиоат

[00317] В раствор (*R*)-3-((3-бром-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)амино)-3-циклопропилпропил-4-метилбензолсульфоната (со стадии 1; 60 мг, 0,11 ммоль) в DMF (1,1 мл) добавляли тиоацетат калия (25 мг, 0,22 ммоль) с последующим добавлением йодида натрия (1,6 мг, 0,01 ммоль). Раствор нагревали до 50°C

и перемешивали в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к. т. и гасили путем добавления воды. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали *in vacuo*. Остаток (разбавленный в DMSO (1 мл)) очищали с применением флэш-хроматографии с обращенной фазой (Biotage SNAP Ultra C-18 на 12 г, от 30 до 100% MeOH в H_2O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением (*R*)-*S*-(3-((3-бром-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)амино)-3-циклопропилпропил)этантаноата (38 мг, 77%) в виде коричневого масла. LCMS (Способ T2) RT 1,56 минуты; масса/заряд 456,04 $[M+H]^+$.

Стадия 3. (*R*)-2-Циклопропил-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он

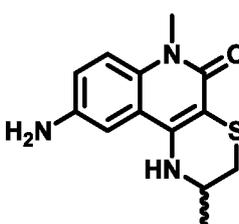
[00318] В суспензию (*R*)-*S*-(3-((3-бром-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)амино)-3-циклопропилпропил)этантаноата (со стадии 2; 38 мг, 0,084 ммоль) в метаноле (0,84 мл), охлажденную до 0°C в атмосфере воздуха, добавляли 15% водн. NaOH (0,50 мл, 0,084 ммоль). Перемешивание продолжали с нагреванием до к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* с удалением метанола. Затем добавляли DMSO (1,5 мл) и пару капель воды. Раствор очищали с применением флэш-хроматографии с обращенной фазой (Biotage SNAP Ultra C-18 на 12 г, от 30 до 100% MeOH в H_2O (содержащая 0,1% муравьиную кислоту)) с получением (*R*)-2-циклопропил-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-она (17 мг, 61%) в виде желтого масла. LCMS (Способ T2) RT 1,45 минуты; масса/заряд 332,11 $[M+H]^+$.

Стадия 4. (*R*)-10-Амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он

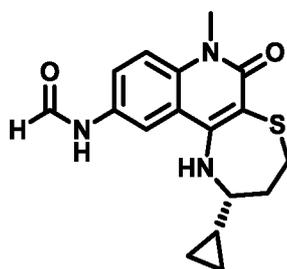
[00319] В суспензию (*R*)-2-циклопропил-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-она (со стадии 3; 17 мг, 0,051 ммоль) в этаноле (1,0 мл) добавляли формиат аммония (32 мг, 0,51 ммоль) и Pd/C (10 вес. %, 10). Флакон закрывали и вакуумировали, затем три раза повторно заполняли аргоном. Затем флакон помещали в блок DrySyn, предварительно нагретый до 60°C, и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно пропускали через колонку SCX-2 (2 г) и продукт в виде указанного в заголовке соединения элюировали раствором аммиака в

метаноле. Получали (*R*)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он (6 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (способ T2) RT 1,07 мин.; масса/заряд 302,13 [M+H]⁺.

[00320] Следующий приведенный в таблице пример получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **промежуточного соединения A8a**, начиная с аминспирта, показанного в таблице.

Промежуточное соединение	Данные и примечания	Аминспирт
<p>Промежуточное соединение A8b: 9-амино-2,6-диметил-2,3-дигидро-1<i>H</i>-[1,4]тиазино[2,3-<i>c</i>]хинолин-5(6<i>H</i>)-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2) RT 0,48 минуты; масса/заряд 262,1034 [M+H]⁺.</p>	<p>2-аминопропан-1-ол</p>

Промежуточное соединение A8c: (*R*)-*N*-(2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)формамид



Стадия 1 является аналогичной стадии, применяемой для получения **промежуточного соединения A8a**.

Стадия 2. (*R*)-2-Циклопропил-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он

[00321] В раствор (*R*)-3-((3-бром-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)амино)-3-циклопропилпропил-4-метилбензолсульфоната (со стадии 1; 176 мг,

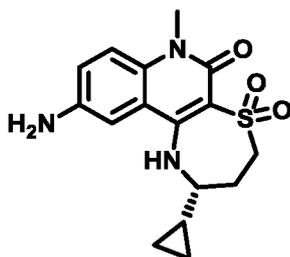
0,32 ммоль) в DMF (3,2 мл) добавляли тиацетат калия (73 мг, 0,64 ммоль) с последующим добавлением йодида натрия (5 мг, 0,032 ммоль). Раствор нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. через шприц добавляли 15% водн. раствор гидроксида натрия (1,00 мл, 0,32 ммоль). Обеспечивали перемешивание смеси при к. т. в течение ночи. В смесь добавляли воду (5 мл) с образованием осадка, который собирали посредством вакуумной фильтрации и дополнительно промывали водой и высушивали *in vacuo* с получением (*R*)-2-циклопропил-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-она, который применяли без дополнительной очистки. LCMS (способ X2) RT 1,35 мин.; масса/заряд 354,09 [M+H]⁺.

Стадия 3. (*R*)-*N*-(2-Циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)формамид

[00322] В суспензию (*R*)-2-циклопропил-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-она (со стадии 2; 106 мг, 0,32 ммоль) в этаноле (3,2 мл) добавляли формиат аммония (202 мг, 3,20 ммоль) и 10 вес. % Pd/C (34 мг). Флакон закрывали и вакуумировали, затем три раза повторно заполняли аргоном. Затем флакон помещали в блок DrySyn, предварительно нагретый до 60°C. После перемешивания в течение 1 ч. дополнительно добавляли Pd/C и формиат аммония (в таком же количестве, как выше) и перемешивание продолжали при 60°C дополнительно в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали *in vacuo*. Остаток поглощали этанолом (4 мл) и добавляли хлорид олова(II) (243 мг, 1,28 ммоль). Смесь нагревали при 120°C с помощью микроволнового облучения в целом в течение 9 ч. 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли 15% водн. раствор NaOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. После охлаждения смесь концентрировали, затем остаток поглощали с помощью CH₂Cl₂ и промывали водой. Органические экстракты высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo*. Очищали с помощью флэш-хроматографии (KP-Sil Biotage на 25 г; от 0 до 10% MeOH в CH₂Cl₂). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали *in vacuo* и дополнительно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 10 до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 5% за 2 стадии) в виде желтого масла. LCMS (способ T2) RT 1,31 мин.; масса/заряд 330,12 [M+H]⁺. *Примечание:*

промежуточное соединение А8а – (R)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро[1,4]тиазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (13 мг, 13% за 2 стадии) – также выделяли во время данной реакции.

Промежуточное соединение А9а: (R)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она 5,5-диоксид



Стадии 1-3 являются аналогичными стадиям, применяемым для получения **промежуточного соединения А8а**.

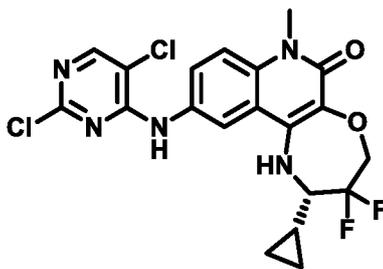
Стадия 4. (R)-2-Циклопропил-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она 5,5-диоксид

[00323] Порциями добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (126 мг, 0,56 ммоль) в раствор (R)-2-циклопропил-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (62 мг, 0,19 ммоль) в смеси CH_2Cl_2 (1,87 мл) и ацетонитрила (1,87 мл), охлажденный до 0°C. Через 15 мин. обеспечивали нагревание смеси до к. т. и ее перемешивали в течение 24 ч. Смесь гасили путем добавления 10% водн. NaHCO_3 и насыщ. водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Затем смесь 3 раза экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты объединяли, промывали 10% водн. раствором Na_2CO_3 , солевым раствором, высушивали (MgSO_4) и концентрировали *in vacuo* с получением (R)-2-циклопропил-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она 5,5-диоксида (45 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (Способ Т2) RT 1,20 минуты; масса/заряд 364,0943 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. (R)-10-Амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она 5,5-диоксид

[00324] Нагревали смесь (*R*)-2-циклопропил-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино-[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-она 5,5-диоксида (со стадии 4; 20 мг, 0,055 ммоль) и хлорида олова(II) (42 мг, 0,22 ммоль) в этаноле (0,67 мл) и трифторэтаноле (0,22 мл) при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь загружали на картридж SCX-2 в смеси 1 М HCl:MeOH 1:1, продували с помощью MeOH, затем элюировали с помощью 2 М NH₃ в MeOH с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 87%) в виде желтого стекловидного вещества, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (Способ X2); RT 1,54 минуты; масса/заряд 334,1224 [M+H]⁺.

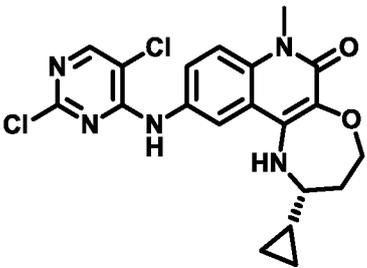
Промежуточное соединение A10a: (*S*)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он

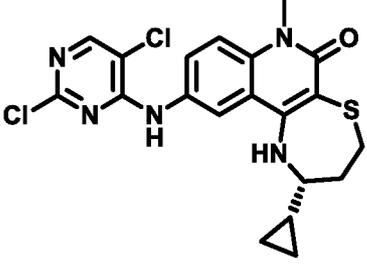
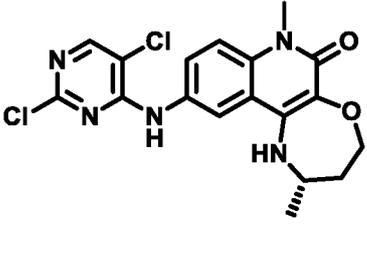


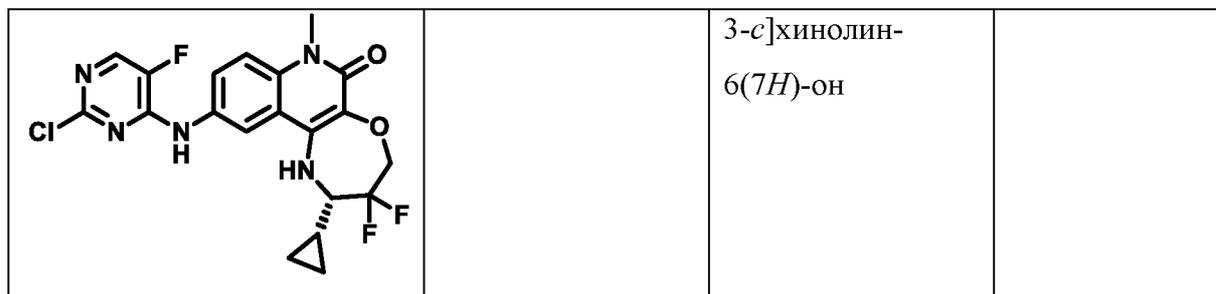
[00325] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали (*S*)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он (**промежуточное соединение A1m**; 800 мг, 2,49 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидин (531 мг, 2,89 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ar. Добавляли NMP (3 мл) с последующим добавлением DIPEA (1,7 мл, 9,76 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 140°C с помощью микроволнового облучения в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. Реакционную смесь добавляли в воду (10 мл), и образовывался бежевый осадок. Дополнительно добавляли воду (10 мл) и водн. смесь перемешивали в течение 5 мин. Осадок фильтровали, промывали водой (25 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г, 100%) в виде бежевого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,74 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,15 (d, *J* = 2,1 Гц, 1 H), 7,61 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Гц, 1 H), 7,50 (d, *J* = 9,0 Гц, 1 H), 6,25 (d, *J* = 2,7 Гц, 1 H), 4,52–4,44 (m, 1 H), 4,43–4,34 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H),

3,28–3,23 (m, 1 H), 1,35–1,27 (m, 1 H), 0,77–0,67 (m, 1 H), 0,56–0,49 (m, 2 H), 0,36–0,30 (m, 1 H); LCMS (Способ X2); RT 1,60 минуты; масса/заряд 468,0796 [M+H]⁺.

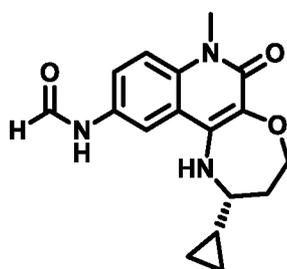
[00326] Следующий приведенный в таблице пример получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **промежуточного соединения A10a**, начиная с промежуточного(промежуточных) соединения(соединений), показанного(показанных) в таблице. В случае **промежуточного соединения A10b** и **промежуточного соединения A10c** вместо осаждения неочищенные реакционные смеси непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с применением условий, показанных в таблице, с получением указанных в заголовке соединений. В случае **промежуточного соединения A10d** вместо осаждения неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC с применением условий, показанных в таблице.

Промежуточное соединение	Данные и примечания	Промежуточное соединение	Условия очистки
<p>Промежуточное соединение A10b: (R)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	LCMS (Способ X2) RT 1,39 минуты; масса/заряд 432,1075 [M+H] ⁺ .	Промежуточное соединение A1d: (R)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	колонка Biotage C-18 на 30 г; от 20 до 90% MeOH в H ₂ O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)
<p>Промежуточное соединение A10c: (R)-2-циклопропил-10-((2,5-</p>	LCMS (Способ T2) RT 1,57 минуты;	Промежуточное соединение A8a: (R)-10-амино-2-	колонка Biotage Ultra

<p>дихлорпиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>масса/заряд 448,0739 [M+H]⁺.</p>	<p>циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро[1,4]тиазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>	<p>С-18 на 12 г; от 10 до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)</p>
<p>Промежуточное соединение A10d: (S)-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>LCMS (Способ X2) RT 1,32 минуты; масса/заряд 406,0842 [M+H]⁺.</p>	<p>Промежуточное соединение A1a: (S)-10-амино-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>	<p>15-мин. градиент от 60:40 до 0:100 H₂O:MeOH (оба модифициро ваны с помощью 0,1% муравьиной кислоты); расход 20 мл·мин.⁻¹</p>
<p>Промежуточное соединение A10e: (S)-10-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>	<p>LCMS (Способ X2) RT 1,59 минуты; масса/заряд 452,1104 [M+H]⁺.</p>	<p>Промежуточное соединение A1m: (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,</p>	<p>н. а.</p>

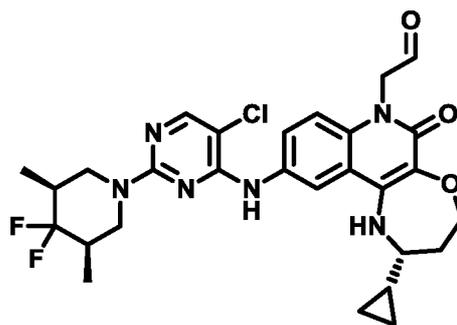


Промежуточное соединение A11a: (*R*)-*N*-(2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)формамид



[00327] Перемешивали смесь (*R*)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-она (промежуточное соединение A1d; 61 мг, 0,21 ммоль) и фенолформиата (25 мкл, 0,23 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (0,60 мл) при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 10 г; от 0% до 10% MeOH в CH₂Cl₂) получали указанное в заголовке соединение (32 мг, 48%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (Способ X2) RT 1,00 минуты; масса/заряд 314,1499 [M+H]⁺

Промежуточное соединение A12a: 2-((*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-6-оксо-1,3,4,6-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-7(2*H*)-ил)ацетальдегид



Стадия 1. (R)-2-Циклопропил-7-(2,2-диметоксиэтил)-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино-[2,3-с]хинолин-6(7H)-он

[00328] Во флакон для микроволновой обработки (объем 2,0-5,0 мл) загружали (R)-2-циклопропил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (**промежуточное соединение А4**; 69 мг, 0,23 ммоль) и карбонат цезия (82 мг, 0,25 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ar. Добавляли DMF (1,5 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли 2-бром-1,1-диметоксиэтан (82 мкл, 0,69 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. По истечении этого времени дополнительно добавляли 2-бром-1,1-диметоксиэтан (40 мкл, 0,34 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 100°C дополнительно в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (15 мл) и добавляли воду (10 мл). Слои разделяли и водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 15 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (КР-sil на 10 г; от 60% до 100% EtOAc в циклогексане (5 CV), потом от 0% до 3% MeOH в EtOAc (10 CV)) получали (R)-2-циклопропил-7-(2,2-диметоксиэтил)-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (42 мг, 47%) в виде темно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,96 (d, *J* = 2,5 Гц, 1 H), 8,34 (dd, *J* = 9,5, 2,5 Гц, 1 H), 7,84 (d, *J* = 9,5 Гц, 1 H), 4,69 (t, *J* = 5,3 Гц, 1 H), 4,54–4,45 (m, 2 H), 4,45–4,38 (m, 1 H), 4,33–4,26 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 3,02 (dt, *J* = 9,1, 3,9 Гц, 1 H), 2,41–2,33 (m, 1 H), 2,20–2,11 (m, 1 H), 1,34–1,28 (m, 1 H), 0,77–0,63 (m, 2 H), 0,48–0,43 (m, 1 H), 0,36–0,31 (m, 1 H); LCMS (Способ X2) RT 1,34 минуты; масса/заряд 358,1378 [M-MeOH+H]⁺

Стадия 2. (R)-10-Амино-2-циклопропил-7-(2,2-диметоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он

[00329] Во флакон для микроволновой обработки (объем 2,0-5,0 мл) загружали (R)-2-циклопропил-7-(2,2-диметоксиэтил)-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (со стадии 1; 42 мг, 0,11 ммоль) и 10 вес. % Pd/C (5 мг). Реакционный флакон продували с помощью Ar, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ar. Добавляли этанол (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере H₂ в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т.

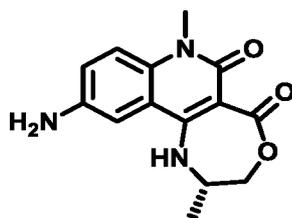
Реакционную смесь фильтровали через целит, твердые вещества промывали с помощью EtOH (25 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением (*R*)-10-амино-2-циклопропил-7-(2,2-диметоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-она (38 мг, 99%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (Способ X2) RT 0,89 минуты; масса/заряд 328,1776 [M-MeOH+H]⁺.

Стадия 3. 2-((*R*)-10-((5-Хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-6-оксо-1,3,4,6-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-7(2*H*)-ил)ацетальдегид

[00330] Во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл) загружали (*R*)-10-амино-2-циклопропил-7-(2,2-диметоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он (со стадии 2; 36 мг, 0,10 ммоль) и 5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-4-(метилсульфонил)пиримидин (**промежуточное соединение J3**; 70 мг, 0,21 ммоль). Добавляли трифторэтанол (1 мл) с последующим добавлением трифторуксусной кислоты (8,4 мкл, 0,11 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar, барботировали с помощью Ar через реакционную смесь и закрывали крышкой. Реакционную смесь нагревали при 60°C в нагревательном блоке в течение 2 ч. 30 мин. По истечении этого времени крышку удаляли и дополнительно добавляли 5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-4-(метилсульфонил)пиримидин (**промежуточное соединение J3**; 41 мг, 0,12 ммоль) и трифторуксусную кислоту (8,4 мкл, 0,11 ммоль). Флакон повторно закрывали и нагревали при 60°C дополнительно в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и полученный осадок фильтровали и промывали с помощью Et₂O. Осадок идентифицировали как гидролизованное **промежуточное соединение J3**. Фильтрат переносили с применением метанола во флакон для микроволновой обработки (объем 0,5-2,0 мл). Для облегчения удаления ацетальных защитных групп добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл) и воду (0,5 мл). Реакционный флакон повторно закрывали крышкой и нагревали при 60°C в нагревательном блоке в течение 1 ч. с последующим нагреванием при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную водную смесь разбавляли с помощью DMSO (0,8 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от

10 до 30, до 100% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 11%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (Способ X2) RT 1,62 минуты; масса/заряд 605,2466 [M+MeOH+H]⁺.

Промежуточное соединение В1а: (*S*)-10-амино-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион



Стадия 1. (*S*)-2,7-Диметил-10-нитро-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион

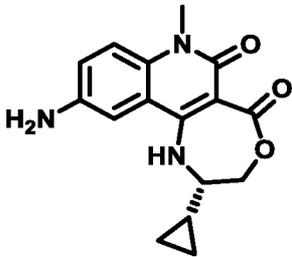
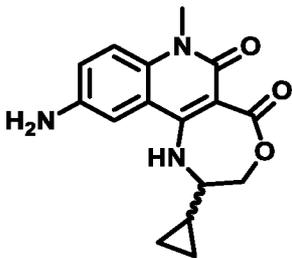
[00331] Перемешивали суспензию этил-4-хлор-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (**промежуточное соединение F2**; 132 мг, 0,43 ммоль), (*S*)-2-аминопропан-1-ола (64 мг, 0,85 ммоль) и DIPEA (0,15 мл, 0,85 ммоль) в NMP (1,5 мл) с помощью микроволнового облучения при 160°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Крышку удаляли и затем добавляли хлорид лития (108 мг, 2,55 ммоль). Реакционный флакон повторно закрывали и смесь дополнительно перемешивали с помощью микроволнового облучения при 160°C в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC (15-мин. градиент от 60:40 до 0:100 H₂O:MeOH (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); расход 20 мл·мин.⁻¹) с получением (*S*)-2,7-диметил-10-нитро-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-диона (48 мг, 37%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMF-*d*₇) δ 9,20 (d, *J* = 2,4 Гц, 1 H), 8,48 (dd, *J* = 9,4, 2,4 Гц, 1 H), 8,20 (br s, 1 H), 7,72 (d, *J* = 9,4 Гц, 1 H), 4,72 (dd, *J* = 13,0, 1,2 Гц, 1 H), 4,49 (dd, *J* = 13,0, 5,1 Гц, 1 H), 4,20 (q, *J* = 6,4 Гц, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 1,42 (d, *J* = 6,4 Гц, 3 H).

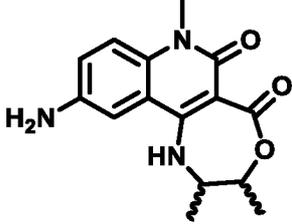
Стадия 2. (*S*)-10-Амино-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион

[00332] Суспендировали (*S*)-2,7-диметил-10-нитро-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион (со стадии 1; 48 мг, 0,16 ммоль) и Pd/C (10 вес. %, 3 мг) в

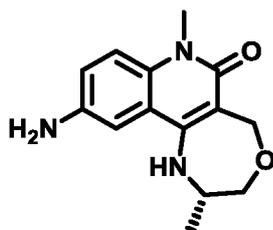
EtOH (4 мл) в атмосфере Ar. Смесь вакуумировали и 3 раза заполняли с помощью H₂. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite™ и твердые вещества промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 92%) в виде желтого масла, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (способ T2) RT 0,19 мин.; масса/заряд 274,1 [M+H]⁺.

[00333] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **промежуточного соединения В1а**, начиная с аминоспиртов, показанных в таблице.

Промежуточное соединение	Данные и примечания	Аминоспирт
<p>Промежуточное соединение В1b: (S)-10-амино-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-с]хинолин-5,6(1H,7H)-дион</p> 	<p>LCMS (Способ T2) RT 0,53 минуты; масса/заряд 300,1 [M+H]⁺.</p>	<p>(S)-2-амино-2-циклопропилэтан-1-ола гидрохлорид</p>
<p>Промежуточное соединение В1с: 10-амино-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-с]хинолин-5,6(1H,7H)-дион</p> 	<p>LCMS (Способ T2) RT 0,53 минуты; масса/заряд 300,1 [M+H]⁺.</p>	<p>2-амино-2-циклопропилэтан-1-ола гидрохлорид</p>
Промежуточное соединение В1d:	LCMS (Способ T2)	3-аминобутан-

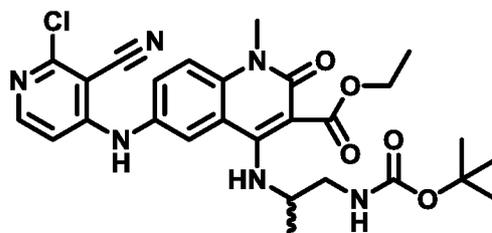
<p>10-амино-2,3,7-триметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-<i>c</i>]хинолин-5,6(1<i>H</i>,7<i>H</i>)-дион</p> 	<p>RT 0,52 минуты; масса/заряд 288,1 [M+H]⁺.</p>	<p>2-ол</p>
---	---	-------------

Промежуточное соединение В2а: (*S*)-10-амино-2,7-диметил-2,3,5,7-тетрагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-6(1*H*)-он



[00334] Добавляли диэтиловый эфират трифторида бора (~50% BF₃; 0,1 мл, 0,41 ммоль) в перемешиваемую суспензию (*S*)-10-амино-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-диона (**промежуточное соединение В1а**; 12 мг, 0,042 ммоль) в THF (4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин., после чего добавляли борогидрид натрия (5 мг, 0,127 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C дополнительно в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления метанола. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли солевой раствор и водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 10 г; 5% MeOH в EtOAc) получали указанное в заголовке соединение (4 мг, 32%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,34 (dd, *J* = 9,0, 1,4 Гц, 1 H), 7,23 (dd, *J* = 2,4, 1,4 Гц, 1 H), 7,10 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Гц, 1 H), 4,96 (d, *J* = 14,4 Гц, 1 H), 4,77 (d, *J* = 14,4 Гц, 1 H), 3,92 (dt, *J* = 11,2, 2,9 Гц, 1 H), 3,86 (ddt, *J* = 12,1, 6,6, 3,0 Гц, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,60 (ddd, *J* = 11,2, 8,8, 2,0 Гц, 1 H), 1,29 (d, *J* = 6,6 Гц, 3 H).

Промежуточное соединение В3а: этил-4-((1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)амино)-6-((2-хлор-3-цианопиридин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат



Стадия 1. Этил-4-((1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат

[00335] Объединяли этил-4-хлор-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (**промежуточное соединение F2**; 325 мг, 1,05 ммоль), *трет*-бутил-(2-аминопропил)карбамат (200 мг, 1,15 ммоль) и DIPEA (0,2 мл, 1,15 ммоль) во флаконе для микроволновой обработки и растворяли в THF (5,2 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Добавляли избыток амина в 1 мл THF с последующим добавлением DIPEA (50 мкл) и нагревание продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разделяли между EtOAc (25 мл) и водой (25 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл) и органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением этил-4-((1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (606 мг, 129%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (способ T4); RT 2,87 мин.; масса/заряд 449,2078 [M+H]⁺. *Примечание:* LCMS продемонстрировала смесь необходимого продукта и исходного материала в виде амина. Данную смесь переносили, предполагая 100% конверсию.

Стадия 2. Этил-6-амино-4-((1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат

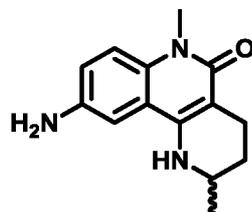
[00336] Объединяли этил-4-((1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (со стадии 1; 50 мг, 0,11 ммоль), Pd/C (10 вес. %; 1,2 мг) и формиат аммония (70 мг, 1,11 ммоль) во флаконе для

микроволновой обработки, который закрывали и помещали в атмосферу аргона путем образования вакуума и нагнетания аргона попеременно три раза. Затем добавляли этанол (0,64 мл) и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой дополнительно промывали водой (2 × 20 мл), затем высушивали (MgSO₄) и фильтровали через гидрофобную фритту. Растворитель удаляли *in vacuo* с получением этил-6-амино-4-((1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (44 мг, 94%) в виде зеленого масла, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (способ T2); RT 1,23 мин.; масса/заряд 419,2728 [M+H]⁺.

Стадия 3. Этил-4-((1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)амино)-6-((2-хлор-3-цианотиридин-4-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат

[00337] Объединяли этил-6-амино-4-((1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (со стадии 2; 50 мг, 0,12 ммоль), 2,4-дихлорникотинитрил (21 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (62 мкл, 0,36 ммоль) во флаконе для микроволновой обработки и растворяли в NMP (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C с помощью микроволнового облучения в течение 90 мин. с последующим нагреванием при 110°C в нагревательном блоке в течение дополнительно 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли трифторуксусную кислоту (183 мкл, 2,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли DIPEA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой один раз экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл) и органические экстракты объединяли, дважды промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, 94%) в виде коричневого масла, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (Способ T4); RT 2,91 минуты; масса/заряд 555,211 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение C1: 9-амино-2,6-диметил-2,3,4,6-тетрагидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-5(1*H*)-он



Стадия 1. 4-((4-Гидроксибутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-он

[00338] Перемешивали смесь 4-хлор-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-она (**промежуточное соединение F1**; 250 мг, 1,05 ммоль) и 3-аминобутан-1-ола (280 мг, 3,14 ммоль) и DIPEA (0,36 мл, 2,10 ммоль) в NMP (1,9 мл) при 160°C в течение 20 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические экстракты объединяли, промывали водой и соевым раствором, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 50 г; от 0% до 10% MeOH в CH₂Cl₂) получали 4-((4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-он (200 мг, 66%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,36 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Гц, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 6,05 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 1H), 3,96 – 3,82 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 2H), 1,89 (dtd, *J* = 14,8, 6,3, 3,5 Гц, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H). LCMS (Способ Т2) RT 1,21 минуты, масса/заряд 292,13 [M+H]⁺.

Стадия 2. 3-((1-Метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)амино)бутил-4-метилбензолсульфонат

[00339] Добавляли тозилхлорид (61 мг, 0,32 ммоль) в перемешиваемый раствор 4-((4-гидроксибутан-2-ил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-она (со стадии 1; 100 мг, 0,34 ммоль) и пиридина (3 мл, 37,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (3,43 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали при данной температуре в течение 20 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Органические экстракты объединяли, промывали 10% раствором лимонной кислоты, высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 25 г; от 60% до 80% EtOAc в циклогексане) получали 3-((1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)амино)бутил-4-метилбензолсульфонат (68 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,39 (dd, *J* = 9,3, 2,4 Гц, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,41 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,77 (кажущийся. hept, *J* = 6,7 Гц, 1H), 3,69

(s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,09–2,02 (m, 2H), 1,32 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H). LCMS (Способ T2) RT 1,42 минуты, масса/заряд 446,14 $[M+H]^+$.

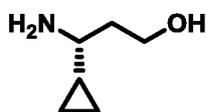
Стадия 3. 2,6-Диметил-9-нитро-2,3,4,6-тетрагидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-5(1*H*)-он

[00340] Нагревали смесь 3-[(1-метил-6-нитро-2-оксо-4-хинолил)амино]бутил-4-метилбензолсульфоната (со стадии 2; 34 мг, 0,076 ммоль) и DIPEA (40 мкл, 0,23 ммоль) в NMP (0,76 мл) при 160°C с помощью микроволнового облучения в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические экстракты объединяли, промывали водой и солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 10 г; от 0% до 10% MeOH в CH_2Cl_2) получали 2,6-диметил-9-нитро-2,3,4,6-тетрагидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-5(1*H*)-он (14 мг, 67%) в виде оранжевого твердого вещества. LCMS (способ T2) RT 1,36 мин., масса/заряд 274,12 $[M+H]^+$.

Стадия 4. 9-Амино-2,6-диметил-2,3,4,6-тетрагидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-5(1*H*)-он

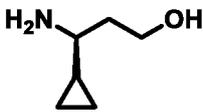
[00341] В раствор 2,6-диметил-9-нитро-2,3,4,6-тетрагидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-5(1*H*)-она (со стадии 3; 14 мг, 0,051 ммоль) в этаноле (1 мл) и NMP (0,2 мл) во флаконе 0,5-2,0 мл для микроволновой обработки добавляли Pd/C (10 вес. %, 2,7 мг) с последующим добавлением формиата аммония (32 мг, 0,51 ммоль). Флакон закрывали крышкой и вакуумировали, затем три раза повторно заполняли с помощью Ag. Реакционную смесь нагревали при 60°C в нагревательном блоке в течение 30 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее фильтровали через CeliteTM, загружали на колонку SCX-2 (2 г), элюировали с помощью MeOH (20 мл) затем 2 н. раствором аммиака в метаноле (20 мл). Фракцию на основе раствора аммиака в метаноле концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 100%) в виде желтого масла (присутствовал остаточный NMP). LCMS (способ T2) RT 0,62 мин., масса/заряд 244,1443 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение D1a: (R)-3-амино-3-циклопропилпропан-1-ол

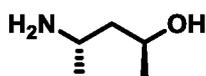


[00342] Добавляли по каплям алюмогидрид лития (1 М в THF; 18,6 мл, 18,6 ммоль) в перемешиваемую суспензию гидрохлорида этил-(*R*)-3-амино-3-циклопропилпропаноата (3,00 г, 15,5 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) при 0°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 90 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (0,7 мл) с последующим добавлением 15% водн. раствора гидроксида натрия (0,7 мл) и воды (2,1 мл). Погашенную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Полученные алюминиевые осадки фильтровали через Celite™ и твердое вещество промывали с помощью Et₂O (200 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,78 г, 100%) в виде желтого масла, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD-*d*₄) δ 3,75–3,66 (m, 2 H), 2,10–2,04 (m, 1 H), 1,84–1,76 (m, 1 H), 1,73–1,65 (m, 1 H), 0,79–0,71 (m, 1 H), 0,53–0,44 (m, 2 H), 0,25–0,18 (m, 2 H).

[00343] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **промежуточного соединения D1a**, начиная с аминов, показанных в таблице.

Промежуточное соединение	Данные и примечания	Амин
Промежуточное соединение D1b: (<i>S</i>)-3-амино-3-циклопропилпропан-1-ол 	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,56–3,50 (m, 2 H), 3,32 (br s, 2 H), 2,09–2,04 (m, 1 H), 1,62–1,56 (m, 2 H), 1,50–1,42 (m, 1 H), 0,70–0,64 (m, 1 H), 0,37–0,29 (m, 2 H), 0,15–0,10 (m, 2 H).	Гидрохлорид этил-(<i>S</i>)-3-амино-3-циклопропилпропаноата

Промежуточное соединение E1: (2*S*,4*S*)-4-аминопентан-2-ол



Стадия 1. трет-Бутил-(*S*)-(4-(метокси(метил)амино)-4-оксобутан-2-ил)карбамат

[00344] Добавляли DIPEA (0,76 мл, 4,36 ммоль) с последующим последовательно

добавлением ТЗР (50 вес. % в EtOAc, 1,17 г, 1,845 ммоль) и гидрохлорида *N,O*-диметилгидроксиламина (214 мг, 2,20 ммоль) в раствор Вос-L-β-гомоаланина (296 мг, 1,45 ммоль) в DMF в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 68 ч. Добавляли воду (20 мл) и водную смесь перемешивали в течение 1 ч., затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 5 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (КР-sil на 25 г; от 10% до 80% EtOAc в циклогексане) получали *трет*-бутил-(*S*)-(4-(метокси(метил)амино)-4-оксобутан-2-ил)карбамат (341 мг, 95%) в виде бледно-желтого масла. R_f = 0,24 (50% EtOAc в циклогексане); ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 5,32 (br s, 1 H), 4,10–4,02 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 2,71 (dd, *J* = 15,6, 4,8 Гц, 1 H), 2,55 (dd, *J* = 15,6, 4,4 Гц, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,25 (d, *J* = 6,7 Гц, 3 H).

Стадия 2. *трет*-Бутил-(*S*)-(4-оксопентан-2-ил)карбамат

[00345] Добавляли по каплям бромид метилмагния (3 M в Et₂O; 0,46 мл, 1,38 ммоль) в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*S*)-(4-(метокси(метил)амино)-4-оксобутан-2-ил)карбамата (со стадии 1; 341 мг, 1,38 ммоль) в THF (4,5 мл) при –15°C в атмосфере Ar. После перемешивания при данной температуре в течение 15 мин. в реакционную смесь добавляли по каплям дополнительное количество бромид метилмагния (3 M в Et₂O; 0,57 мл, 1,71 ммоль) при –15°C. Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и ее перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный водн. NH₄Cl (10 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 15 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (КР-sil на 10 г; от 0% до 70% EtOAc в циклогексане) получали *трет*-бутил-(*S*)-(4-оксопентан-2-ил)карбамат (149 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. R_f = 0,58 (70% EtOAc в циклогексане); ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,84 (br s, 1 H), 4,07–3,97 (m, 1 H), 2,70 (dd, *J* = 16,5, 5,3 Гц, 1 H), 2,57 (dd, *J* = 16,5, 6,3 Гц, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 1,20 (d, *J* = 6,7 Гц, 3 H).

Стадия 3. *трет*-Бутил-((2*S*,4*S*)-4-гидроксипентан-2-ил)карбамат и *трет*-бутил-((2*S*,4*R*)-4-гидроксипентан-2-ил)карбамат

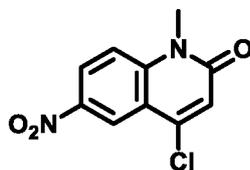
[00346] Добавляли порциями борогидрид натрия (36 мг, 0,96 ммоль) в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*S*)-(4-оксопентан-2-ил)карбамата (со стадии 2; 149 мг, 0,74 ммоль) в

безводном этаноле (5 мл) при 0°C в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин., затем нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество борогидрида натрия (40 мг, 1,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. дополнительно в течение 20 мин. Добавляли насыщенный водн. NH₄Cl (10 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 15 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакционную смесь загружали в сухом виде на диоксид кремния и очищали с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 10 г; от 30% до 80% EtOAc в циклогексане) с получением *трет*-бутил-((2*S*,4*S*)-4-гидроксипентан-2-ил)карбамата (82 мг, 55%) в виде белого кристаллического твердого вещества с последующим получением *трет*-бутил-((2*S*,4*R*)-4-гидроксипентан-2-ил)карбамата (68 мг, 45%) в виде белого кристаллического твердого вещества. (2*S*,4*S*)-4-Гидроксипентан-2-ил)карбамат: R_f = 0,66 (70% EtOAc в циклогексане); ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,51 (br s, 1 H), 3,92 (br s, 1 H), 3,86–3,75 (m, 1 H), 3,74–3,40 (br s, 1 H), 1,57–1,50 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 1,35–1,28 (m, 1 H), 1,19 (d, J = 6,0 Гц, 3 H), 1,18 (d, J = 6,4 Гц, 3 H); *трет*-бутил-((2*S*,4*R*)-4-гидроксипентан-2-ил)карбамат: R_f = 0,51 (70% EtOAc в циклогексане) ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 3,96–3,88 (m, 1 H), 3,82–3,72 (m, 1 H), 1,63–1,57 (m, 1 H), 1,55–1,49 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H), 1,22 (d, J = 6,3 Гц, 3 H), 1,18 (d, J = 6,6 Гц, 3 H).

Стадия 4. (2*S*,4*S*)-4-Аминопентан-2-ол

[00347] Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (1 мл, 13 ммоль) в раствор *трет*-бутил-((2*S*,4*S*)-4-гидроксипентан-2-ил)карбамата (со стадии 3; 82 мг, 0,40 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (4 мл) при 0°C в атмосфере Ar. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и полученный осадок разбавляли с помощью CH₂Cl₂ (10 мл) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт пропускали через колонку SCX-2 (2 г), элюировали с помощью MeOH (20 мл), затем 2 М раствором аммиака в метаноле (30 мл). Фракции на основе аммиака собирали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 74%) в виде бледно-желтого масла, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (Способ Т4) RT 0,20 минуты; масса/заряд 104,1080 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение F1: 4-хлор-1-метил-6-нитрохинолин-2(1*H*)-он



Стадия 1. 4-Хлорхинолин-2(1H)-он

[00348] В перемешиваемый раствор 2,4-дихлорхинолина (24,9 г, 126 ммоль) в 1,4-диоксане (126 мл) добавляли по каплям конц. HCl (83,8 мл, 1,01 моль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в избыток ледяной воды и обеспечивали ее перемешивание в течение 1 ч. Осадок фильтровали и высушивали в вакууме с получением 4-хлорхинолин-2(1H)-она (19,2 г, 85%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (способ T2) RT 1,25 мин.; масса/заряд 180,03 [M+H]⁺.

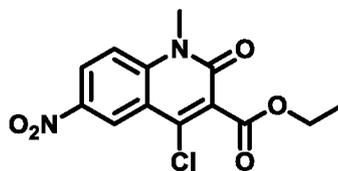
Стадия 2. 4-Хлор-6-нитрохинолин-2(1H)-он

[00349] Охлаждали смесь 4-хлор-1H-хинолин-2-она (со стадии 1; 17,8 г, 98,9 ммоль) в серной кислоте (52,7 мл, 989 ммоль) до 0°C. Добавляли по каплям азотную кислоту (70%) (9,9 мл, 109 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. и затем выливали в ледяную воду. Образовавшийся желтый осадок фильтровали и промывали водой, метанолом, этилацетатом и диэтиловым эфиром, после чего его перемешивали в вакууме при 120°C в течение прим. 10 мин. с получением 4-хлор-6-нитрохинолин-2(1H)-она (21,5 г, 97%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS (способ T2) RT 1,27 мин.; масса/заряд 225,01 [M+H]⁺.

Стадия 3. 4-Хлор-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-он

[00350] Добавляли порциями гидрид натрия (60% в минеральном масле; 2,6 г, 63,9 ммоль) в перемешиваемый раствор 4-хлор-6-нитрохинолин-2(1H)-она (со стадии 2; 7,1 г, 31,7 ммоль) в DMF (60 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин., после чего добавляли по каплям йодметан (3 мл, 48,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 75 мин. Добавляли воду (80 мл) и водную смесь перемешивали в течение 20 мин. Полученный желтый осадок фильтровали, промывали водой (2 × 100 мл), с помощью Et₂O (2 × 50 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (6,1 г, 81%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (Способ T2) RT 1,30 минуты; масса/заряд 239,02 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение F2: этил-4-хлор-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат



Стадия 1. 1-Метил-6-нитро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-дион

[00351] В раствор 5-нитроизатоевого ангидрида (25,1 г, 120,6 ммоль) в DMF (241 мл) при к. т. добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле; 7,24 г, 180,9 ммоль). Обеспечивали перемешивание раствора в течение 15 мин. с нагреванием до к. т. Добавляли йодметан (18,8 мл, 301,5 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали на лед, полученный осадок фильтровали и промывали водой (5 литров). Твердое вещество собирали и высушивали в вакууме в течение ночи с получением 1-метил-6-нитро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-диона (19,7 г, 73%) в виде оранжевого порошка. LCMS (способ T2) RT 1,35 мин., масса/заряд 211,069 [M+MeOH-CO₂]⁺.

Стадия 2. Этил-4-гидрокси-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат

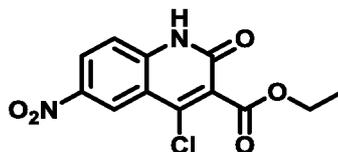
[00352] В раствор 1-метил-6-нитро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-диона (со стадии 1; 19,6 г, 88,2 ммоль) в DMF (177 мл) добавляли диэтилмалонат (40,4 мл, 264,7 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (7,06 г, 176,46 ммоль) 4 порциями за 30 мин. Обеспечивали нагревание раствора до к. т. и его перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. В реакционную смесь осторожно добавляли воду с последующим добавлением 10% водн. HCl, пока pH смеси не будет составлять ~pH5. Полученный осадок фильтровали через воронку Шотта и промывали водой (5 литров). Полученное твердое вещество переносили в круглодонную колбу и высушивали в вакууме с получением этил-4-гидрокси-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (24,2 г, 94%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS (способ T2) RT 1,45 мин.; масса/заряд 293,074 [M+H]⁺.

Стадия 3. Этил-4-хлор-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат

[00353] Добавляли оксихлорид фосфора (250 мл, 2700 ммоль) в колбу, содержащую этил-

4-гидрокси-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (24,1 г, 82,5 ммоль). Колбу закупоривали пробкой Suba-Seal и подсоединяли к баллону с аргонном, затем нагревали до 80°C при перемешивании в течение 2,5 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 340 г; от 0% до 10% MeOH в CH₂Cl₂) получали указанное в заголовке соединение (14,5 г, 57%) в виде темно-оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,95 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,50 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H); LCMS (Способ Т2) RT 1,42 минуты; масса/заряд 311,043 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение F3: этил-4-хлор-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат



Стадия 1. Этил-4-гидрокси-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат

[00354] Добавляли гидрид натрия (60 вес. % в минеральном масле; 1,93 г, 48,2 ммоль) за 3 порции за 30 мин. в раствор диэтилмалоната (11,0 мл, 72,5 ммоль) и 5-нитроизатоевого ангидрида (5,03 г, 24,2 ммоль) в DMF (80,0 мл) при 0°C в атмосфере Ar. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до 25°C и ее перемешивали в течение 3 д. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли воду (150 мл). Водную смесь нейтрализовали до pH 7 с применением 10% HCl и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Полученный желтый осадок фильтровали и промывали водой (200 мл). Фильтрат дополнительно подкисляли до pH 5 с применением 10% HCl, и образовывалось большее количество осадка. Дополнительный желтый осадок фильтровали и высушивали в вакууме с получением этил-4-гидрокси-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (6,29 г, 93%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS (Способ Т2) RT 1,42 минуты; масса/заряд 279,061 [M+H]⁺.

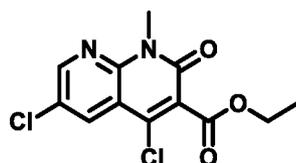
Стадия 2. Этил-2,4-дихлор-6-нитрохинолин-3-карбоксилат

[00355] Добавляли оксихлорид фосфора (50 мл, 534,8 ммоль) в колбу, содержащую этил-4-гидрокси-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (со стадии 1; 6,29 г, 22,6 ммоль). Колбу оснащали конденсатором с обратным холодильником, ее закупоривали пробкой Suba-Seal и подсоединяли к баллону с аргоном, затем нагревали до 80°C при перемешивании в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакционную смесь растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (2 × 50 мл) и насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (50 мл). Органический слой высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением этил-2,4-дихлор-6-нитрохинолин-3-карбоксилата (5,12 г, 72%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS (Способ Т2) RT 1,58 минуты; масса/заряд 314,995 [M+H]⁺.

Стадия 3. Этил-4-хлор-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат

[00356] Нагревали смесь этил-2,4-дихлор-6-нитрохинолин-3-карбоксилата (со стадии 2; 5,12 г, 16,3 ммоль) и ацетата натрия (1,48 г, 18,0 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл) при 120°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли воду (100 мл). Осадок фильтровали, промывали водой (200 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (4,02 г, 83%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,00 (s, 1 H), 8,67 (d, *J* = 2,5 Гц, 1 H), 8,50 (dd, *J* = 9,1, 2,5 Гц, 1 H), 7,56 (d, *J* = 9,1 Гц, 1 H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Гц, 2 H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Гц, 3 H); LCMS (Способ Т2) RT 1,42 минуты; масса/заряд 297,027 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение F4: этил-4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат



Стадия 1. Метил-5-хлор-2-(метиламино)никотинат

[00357] Во флакон для микроволновой обработки (объем 10-20 мл) загружали метил-5-хлор-2-фторникотинат (404 мг, 2,1 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью

Ag, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ag. Добавляли безводный THF (6 мл) с последующим добавлением метиламина (2 М в THF; 5 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 15 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 10 г; от 0% до 30% EtOAc в циклогексане) получали метил-5-хлор-2-(метиламино)никотинат (378 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (d, *J* = 2,7 Гц, 1 H), 8,07 (d, *J* = 2,7 Гц, 1 H), 7,87 (br s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,05 (d, *J* = 4,9 Гц, 3 H); LCMS (Способ T2) RT 1,40 минуты; масса/заряд 201,052 [M+H]⁺.

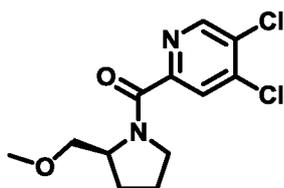
Стадия 2. Этил-6-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат

[00358] Во флакон для микроволновой обработки (объем 2,0-5,0 мл) загружали метил-5-хлор-2-(метиламино)никотинат (со стадии 1; 378 мг, 1,9 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ag, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ag. Добавляли безводный CH₂Cl₂ (7 мл) с последующим добавлением этил-3-хлор-3-оксопропаноата (0,37 мл, 2,9 ммоль) и триэтиламина (0,53 мл, 3,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в нагревательном блоке в течение 2 ч. Дополнительно добавляли этил-3-хлор-3-оксопропаноат (0,37 мл, 2,9 ммоль) и триэтиламин (0,53 мл, 3,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C дополнительно в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Добавляли воду (20 мл) с последующим добавлением 10% водн. раствора HCl (10 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 10 г; от 0% до 10% MeOH в CH₂Cl₂) получали этил-6-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (378 мг, 71%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (d, *J* = 2,5 Гц, 1 H), 8,42 (d, *J* = 2,5 Гц, 1 H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Гц, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Гц, 3 H); LCMS (Способ T2) RT 1,53 минуты; масса/заряд 283,057 [M+H]⁺

Стадия 3. Этил-4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат

[00359] Добавляли оксихлорид фосфора (4 мл, 42,8 ммоль) в колбу, содержащую этил-6-хлор-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (со стадии 2; 378 мг, 1,3 ммоль). Колбу оснащали конденсатором с обратным холодильником, ее закупоривали пробкой Suba-Seal и подсоединяли к баллону с аргоном, затем нагревали до 80°C при перемешивании в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакцию смесь растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали водой (2 × 10 мл) и насыщенным водн. NaHCO₃ (10 мл). Промывные воды объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 10 г; от 20 до 80% EtOAc в циклогексане) получали указанное в заголовке соединение (207 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (d, *J* = 2,5 Гц, 1 H), 8,46 (d, *J* = 2,5 Гц, 1 H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Гц, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Гц, 3 H); LCMS (Способ T2) RT 1,48 минуты; масса/заряд 302,020 [M+H]⁺

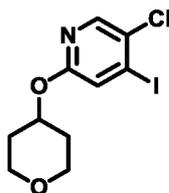
Промежуточное соединение G1: (S)-(4,5-дихлорпиридин-2-ил)-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)метанон



[00360] Перемешивали смесь NATU (155 мг, 0,41 ммоль), 4,5-дихлорпиколиновой кислоты (39 мг, 0,20 ммоль) и (S)-2-(метоксиметил)пирролидина (117 мг, 1,02 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Неочищенную реакцию смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC (15-мин. градиент от 60:40 до 0:100 H₂O:MeOH (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); расход 20 мл·мин.⁻¹) с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, 66%) в виде бесцветного масла, которое представляло собой смесь ротамеров. Ротамер А: ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,71 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 4,44–4,38 (m, 1 H), 3,82–3,75 (m, 1 H), 3,68–3,64 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 2,14–1,96 (m, 5 H). Ротамер В: ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,69 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 4,85–4,78 (m, 1 H), 3,75–3,69 (m, 1 H), 3,63–3,58

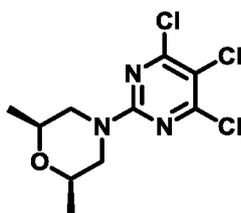
(m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,14–1,96 (m, 4 H), 1,94–1,80 (m, 1 H). LCMS (Способ Т2) $R_t = 1,39$ минуты; масса/заряд 289,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение И1: 5-хлор-4-йод-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин



[00361] Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле; 103 мг, 2,56 ммоль) в суспензию тетрагидро-2H-пиран-4-ола (262 мг, 2,56 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин., затем при к. т. в течение 15 мин., после чего добавляли 5-хлор-2-фтор-4-йодпиридин (550,0 мг, 2,137 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и ее порцию очищали с помощью препаративной HPLC (15-мин. градиент от 60:40 до 0:100 H₂O:MeOH (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); расход 20 мл·мин.⁻¹) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг) в виде белого кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,13 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 5,18 (tt, *J* = 8,5, 4,0 Гц, 1 H), 3,95 (dt, *J* = 11,8, 4,6 Гц, 2 H), 3,60 (ddd, *J* = 11,8, 9,0, 3,0 Гц, 2 H), 2,22–1,97 (m, 2 H), 1,74 (dtd, *J* = 13,0, 8,5, 4,0 Гц, 2 H). LCMS (Способ Т2) R_T 1,60 минуты; масса/заряд 340,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение И1: (2S,6R)-2,6-диметил-4-(4,5,6-трихлорпиримидин-2-ил)морфолин



Стадия 1. (2S,6R)-4-(5-Хлор-4,6-диметоксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилморфолин

[00362] Закрывали смесь 2-хлор-4,6-диметоксипиримидина (1,05 г, 6,0 ммоль), (2S,6R)-2,6-диметилморфолина (0,78 мл, 6,3 ммоль) и триэтиламина (0,84 мл, 6,0 ммоль) в NMP (12,0 мл) во флаконе, затем нагревали при 140°C с помощью микроволнового облучения в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли *N*-хлорсукцинимид

(1,60 г, 12,0 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь выливали в воду с образованием коричневого осадка, который собирали посредством вакуумной фильтрации. Водный фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc и объединяли с твердым веществом, полученным ранее. Смесь загружали на диоксид кремния и очищали с помощью флэш-хроматографии (КР-sil на 50 г; от 10 до 30% EtOAc в циклогексане) с получением (2*S*,6*R*)-4-(5-хлор-4,6-диметоксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилморфолина (916 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,47–4,43 (m, 2 H), 3,95 (s, 6 H), 3,62 (dq, *J* = 10,6, 6,2, 2,5 Гц, 2 H), 2,55 (dd, *J* = 13,3, 10,6 Гц, 2 H), 1,25 (d, *J* = 6,2 Гц, 6 H); LCMS (Способ T2) RT 1,62 минуты; масса/заряд 288,32 [M+H]⁺.

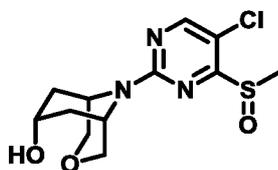
Стадия 2. 5-Хлор-2-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4,6-диол

[00363] Перемешивали смесь (2*S*,6*R*)-4-(5-хлор-4,6-диметоксипиримидин-2-ил)-2,6-диметилморфолина (со стадии 1; 624 мг, 2,2 ммоль) и HCl (32% водн. раствор; 10,0 мл, 2,2 ммоль) при 60°C в течение ночи. Суспензию разбавляли водой и фильтровали. В фильтрате образовывался осадок, его еще один раз пропускали через слой фильтра с получением 5-хлор-2-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4,6-диола (475 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. LCMS (способ T2) RT 0,76 мин.; масса/заряд 260,0848 [M+H]⁺.

Стадия 3. (2*S*,6*R*)-2,6-Диметил-4-(4,5,6-трихлорпиримидин-2-ил)морфолин

[00364] Добавляли оксихлорид фосфора (2,0 мл, 21,4 ммоль) к 5-хлор-2-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4,6-диолу (со стадии 2; 200 мг, 0,77 ммоль). Флакон закупоривали и нагревали до 90°C в течение 2 ч. Избыток POCl₃ удаляли *in vacuo*, пока не выпадало твердое вещество. Добавляли воду с образованием белого осадка, который собирали посредством вакуумной фильтрации, промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (126 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,47–4,40 (m, 2 H), 3,64–3,56 (m, 2 H), 2,62 (dd, *J* = 13,3, 10,7 Гц, 2 H), 1,25 (d, *J* = 6,2 Гц, 6 H); LCMS (Способ T2) RT 1,72 минуты; масса/заряд 296,01 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение J1: (1*R*,5*S*,7*s*)-9-(5-хлор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ол



Стадия 1. 2,5-Дихлор-4-(метилтио)пиримидин

[00365] Растворили 2,4,5-трихлорпиримидин (3,27 мл, 28,54 ммоль) в THF (29 мл) и воде (29 мл) и охлаждали до 0°C. В данную смесь добавляли тиометоксид натрия (2,00 г, 28,54 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 4 ч. Добавляли EtOAc (50 мл) и воду (50 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью дополнительно 50 мл EtOAc и органические слои объединяли, высушивали и концентрировали с получением чистого масла, которое быстро кристаллизовалось, с получением 2,5-дихлор-4-метилсульфанилпиримидина (5,5 г, 99%) в виде белого твердого вещества. LCMS (способ X2) RT 1,35 мин., масса/заряд 194,9542 [M+H]⁺.

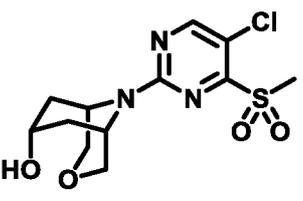
Стадия 2. (1R,5S,7s)-9-(5-Хлор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ол

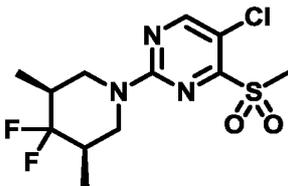
[00366] В высушенный в печи флакон для микроволновой обработки (объем 2,0-5,0 мл) загружали 2,5-дихлор-4-(метилтио)пиримидин (со стадии 1; 234 мг, 1,20 ммоль), гидрохлорид *эндо*-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонана (238 мг, 1,32 ммоль) и DIPEA (0,84 мл, 4,82 ммоль). Добавляли изопропанол (3,4 мл), реакционный флакон закрывали крышкой и реакционную смесь нагревали при 120°C в нагревательном блоке в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 10 г; от 0% до 70% EtOAc в циклогексане) получали (1R,5S,7s)-9-(5-хлор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ол (221 мг, 61%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало с получением грязно-белого твердого вещества во время хранения при 4°C. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1 H), 5,63 (d, *J* = 12,6 Гц, 1 H), 4,80-4,65 (m, 2 H), 4,00-3,92 (m, 3 H), 3,87-3,82 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,26-2,15 (m, 2 H), 1,89 (d, *J* = 15,0 Гц, 2 H); LCMS (2 минуты); RT 1,49 минуты; масса/заряд 284,0726 [M-H₂O+H]⁺

Стадия 3. (1*R*,5*S*,7*S*)-9-(5-Хлор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло-
[3.3.1]-нонан-7-ол

[00367] Растворяли (1*R*,5*S*,7*S*)-9-(5-хлор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]-нонан-7-ол (со стадии 2; 68 мг, 0,22 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,1 мл) и MeCN (1,1 мл). Добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (53 мг, 0,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли CH₂Cl₂ (20 мл) и реакционную смесь экстрагировали насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (20 мл) и органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 10 г; от 0% до 10% MeOH в CH₂Cl₂) получали указанное в заголовке соединение (48 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. LCMS (способ X2); RT 0,98 мин.; масса/заряд 300,0593 [M-H₂O+H]⁺.

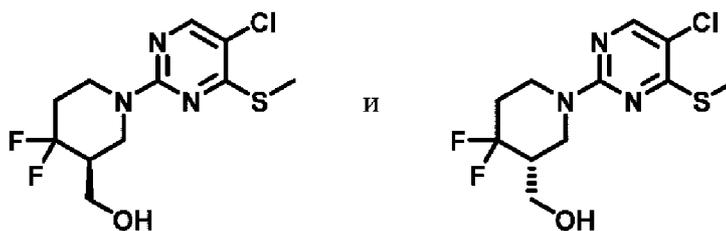
[00368] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **промежуточного соединения J1**. Амин, применяемый на стадии 2, показан в таблице. В случае **промежуточного соединения J2** и **промежуточного соединения J3** во время стадии 3 применяли 2,5 экв. 3-хлорпероксибензойной кислоты (mCPBA) с полным окислением сульфида до сульфона.

Промежуточное соединение	Данные и примечания	Амин
<p>Промежуточное соединение J2: (1<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>S</i>)-9-(5-хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]-нонан-7-ол</p> 	<p>¹H ЯМР (500 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,59 (s, 1 H), 4,83–4,77 (m, 1 H), 4,69–4,64 (m, 1 H), 4,01–3,99 (m, 1 H), 3,99–3,96 (m, 1 H), 3,94–3,89 (m, 1 H), 3,87–3,80 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 2,30–2,18 (m, 2 H), 1,94–1,86 (m, 2 H). LCMS (Способ X2) RT 1,00; масса/заряд 316,0537 [M-H₂O+H]⁺.</p>	<p>эндо-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]-нонана гидрохлорид</p>
Промежуточное соединение	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ	(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4,4-дифтор-

<p>J3: 5-хлор-2-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-4-(метилсульфонил)пиримидин</p> 	<p>8,45 (s, 1 H), 4,61 (br s, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 2,86 (кажущийся t, $J = 12,7$ Гц, 2 H), 2,08–1,93 (m, 2 H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Гц, 6 H);</p> <p>LCMS (Способ X2) RT 1,41 минуты; масса/заряд 340,0818 [M+H]⁺.</p>	<p>3,5-диметилпиперидина гидрохлорид</p>
---	---	--

Промежуточное соединение K1a и **промежуточное соединение K1b** представляют собой пару энантиомеров, где один представляет собой (*R*)-, а другой представляет собой (*S*)-(пиперидин-3-ил)метанол. Однозначно не было определено, какое из них представляло собой *R*-, и какое из них представляло собой *S*-энантиомер. Соединения разделяли с помощью препаративной хиральной SFC во время стадии 3 с применением способа, описанного ниже.

Промежуточное соединение K1a и **промежуточное соединение K1b**: (*S*)-(1-(5-хлор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол и (*R*)-(1-(5-хлор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол



Стадия 1 является аналогичной стадии, применяемой для получения **промежуточного соединения J1**.

Стадия 2. *rac*-(1-(5-Хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол

[00369] Перемешивали смесь *rac*-(1-бензил-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанола (400 мг, 1,66 ммоль) и гидроксида палладия (10 мг, 0,08 ммоль) в EtOH (3,3 мл) при к. т. в баллоне с газом H₂ в течение 16 ч. (*примечание*: анализы LCMS и NMR демонстрировали прим. 3:1

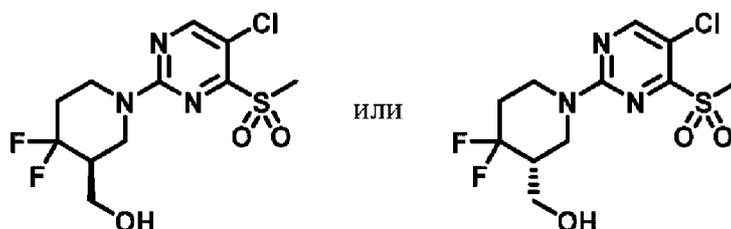
соотношение продукт:исходный материал). Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением 287 мг материала. Во флакон для микроволновой обработки (объем 2,0-5,0 мл) загружали данную неочищенную смесь, 2,5-дихлор-4-метилсульфанилпиримидин (217 мг, 1,11 ммоль) и DIPEA (0,58 мл, 3,34 ммоль). Добавляли изопропанол (3,4 мл), реакционный флакон закрывали крышкой и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт загружали на диоксид кремния и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (Biotage KP-sil на 25 г; от 0% до 50% EtOAc в циклогексане) с получением *rac*-(1-(5-хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанола (316 мг, 78%) в виде прозрачного масла, которое медленно кристаллизовалось при отстаивании. LCMS (способ T2); RT 1,54 мин.; масса/заряд 310,0594 [M+H]⁺.

Стадия 3. (S)-(1-(5-Хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол и (R)-(1-(5-хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол

[00370] Растворяли *rac*-(1-(5-хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол (со стадии 2; 256 мг) до 25 мг/мл в смеси 1:1 изопропанол:CH₂Cl₂ и затем очищали с помощью SFC (Lux C4 (21,2 мм × 250 мм, 5 мкм), соотношение изопропанол:CO₂ 10:90; расход 50 мл·мин.⁻¹). Энантиомер, который элюировался раньше, идентифицировали как **промежуточное соединение K1a**, и энантиомер, который элюировался позже, идентифицировали как **промежуточное соединение K1b**. Затем объединенные фракции каждого из полученных концентрировали *in vacuo*, после чего хранили в вакуумной печи при 35°C и 5 мбар с получением **промежуточного соединения K1a** (101 мг) и **промежуточного соединения K1b** (105 мг) в виде бесцветных смол.

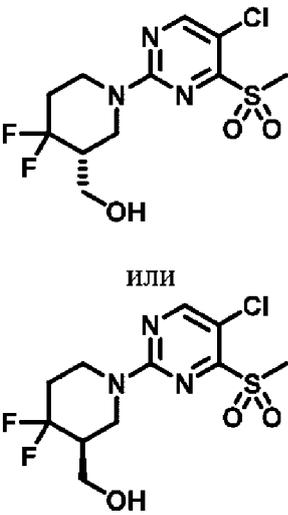
[00371] Анализ хиральной чистоты проводили с помощью SFC (Lux C4 (4,6 мм × 250 мм, 5 мкм), соотношение изопропанол:CO₂ 15:85; расход 4 мл·мин.⁻¹). **Промежуточное соединение K1a**: *ee* = 98,4%; RT 2,17 мин. **Промежуточное соединение K1b**: *ee* = 98,4%; RT 2,52 мин.

Промежуточное соединение K2a: (*S*)-(1-(5-хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол или (*R*)-(1-(5-хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол



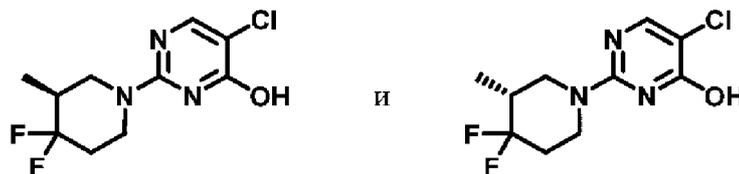
[00372] В раствор (*S*)-(1-(5-хлор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанола или (*R*)-(1-(5-хлор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)-метанола (**промежуточное соединение K1a**; 50 мг, 0,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,85 мл) и MeCN (0,85 мл) при 0°C добавляли порциями 3-хлорпероксибензойную кислоту (73 мг, 0,33 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью CH_2Cl_2 (20 мл) и реакционную смесь промывали насыщ. водн. раствором тиосульфата натрия и насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали (MgSO_4) и концентрировали *in vacuo*. В раствор (*S*)-(1-(5-хлор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанола или (*R*)-(1-(5-хлор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанола (**промежуточное соединение K1a**; 50 мг, 0,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,85 мл) и MeCN (0,85 мл) при 0°C добавляли порциями 3-хлорпероксибензойную кислоту (73 мг, 0,33 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью CH_2Cl_2 (20 мл) и реакционную смесь промывали насыщ. водн. раствором тиосульфата натрия и насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали (MgSO_4) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (KP-Sil Biotage на 10 г; от 0% до 5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 73%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 8,48 (s, 1 H), 4,37–4,25 (m, 1 H), 4,22–4,10 (m, 1 H), 3,98 (dd, $J = 11,4, 4,5$ Гц, 1 H), 3,86–3,79 (m, 1 H), 3,79–3,72 (m, 1 H), 3,60 (dd, $J = 11,4, 8,8$ Гц, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 2,34–2,23 (m, 1 H), 2,14–2,04 (m, 1 H), 2,06–1,90 (m, 1 H); OH не проявился; LCMS (Способ T2); RT 1,20 минуты; масса/заряд 342,04 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00373] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **промежуточного соединения K2a**, начиная с арилсульфида, показанного в таблице.

Промежуточное соединение	Данные и примечания	Арилсульфид
<p>Промежуточное соединение K2b: (<i>R</i>)-(1-(5-хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол или (<i>S</i>)-(1-(5-хлор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол</p> 	<p>LCMS (Способ T2); RT 1,25 минуты; масса/заряд 342,0442 [M+H]⁺.</p>	<p>Промежуточное соединение K1b: (<i>R</i>)-(1-(5-хлор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол или (<i>S</i>)-(1-(5-хлор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол</p>

[00374] Промежуточное соединение L1a и промежуточное соединение L1b представляют собой пару энантиомеров, где один представляет собой (*R*)-, а другой представляет собой (*S*)-метилпиперидин. Однозначно не было определено, какое из них представляло собой *R*-, и какое из них представляло собой *S*-энантиомер. Соединения разделяли с помощью препаративной хиральной SFC во время стадии 3 с применением способа, описанного ниже.

Промежуточное соединение L1a и промежуточное соединение L1b: (*S*)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол и (*R*)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол



Стадия 1. 2,5-Дихлорпиримидин-4-ол

[00375] Добавляли 2 М гидроксид натрия (6 мл, 12 ммоль) в перемешиваемый раствор 2,4,5-трихлорпиримидина (1,29 г, 7,0 ммоль) в THF (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и водную смесь нейтрализовали с помощью 3 М HCl. Водную смесь экстрагировали с помощью Et₂O (2 × 10 мл) с последующим добавлением EtOAc (2 × 10 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением 2,5-дихлорпиримидин-4-ола (923 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,26 (s, 1 H); LCMS (Способ Т2) RT 0,19 минуты; масса/заряд 164,9602 [M+H]⁺

Стадия 2. *rac*-5-Хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол

[00376] Во флакон для микроволновой обработки (объем 10-20 мл) загружали 2,5-дихлорпиримидин-4-ол (со стадии 1; 502 мг, 3,0 ммоль) и гидрохлорид *rac*-4,4-дифтор-3-метилпиперидина (522 мг, 3,0 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ar. Добавляли этанол (5 мл) с последующим добавлением DIPEA (1,4 мл, 8,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в нагревательном блоке в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DMSO (1 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 25 до 80% MeOH в H₂O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением *rac*-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ола (264 мг, 33%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 12,18 (br s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 4,49–4,41 (m, 1 H), 4,34–4,27 (m, 1 H), 3,37–3,30 (m, 1 H), 3,08

(dd, $J = 13,8, 10,9$ Гц, 1 H), 2,26–2,17 (m, 1 H), 2,17–2,08 (m, 1 H), 2,02–1,89 (m, 1 H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Гц, 3 H); LCMS (Способ Т2) RT 1,21 минуты; масса/заряд 264,0675 [M+H]⁺

Стадия 3. (S)-5-Хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол и (R)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол

[00377] Растворяли *rac*-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол (250 мг) до 25 мг/мл в смеси MeOH:CH₂Cl₂ (4:1) (1% об./об. NH₃) и затем очищали с помощью SFC (Аму-С (20 мм × 250 мм, 5 мкм), MeOH:CO₂ 10:90 (0,2% об./об. NH₃); расход 50 мл·мин.⁻¹). Энантиомер, который элюировался раньше, идентифицировали как **промежуточное соединение L1a**, и энантиомер, который элюировался позже, идентифицировали как **промежуточное соединение L1b**. Объединенные фракции на основе **промежуточного соединения L1a** концентрировали *in vacuo*, после чего хранили в вакуумной печи при 35°C и 5 мбар с получением **промежуточного соединения L1a** (85 мг) в виде белого твердого вещества. Объединенные фракции на основе **промежуточного соединения L1b** концентрировали *in vacuo* и повторно очищали и выделяли, как указано выше, с получением **промежуточного соединения L1b** (68 мг) в виде белого твердого вещества.

[00378] Анализ хиральной чистоты проводили с помощью SFC (Аму-С (4,6 мм × 250 мм, 5 мкм), соотношение MeOH:CO₂ (0,2% об./об. NH₃) 10:90; расход 4 мл·мин.⁻¹). **Промежуточное соединение L1a**: *ee* = 99,2%; RT 3,58 мин. **Промежуточное соединение L1b**: *ee* = 99,0%; RT 3,83 мин.

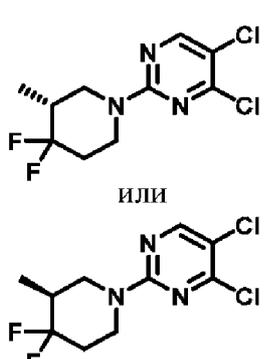
Промежуточное соединение L2a: (S)-4,5-дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин или (R)-4,5-дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин



[00379] Во флакон, содержащий (S)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол или (R)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол (**промежуточное соединение L1a**; 43 мг, 0,16 ммоль), добавляли POCl₃ (0,6 мл, 6,4 ммоль) и флакон закупоривали и нагревали до 90°C в течение 3 ч. Избыток POCl₃

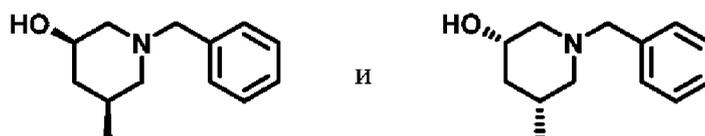
удаляли *in vacuo* и остаток разделяли между водой и EtOAc. Слои разделяли и органический слой высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (41 мг, 89%) в виде бесцветного масла, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1 H), 4,56–4,50 (m, 1 H), 4,47–4,41 (m, 1 H), 3,40–3,33 (m, 1 H), 3,11–3,04 (m, 1 H), 2,21–2,11 (m, 1 H), 2,11–1,98 (m, 1 H), 1,96–1,82 (m, 1 H), 1,09 (d, *J* = 6,8 Гц, 3 H); LCMS (Способ T2); RT 1,71 минуты; масса/заряд 282 [M+H]⁺.

[00380] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **промежуточного соединения L2a**, начиная с арилсульфида, показанного в таблице.

Промежуточное соединение	Данные и примечания	Пиримидин-4-ол
<p>Промежуточное соединение L2b: (<i>R</i>)-4,5-дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин или (<i>S</i>)-4,5-дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин</p> 	<p>LCMS (Способ T2); RT 1,71 минуты; масса/заряд 282 [M+H]⁺.</p>	<p>Промежуточное соединение L1b: (<i>R</i>)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол или (<i>S</i>)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол</p>

[00381] Промежуточное соединение **M1a** и промежуточное соединение **M1b** представляют собой пару энантиомеров, где один представляет собой (*3R,5S*)-, а другой представляет собой (*3S,5R*)-пиперидинол. Не было определено, какое из них представляет собой (*3R,5S*)-, и какое из них представляет собой (*3S,5R*)-энантиомер. Соединения разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии с применением способа, описанного ниже.

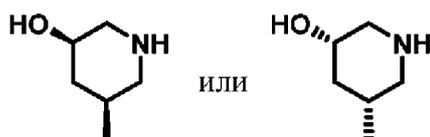
Промежуточное соединение M1a и промежуточное соединение M1b: (3R,5S)-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ол и (3S,5R)-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ол



[00382] Растворяли коммерчески доступный *rac*-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ол (1 г) до 50 мг/мл в MeOH и затем очищали с помощью SFC (Lux A1 (21,2 мм × 250 мм, 5 мкм), MeOH:CO₂ 15:85 (0,2% об./об. DEA; расход 50 мл·мин.⁻¹). Энантиомер, который элюировался раньше, идентифицировали как **промежуточное соединение M1a**, и энантиомер, который элюировался позже, идентифицировали как **промежуточное соединение M1b**. Объединенные фракции на основе **промежуточного соединения M1a** концентрировали *in vacuo*, после чего хранили в вакуумной печи при 35°C и 5 мбар с получением **промежуточного соединения M1a** (369 мг) в виде белого твердого вещества. Объединенные фракции на основе **промежуточного соединения M1b** концентрировали *in vacuo* и повторно очищали и выделяли, как указано выше, с получением **промежуточного соединения M1b** (315 мг) в виде белого твердого вещества.

[00383] Анализ хиральной чистоты проводили с помощью SFC (Аму-С (4,6 мм × 250 мм, 5 мкм), соотношение MeOH:CO₂ (0,2% об./об. DEA) 15:85; расход 4 мл·мин.⁻¹). **Промежуточное соединение M1a**: *ee* = 98,4%; RT 1,47 мин. **Промежуточное соединение M1b**: *ee* = 99,4%; RT 1,84 мин.

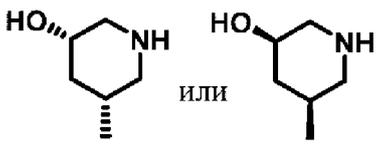
Промежуточное соединение M2a: (3R,5S)-5-метилпиперидин-3-ол или (3S,5R)-5-метилпиперидин-3-ол



[00384] Колбу, содержащую (3R,5S)-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ол или (3S,5R)-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ол (**промежуточное соединение M1a**; 200 мг, 0,97 ммоль) в этаноле (10 мл), дегазировали аргоном в течение 5 мин. Добавляли Pd/C (10 вес.%; 104 мг) и суспензию дегазировали аргоном дополнительно в течение 10 мин. Колбу

вакуумировали и дважды обратно заполняли водородом, после чего перемешивали при комнатной температуре в баллоне с водородом в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит (метанол в качестве элюента) и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 98%) в виде белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 3,59–3,51 (m, 1 H), 3,11–3,04 (m, 1 H), 2,90–2,81 (m, 1 H), 2,20 (dd, $J = 11,8, 10,4$ Гц, 1 H), 2,07–1,98 (m, 2 H), 1,67–1,54 (m, 1 H), 1,01–0,86 (m, 4 H).

[00385] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **промежуточного соединения M2a**, начиная с амина, показанного в таблице.

Промежуточное соединение	Данные и примечания	Пиримидин-4-ол
Промежуточное соединение M2b: (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-метилпиперидин-3-ол или (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-метилпиперидин-3-ол 	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 4,49 (d, $J = 4,7$ Гц, 1 H), 3,32–3,25 (m, 1 H), 2,90 (dddd, $J = 11,4, 4,6, 2,1, 1,0$ Гц, 1 H) 2,76–2,67 (m, 1 H), 2,19–2,03 (m, 1 H), 1,99 (dd, $J = 11,5, 10,0$ Гц, 1 H), 1,88–1,78 (m, 2 H), 1,48–1,35 (m, 1 H), 0,84–0,73 (m, 4 H).	Промежуточное соединение M1b: (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ол или (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ол

[00386] Промежуточное соединение N1a и промежуточное соединение N1b представляют собой пару энантиомеров, где один представляет собой (*S*)-, а другой представляет собой (*R*)-(пиперидин-3-ил)метанол. Не было определено, какое из них представляло собой (*S*)-, и какое из них представляло собой (*R*)-энантиомер. Соединения разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии с применением способа, описанного ниже.

Промежуточное соединение N1a и промежуточное соединение N1b: (*R*)-(1-бензил-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол и (*S*)-(1-бензил-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол



[00387] Растворяли коммерчески доступный *rac*-(1-бензил-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол (254 мг) до 50 мг/мл в изопропаноле и затем очищали с помощью SFC (Lux iC5 (21,2 мм × 250 мм, 5 мкм), изопропанол:CO₂ 10:90 (0,2% об./об. NH₃; расход 21 мл·мин.⁻¹). Энантиомер, который элюировался раньше, идентифицировали как **промежуточное соединение N1a**, и энантиомер, который элюировался позже, идентифицировали как **промежуточное соединение N1b**. Затем объединенные фракции каждого из них концентрировали *in vacuo*, после чего хранили в вакуумной печи при 35°C и 5 мбар с получением **промежуточного соединения N1a** (102 мг) и **промежуточного соединения N1b** (100 мг) в виде бесцветных смол.

[00388] Анализ хиральной чистоты проводили с помощью SFC (Lux iC5 (4,6 мм × 250 мм, 5 мкм), соотношение изопропанол:CO₂ (0,2% об./об. DEA) 10:90; расход 4 мл·мин.⁻¹). **Промежуточное соединение N1a**: *ee* = 96,6%; RT 1,70 мин. **Промежуточное соединение N1b**: *ee* = 97,8%; RT 1,91 мин.

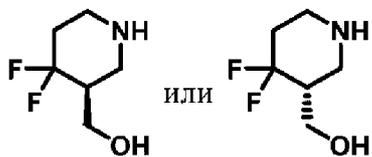
Промежуточное соединение N2a: (R)-(4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол или (S)-(4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол



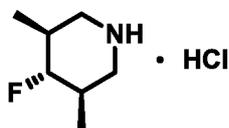
[00389] Колбу, содержащую (*R*)-(1-бензил-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол или (*S*)-(1-бензил-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол (**промежуточное соединение N1a**; 102 мг, 0,42 ммоль) в этаноле (8,0 мл), дегазировали аргоном в течение 2 мин. Добавляли Pd/C (10 вес. %; 45 мг) и суспензию дегазировали аргоном дополнительно в течение 10 мин. Колбу вакуумировали и дважды обратно заполняли водородом, после чего перемешивали при к. т. в атмосфере водорода с применением баллона в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит (метанол в качестве элюента) и фильтрат дополнительно фильтровали через вату. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, 100%) в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось

при отстаивании. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 3,92 (dd, $J = 11,2, 4,0$ Гц, 1 H), 3,51 (dd, $J = 11,2, 8,6$ Гц, 1 H), 3,27–3,21 (m, 1 H), 3,07–3,00 (m, 1 H), 2,82–2,74 (m, 1 H), 2,61 (t, $J = 12,7, 10,3, 1,7$ Гц, 1 H), 2,12–1,96 (m, 2 H), 1,92–1,78 (m, 1 H).

[00390] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения **промежуточного соединения N2a**, начиная с амина, показанного в таблице.

Промежуточное соединение	Данные и примечания	Пиримидин-4-ол
<p>Промежуточное соединение N2b: (<i>S</i>)-(4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол или (<i>R</i>)-(4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол</p> 	<p>^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 3,92 (dd, $J = 11,2, 4,0$ Гц, 1 H), 3,51 (dd, $J = 11,2, 8,7$ Гц, 1 H), 3,27–3,20 (m, 1 H), 3,07–3,00 (m, 1 H), 2,82–2,74 (m, 1 H), 2,61 (t, $J = 12,6, 10,2, 1,7$ Гц, 1 H), 2,12–1,96 (m, 2 H), 1,92–1,78 (m, 1 H).</p>	<p>Промежуточное соединение N1b: (<i>S</i>)-(1-бензил-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол или (<i>R</i>)-(1-бензил-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанол</p>

Промежуточное соединение O1: (3*R*,4*r*,5*S*)-4-фтор-3,5-диметилпиперидина гидрохлорид



Стадия 1. (3*R*,4*r*,5*S*)-1-Бензил-3,5-диметилпиперидин-4-ол и (3*R*,4*s*,5*S*)-1-бензил-3,5-диметилпиперидин-4-ол

[00391] В раствор (3*R*,5*S*)-1-бензил-3,5-диметилпиперидин-4-она (100 мг, 0,46 ммоль) в метаноле (1,0 мл) при 5°C двумя порциями добавляли борогидрид натрия (21 мг, 0,55 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между водой и EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO_4) и

концентрировали *in vacuo* с получением смеси 1:1 (3*R*,4*r*,5*S*)-1-бензил-3,5-диметилпиперидин-4-ола и (3*R*,4*s*,5*S*)-1-бензил-3,5-диметилпиперидин-4-ола (98 мг, 97%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,36–7,31 (m, 8 H), 7,30–7,25 (m, 2 H), 3,60–3,56 (m, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 2,87–2,79 (m, 2 H), 2,72–2,66 (m, 1 H), 2,56–2,49 (m, 2 H), 1,98 (t, *J* = 11,4 Гц, 2 H), 1,94–1,83 (m, 2 H), 1,75–1,65 (m, 4 H), 0,97 (d, *J* = 6,1 Гц, 6 H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Гц, 6 H); ОН не наблюдали.

Стадия 2. (3*R*,4*r*,5*S*)-1-Бензил-4-фтор-3,5-диметилпиперидин

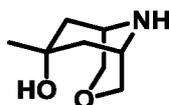
[00392] В раствор (3*R*,4*r*,5*S*)-1-бензил-3,5-диметилпиперидин-4-ола и (3*R*,4*s*,5*S*)-1-бензил-3,5-диметилпиперидин-4-ола (со стадии 1; 50 мг, 0,23 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при –78°C добавляли DAST (60 мкл, 0,46 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ и водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением (3*R*,4*r*,5*S*)-1-бензил-4-фтор-3,5-диметилпиперидина (47 мг, 88%) в виде желтого масла. Данные, полученные при ¹H ЯМР анализе, указывали на то, что выделяли один диастереоизомер. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,39–7,26 (m, 5 H), 3,64 (dt, *J* = 50,2, 9,9 Гц, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 2,86 (dtd, *J* = 11,2, 4,5, 3,8, 2,0 Гц, 2 H), 2,04–1,91 (m, 2 H), 1,74 (td, *J* = 11,7, 1,3 Гц, 2 H), 0,99 (d, *J* = 6,5 Гц, 6 H).

Стадия 3. (3*R*,4*r*,5*S*)-4-Фтор-3,5-диметилпиперидина гидрохлорид

[00393] Колбу, содержащую (3*R*,4*r*,5*S*)-1-бензил-4-фтор-3,5-диметилпиперидин (со стадии 2; 47 мг, 0,21 ммоль) в этаноле (4 мл), дегазировали аргоном в течение 5 мин. Добавляли Pd/C (10 вес. %; 23 мг) и суспензию дегазировали аргоном дополнительно в течение 10 мин. Колбу вакуумировали и дважды обратно заполняли водородом, после чего перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода с применением баллона в течение 5 ч. Добавляли дополнительный образец Pd/C (10 вес. %; 23 мг) и колбу вакуумировали и дважды обратно заполняли водородом, после чего перемешивали при комнатной температуре в баллоне с водородом в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит (метанол в качестве элюента) и фильтрат концентрировали под давлением 100 мбар. Добавляли 3 М раствор HCl в 1,4-диоксане (0,6 мл) к данному остатку и раствор перемешивали в течение 10 мин., после чего концентрировали при

пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 87%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 3,98 (dtd, $J = 48,8, 10,0, 1,6$ Гц, 1 H), 3,42–3,30 (m, 2 H), 2,81 (t, $J = 12,8$ Гц, 2 H), 2,14–2,02 (m, 2 H), 1,11 (d, $J = 6,6$ Гц, 6 H); LCMS (Способ Т4); RT 0,16 минуты; масса/заряд 132 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение P1: (1R,5S,7s)-7-метил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ол

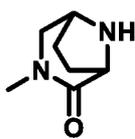


Стадия 1. (1R,5S,7s)-9-Бензил-7-метил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ол

[00394] Добавляли по каплям бромид метилмагния (3,0 М раствор в Et_2O ; 0,72 мл, 2,16 ммоль) в раствор 9-бензил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-она (100 мг, 0,43 ммоль) в THF (4,32 мл) при к. т. Затем раствор перемешивали при 60°C в течение ночи. По истечении этого времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и дополнительно добавляли бромид метилмагния (3,0 М раствор в Et_2O ; 0,72 мл, 2,16 ммоль) и THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C дополнительно в течение 3 д. Смесь гасили путем осторожного и медленного добавления воды. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и органические экстракты промывали солевым раствором, затем высушивали (MgSO_4) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (KP-Sil Biotage на 10 г; от 20% до 100% EtOAc в циклогексане) с получением (1R,5S,7s)-9-бензил-7-метил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ола (77 мг, 72%) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,40–7,33 (m, 2 H), 7,36–7,28 (m, 2 H), 7,29–7,22 (m, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 3,97–3,93 (m, 2 H), 3,81–3,77 (m, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,75–2,69 (m, 2 H), 2,18 (dd, $J = 14,7, 5,4$ Гц, 2 H), 1,60 (d, $J = 14,9$ Гц, 2 H), 1,32 (d, $J = 1,3$ Гц, 3H). Наблюдали один диастереоизомер. Как таковой его обозначали как содержащий присоединение метила с экзо-поверхности. ЯМР с эффектом Оверхаузера (NOESY) демонстрирует кросс-пики между метильными и смежными протонами CH_2 (как аксиальными, так и экваториальными протонами), таким образом, подразумевается, что метил был добавлен с наружной поверхности, поскольку данный результат не был бы возможным в случае расположения метила в транс-положении относительно аксиальных протонов CH_2 .

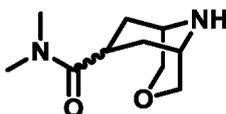
Стадия 2. (1R,5S,7s)-7-метил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ол

[00395] Добавляли Pd/C (10 вес. %) (25,00 мг, 0,0235 ммоль) в раствор (1R,5S,7s)-9-бензил-7-метил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ола (со стадии 1; 61 мг, 0,23 ммоль) в этаноле (2,3 мл), затем помещали в атмосферу водорода и перемешивали при 30°C в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита на колонке SCX-2 и промывали этанолом. Затем продукт элюировали 2 М раствором аммиака в метаноле. Растворитель концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 87%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,02 (br s, 1 H), 5,83 (s, 1 H), 4,18 (d, *J* = 12,4 Гц, 2H), 3,95 (d, *J* = 12,4 Гц, 2 H), 3,44–3,39 (m, 2 H), 2,37 (dd, *J* = 15,2, 5,4 Гц, 2 H), 2,00 (d, *J* = 15,2 Гц, 2 H), 1,33 (s, 3 H).

Промежуточное соединение P2: *rac*-метил-3,8-диазобицикло[3.2.1]октан-2-он

[00396] Перемешивали смесь гидроксида натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 33 мг, 0,82 ммоль) и *rac*-трет-бутил-2-оксо-3,8-диазобицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (124 мг, 0,55 ммоль) при 25°C в DMF (6 мл) в течение 15 мин. Затем добавляли йодметан (0,20 мл, 3,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали при данной температуре в течение 16 ч. Добавляли солевой раствор и раствор экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и водой, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением Вос-защищенного промежуточного соединения (78 мг) в виде темно-желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в CH₂Cl₂ (8 мл) и добавляли TFA (0,60 мл, 0,55 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колонки SCX-2 (2 г) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 52%) в виде бесцветного масла, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 3,74 (ddt, *J* = 6,3, 3,3, 1,0 Гц, 1 H), 3,69–3,64 (m, 1 H), 3,52 (ddd, *J* = 11,6, 4,3, 1,1 Гц, 1 H), 3,04 (dd, *J* = 11,6, 1,0 Гц, 1 H), 2,85 (s, 3 H), 2,13–1,95 (m, 3 H), 1,86–1,72 (m, 1 H).

Промежуточное соединение P3: (1R,5S)-N,N-диметил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксамид



[00397] Добавляли диметиламин (2 М в THF; 0,8 мл, 1,59 ммоль) в перемешиваемый раствор (1R,5S)-9-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоновой кислоты (72 мг, 0,27 ммоль) и НАТУ (121 мг, 0,32 ммоль) в DMF (4 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли солевой раствор и раствор экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и водой, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo* с получением Вос-защищенного промежуточного соединения (67 мг) в виде желтого воска. Затем неочищенный продукт растворяли в CH₂Cl₂ (8 мл) и добавляли TFA (0,60 мл, 0,67 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колонки SCX-2 (2 г) с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 72% ммоль) в виде белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,16–4,08 (m, 1 H), 3,98–3,86 (m, 4 H), 3,16 (s, 3 H), 3,00–2,96 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,10–2,02 (m, 2 H), 1,93–1,85 (m, 2 H).

Биологические анализы

HTRF-анализ

[00398] Каждые 15 мкл реакционной смеси для HTRF в 384-луночном черном Proxiplate (Perkin Elmer) содержали 1 нМ Trx-6xHis-BCL6 (полученный внутрилабораторно домен ВТВ BCL6 человека, охватывающий аминокислотную последовательность 5-129), 300 нМ пептид BCOR-AF633 (RSEIISTAPSSWVPGP-Cys-AlexaFluor 633-амид, Cambridge Research Biochemical) и 0,5 нМ anti-6xHis-Terbium cryptate (CisBio Bioassays, Франция) в аналитическом буфере (25 mM Hepes pH8, 100 mM NaCl, 0,05% Tween-20, 0,5 mM TCEP, 0,05% альбумина бычьей сыворотки). Тестовые соединения в DMSO или DMSO отдельно добавляли в лунки с применением акустического дозатора ECHO550 (Labcyte Inc) с получением соответствующей тестовой концентрации в 0,7% об./об. конечном растворе DMSO. Через 2 часа инкубации при комнатной температуре планшет считывали на

планшет-ридерере Envision (Perkin Elmer) при 337-нм возбуждении лазером, первый эмиссионный фильтр APC 665 нм и второй эмиссионный фильтр Europium 615 нм. % ингибирования при каждой концентрации рассчитывали путем нормализации FRET-соотношения с соответствующим контролем с высоким значением (DMSO со всеми реагентами) и контролем с низким значением (DMSO без BCL6). IC₅₀ соединения определяли с применением программного обеспечения GraphPad Prism 6.0 или Dotmatics (Bishops Stortford, Великобритания) путем аппроксимации нормализованных данных с помощью четырехпараметрического логистического уравнения аппроксимации сигмоидальной кривой.

[00399] Результаты данного анализа показаны в таблице 1 выше.

NanoBRET-анализ

[00400] Клеточный анализ, представляющий собой наноисследование резонансного переноса энергии биолюминесценции (nanoBRET) (Promega NanoBRET Nano-Glo Detection System, номер по каталогу N1662), применяли для обнаружения ингибирования белок-белкового взаимодействия корепрессора BCL6-NCOR2(SMRT). ДНК, кодирующую полноразмерный BCL6 и NCOR2, вводили посредством вставки в векторы pFC32K.NanoLuc и pFC14K.HaloTag (Promega) с получением соответственно меченных на С-концах слитых белков BCL6-nanoLuc и NCOR2-HaloTag. Клетки HEK293T (8×10^5) высевали в каждую лунку 6-луночного планшета и котрансфицировали через 24 часа с помощью реагента Fugene 6 (Promega № по кат. E2691) и 2,2 мкг общих плазмидных ДНК, кодирующих BCL6-nanoLuc в качестве донора и NCOR2-HaloTag в качестве акцептора, при соотношении донор:акцептор ДНК, составляющем 1:25. Через 20 ч. после трансфекции клетки собирали, промывали с помощью PBS и заменяли на среды OptiMEM+4% FBS, не содержащие фенолового красного (Life Technology). Плотность клеток регулировали до значения 5×10^5 клеток/мл и 20 мкл высевали в каждую лунку белого аналитического 384-луночного планшета NUNC (ThermoScientific NUNC № по кат. 10080681), содержащего тестируемые соединения в DMSO или DMSO отдельно, с получением конечных концентраций 0-100 мкМ в 0,5% об./об. DMSO плюс 0,5 мкг/мл флуоресцентного лиганда NanoBRET 618. Клетки инкубировали в течение 6 часов при 37°C/5% CO₂, затем добавляли фуримазиновый субстрат NanoBRET (Promega) с обеспечением конечной концентрации, составляющей 10 мкМ. После недолгого

центрифугирования планшеты считывали на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer), оснащенном парным зеркалом LUM/D600, полосно-пропускающим фильтром Lum 450/40 нм и длинноволновым пропускающим фильтром D605 нм, при 0,1-секундном считывании с определением BRET-соотношения. % ингибирования при каждой тестируемой концентрации рассчитывали путем нормализации BRET-соотношения с соответствующими контролями с высоким и низким значениями. IC₅₀ соединения определяли с применением программного обеспечения Graphpad Prism 6.0 или Dotmatics путем аппроксимации нормализованных данных с помощью четырехпараметрического логистического уравнения аппроксимации сигмоидальной кривой.

[00401] Результаты, полученные с применением данного анализа, показаны в таблице 2 выше.

Иммунофлуоресцентный анализ разрушения BCL6

[00402] Значения DC₅₀ (концентрация соединения, при которой 50% эндогенного белка BCL6 разрушается) определяли в клетках SUDHL-4 (Американская коллекция типовых культур) при иммунофлуоресцентном анализе с применением системы визуализации для одновременного многопараметрического анализа InCell2200 (GE Healthcare). Вкратце, 40 мкл суспензии клеток лимфомы, культивируемых в RPMI 1640-10% FBS (Sigma-Aldrich или PAN Biotech UK Ltd), высевали на покрытый фибронектином (Sigma, № по каталогу F1141) 384-луночный планшет Cell Carrier Ultra (Perkin Elmer № по каталогу 6057300) при 1,2 · 10⁴ клеток/лунка. Через 20 часов нахождения культуры клеток в инкубаторе при 37°C/CO₂ соединения распределяли в планшете для культуры клеток с применением акустического дозатора ECHO550 (Labcyte, Inc.) исходя из 8-точечной кривой зависимости концентрация-эффект (в диапазоне от 5 нМ до 10 мкМ) с конечной концентрацией DMSO 0,67%. Клетки инкубировали с соединением в течение 2 часов в инкубаторе при 37°C/CO₂ с последующей фиксацией в 4,5% формальдегиде (37% раствор формальдегида, Sigma, № по каталогу F8775) при комнатной температуре в течение 15 мин. После фиксации клетки промывали в 1xTBS (солевом растворе трис-буфера) с применением Power Washer 384 (Tecan Group Ltd). Блокирование и пермеабиллизацию клеток проводили посредством инкубирования фиксированных клеток в течение 1 часа при комнатной температуре в 1xTBS, 5% BSA, 1% Triton X100, а затем промывали три раза на устройстве для отмывки планшетов PW384. Первичные и вторичные антитела

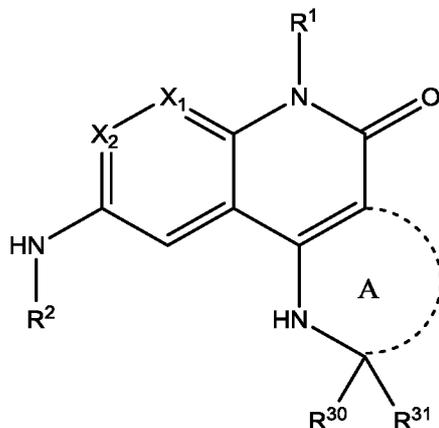
получали в 1xTBS, 1% BSA, 0,2% Triton X100. Экспрессию BCL6 определяли посредством инкубирования клеток в течение 1 часа 30 минут с кроличьим поликлональным антителом BCL6 (Sigma, № по каталогу HPA004899) при 1:250, 0,8 мкг/мл, а затем — 1 час с куриным антителом к кроличьему антителу, конъюгированным с Alexa 488 (Life Technology), при 1:500. После инкубации с каждым антителом клетки промывали четыре раза в 1xTBS-0,05% Tween на устройстве для отмытки планшетов PW384. Наконец клетки инкубировали в течение 60 мин. с красителем RedDot2 (Biotium), окрашивающим ядра клеток, при 0,5x исходной концентрации в 1xTBS. Экспрессию BCL6 в отсутствие или в присутствии соединения выявляли на InCell2200 с объективом 20x и количественно определяли на установке InCell Analyser 3.7.2 (GE Healthcare). % ответа на каждую концентрацию рассчитывали путем нормализации экспрессии BCL6 в присутствии соединения с соответствующими контролями с высоким (DMSO) и низким значениями (DMSO с 7 мкМ контрольного соединения (5-((5-хлор-2-((3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она)). Значения DC₅₀ соединения определяли с применением программного обеспечения GraphPad Prism 6.0 или Dotmatics (Bishops Stortford, Великобритания) путем аппроксимации нормализованных данных с помощью четырехпараметрического логистического уравнения аппроксимации сигмоидальной кривой.

[00403] Результаты, полученные с применением данного анализа, показаны в таблице 3 выше.

[00404] Хотя конкретные варианты осуществления настоящего изобретения описаны в данном документе для целей ссылки и иллюстрации, различные модификации будут очевидны для специалиста в данной области техники без отступления за пределы объема настоящего изобретения, определенного прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), представленной ниже, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



формула (I),

где

X_1 выбран из N или CR^a , где R^a выбран из водорода, (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано или NR^bR^c , где каждый из R^b и R^c независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

X_2 выбран из N, CH, CF, CCl или C-CH₃;

R^1 выбран из водорода или группы формулы



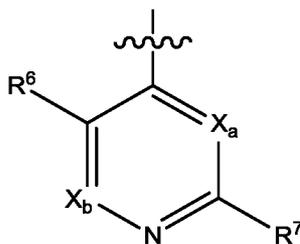
где

L отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O, C(O), C(O)O или C(O)N(R^e), где R^e выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)аминоалкила, циано, NR^gR^h или OR^g ; где каждый из R^g и R^h независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

R^2 выбран из группы формулы A, представленной ниже:



формула А,

где

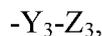
 обозначает точку присоединения;

X_a выбран из N, CH или CF;

X_b выбран из N или CR^{x1} , где R^{x1} выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, ацетиленила, CH_2F , CF_2H или CF_3 ;

R^6 выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, ацетиленила, CH_2F , CF_2H или CF_3 ;

R^7 выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

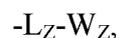


где

Y_3 отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO_2 , $N(R^j)(CR^jR^k)_{q1}$ (где $q1$ равняется 0, 1 или 2), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^j), N(R^j)C(O), N(R^j)C(O)N(R^k), N(R^j)C(O)O, OC(O)N(R^j), $S(O)_2N(R^j)$ или $N(R^j)SO_2$, где каждый из R^j и R^k независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z_3 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил или 4-12-членный гетероциклил; при этом Z_3 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано, CO_2H , SO_2NH_2 , $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m , OR^l или SR^l , где каждый из R^l и R^m независимо выбран из

водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или Z^3 необязательно дополнительно замещен группой формулы



где

L_Z представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо; и

W_Z представляет собой галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-4C)алкокси, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ или $NR^{xa}R^{xb}$, где каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

R^{30} выбран из (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (1-4C)галогеналкила или циано, где каждый из (1-4C)алкильного и/или (3-6C)циклоалкильного заместителя необязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, гидроксид, (1-2C)алкокси, NR^uR^v , (1-2C)аминоалкила или галогена, где R^u и R^v независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

R^{31} выбран из водорода, (1-4C)алкила, циано, (1-4C)галогеналкила или группы формулы



где

Y_5 отсутствует или выбран из $C(O)O$ или $C(O)N(R^w)$, где R^w выбран из водорода или (1-2C)алкила;

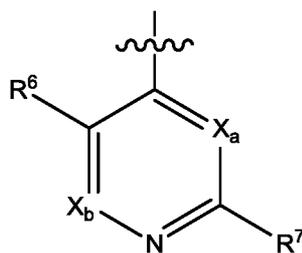
L_5 отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

Z_5 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом Z_5 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, NH_2 , циано, нитро или гидроксид; или

R^{30} и R^{31} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо; и

кольцо А представляет собой 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, которое, в дополнение к группам-заместителям R^{30} и R^{31} , необязательно дополнительно замещено одной или несколькими группами-заместителями, выбранными из оксо, (1-2С)алкила, циклопропила, спироциклопропила, галогена, (1-2С)галогеналкила, (1-2С)галогеналкокси, (1-2С)алкокси, NH_2 , циано или гидроксид.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1, где X_2 представляет собой СН.
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1 или п. 2, где X_1 выбран из N или СН.
4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-3, где X_1 представляет собой СН.
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-4, где R^2 представляет собой группу формулы А, представленной ниже:



формула А,

где

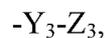
 обозначает точку присоединения;

X_a выбран из N, СН или CF;

X_b выбран из N или CR^{x1} , где R^{x1} выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2С)алкила, (1-2С)алкокси, циано, ацетиленила, CH_2F , CF_2H или CF_3 ;

R^6 выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2С)алкила, циано, ацетиленила, CH_2F , CF_2H или CF_3 ;

R^7 выбран из водорода, галогена, (1-2С)алкила, (1-2С)алкокси, (1-2С)галогеналкила, (1-2С)галогеналкокси, циано или группы формулы

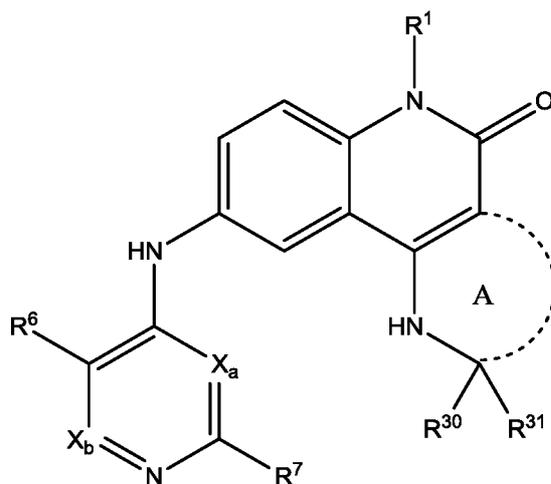


где

Y_3 отсутствует или представляет собой O, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R^j) или N(R^j)C(O), где R^j выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z_3 представляет собой водород, (1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклил; при этом Z_3 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано, C(O)NR^lR^m, NR^lR^m или OR^l, где каждый из R^l и R^m независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила.

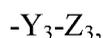
6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-5, где соединение характеризуется структурной формулой Ic, представленной ниже:



формула Ic,

где каждый из R¹, R⁶, R⁷, X_a, X_b, R³⁰, R³¹ и кольца A определен в п. 1.

7. Соединение по п. 6, где X_b выбран из CH, CCl, CF, CBr или CCH₃.
8. Соединение по п. 6 или п. 7, где R⁶ выбран из хлора, фтора, брома, метила или циано.
9. Соединение по любому из пп. 6-8, где R⁷ выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано или группы формулы



где

Y_3 отсутствует или представляет собой O, C(O), C(O)O или C(O)N(R^j), где R^j выбран из водорода или (1-4C)алкила; и Z_3 представляет собой водород, (1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-11-членный гетероциклил; при этом Z_3 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, оксо, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкила, циано, C(O)NR^lR^m, NR^lR^m или OR^l, где каждый из R^l и R^m независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-9, где R¹ выбран из водорода или группы формулы



где

L отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен; и Z представляет собой (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)аминоалкила, циано, NR^gR^h или OR^g, где каждый из R^g и R^h независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-10, где R¹ выбран из водорода, (1-6C)алкила или группы формулы

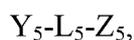


где

L представляет собой (1-2C)алкилен; и Z представляет собой (3-6C)циклоалкил или 4-7-членный гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила,

(1-2C)галогеналкокси, (1-2C)аминоалкила, циано, NR^gR^h или OR^g , где каждый из R^g и R^h независимо выбран из водорода или метила.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-11, где R^{30} выбран из (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, (1-4C)галогеналкила или циано, где каждый из (1-4C)алкильного и/или (3-6C)циклоалкильного заместителя необязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, циклопропила, гидроксиды, (1-2C)алкокси или галогена.
13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-12, где R^{31} выбран из водорода, (1-4C)алкила, циано, (1-4C)галогеналкила или группы формулы



где

Y_5 отсутствует или представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^w)$, где R^w выбран из водорода или метила;

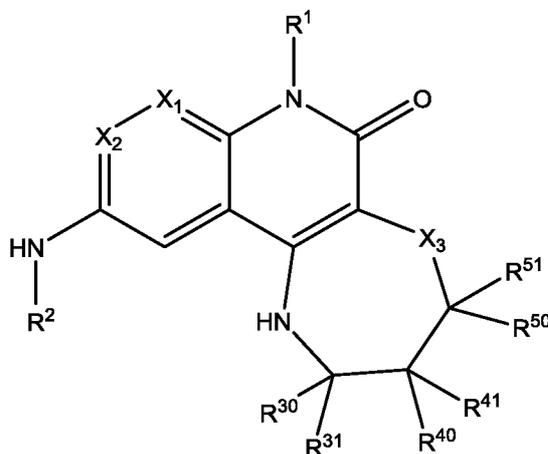
L_5 отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

Z_5 представляет собой водород, (1-6C)алкил, циклопропил или 5- или 6-членный гетероарил; при этом Z_5 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, NH_2 , циано, нитро или гидроксиды.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-13, где кольцо А представляет собой 7-членное гетероциклическое кольцо, которое, в дополнение к группам-заместителям R^{30} и R^{31} , необязательно дополнительно замещено одной или несколькими группами-заместителями, выбранными из оксо, (1-2C)алкила, циклопропила, спироциклопропила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, NH_2 , циано или гидроксиды.
15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-14, где кольцо А представляет собой 7-членное гетероциклическое кольцо, которое, в дополнение к группам-заместителям R^{30} и R^{31} , необязательно дополнительно замещено одной или несколькими группами-заместителями,

выбранными из оксо, (1-2C)алкила, циклопропила, фтора, (1-2C)фторалкила, (1-2C)алкокси или циано.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1, где соединение характеризуется структурной формулой Id, представленной ниже:



формула Id,

где каждый из X_1 , X_2 , R^1 , R^2 , R^{30} и R^{31} определен в любом из предыдущих пунктов;

X_3 представляет собой CH_2 , O, S, SO_2 или NH; и

R^{40} , R^{41} , R^{50} и R^{51} независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-4C)алкоксиалкила, (1-2C)аминоалкила, NH_2 , циано, нитро, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$ $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, где каждый из R^{z1} и R^{z2} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; или

R^{40} и R^{41} и/или R^{50} и R^{51} связаны таким образом, что они вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-16, где R^1 представляет собой метил.
18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-17, где R^{30} представляет собой циклопропил.
19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 16-18, где X_3 представляет собой O.
20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 16-19, где R^{50} и R^{51} представляют собой водород.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 16-20, где R⁴⁰ и R⁴¹ представляют собой фтор.
22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, выбранное из одного из следующих:
- (*S*)-2-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
- (*R*)-2-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((2-этил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
- (*R*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
- (*S*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((2,2,7-триметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((2-(метоксиметил)-2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((2,3,3,7-тетраметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((2',7'-диметил-6'-оксо-1',2',6',7'-тетрагидро-4'*H*-спиро[циклопропан-1,3'-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин]-10'-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-(((2*S*,4*S*)-2,4,7-триметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((2,6-диметил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4]оксазино[2,3-*c*]хинолин-9-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((2-этил-6-метил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4]оксазино[2,3-*c*]хинолин-9-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((2-циклопропил-6-метил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4]оксазино[2,3-*c*]хинолин-9-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((2-циклобутил-6-метил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4]оксазино[2,3-*c*]хинолин-9-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((7'-метил-6'-оксо-3',4,4',5,6',7'-гексагидро-1'*H*,2'*H*-спиро[фуран-3,2'-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин]-10'-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((2-(дифторметил)-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*R*)-2-циклопропил-10-((5,6-дихлор-2-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*S*)-6-хлор-5-циано-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиколиновая кислота;

(*R*)-6-хлор-5-циано-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиколиновая кислота;

(*S*)-6-(азетидин-1-карбонил)-2-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*R*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)-6-(3-(трифторметил)азетидин-1-карбонил)никотинонитрил;

(*S*)-10-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбонил)пиридин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-2-циклопропил-10-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

10-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-(метоксиметил)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-1-(5-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-диметилпиперидин-4-карбоксамид;

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он;

(R)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он;

10'-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7'-метил-3',4,4',5-тетрагидро-1'H,2H-спиро[фуран-3,2'-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин]-6'(7'H)-он;

(R)-10-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он;

(R)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он;

(R)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он;

(R)-10-((5-хлор-2-((1R,5S,7S)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он;

(R)-10-((2-(2-окса-6-азаадамтан-6-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он;

(R)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он;

(R)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он

(R)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-(циклопропилметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он;

- (*R*)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*][1,8]нафтиридин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*][1,8]нафтиридин-6(7*H*)-он;
- (*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-((3,3-дифторциклобутил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;
- (*S*)-2-хлор-4-((2,7-диметил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
- (*S*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((2,3,7-триметил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
- (*S*)-10-((5-хлор-2-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)пиридин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;
- (*S*)-10-((5-хлор-2-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;
- (2*S*)-10-((2-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;
- (*S*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;
- (*S*)-1-(5-хлор-4-((2,7-диметил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-диметилпиперидин-4-карбоксамид;
- (*S*)-10-((5-хлор-2-(2-метил-1-оксо-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;
- (2*S*)-10-((5-хлор-2-(3,3-дифтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;

(S)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-
 диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;
(2S)-10-((2-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2,7-
 диметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;
(S)-10-((5-хлор-2-(2-оксопирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-
 2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;
(2S)-10-((2-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-
 циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;
(S)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-
 ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-
 5,6(1*H*,7*H*)-дион;
(S)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-
 циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;
(S)-1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-5,6-диоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-
 [1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-
 диметилпиперидин-4-карбоксамид;
(S)-10-((5-хлор-2-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-
 циклопропил-7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;
 10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-
 7-метил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-дион;
rac-(2*R*,3*S*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-
 ил)амино)-2,3,7-триметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-
 дион;
rac-(2*R*,3*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-
 ил)амино)-2,3,7-триметил-2,3-дигидро-[1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-5,6(1*H*,7*H*)-
 дион;
(S)-2-хлор-4-((2,7-диметил-6-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[6,5-
c]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
(S)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-6-оксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-
 [1,4]оксазепино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;
 2-хлор-4-((2,6-диметил-5-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[*h*][1,6]нафтиридин-9-
 ил)амино)никотинонитрил;
 2-хлор-4-((2,6-диметил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4]тиазино[2,3-*c*]хинолин-9-
 ил)амино)никотинонитрил;

(S)-2-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)никотинитрил;

10-((5-хлор-2-((1R,5S,7s)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-((1R,5S,7R)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он;

(R)-10-((5-хлор-2-((1R,5S,7S)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7H)-он;

(R)-10-((5-хлор-2-((1R,5S,7S)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он;

(R)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]тиазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он;

(R)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он;

(R)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-(2-(метиламино)этил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он;

(R)-10-((5-хлор-2-((1R,3R,5S)-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он;

(R)-10-((5-хлор-2-(3,3-диоксидо-3-гиа-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он;

(R)-10-((5-хлор-2-(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он;

(R)-10-((2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,4*R*,5*R*)-4-фтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((*S*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*R*)-2-хлор-4-((2-циклопропил-7-метил-5,5-диоксидо-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]тиазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*R*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-гидрокси-7-метил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-((*S*)-4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-((*R*)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-((*S*)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-10-((2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-10-((5-хлор-2-(3,3-диоксидо-3-гиа-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((*R*)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

2-хлор-4-((2,7-диметил-5,6-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-[1,4]дiazеино[6,5-*c*]хинолин-10-ил)амино)никотинонитрил;

(*S*)-10-((5-хлор-2-(4-гидрокси-7,8-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-6(5*H*)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((3*S*,5*R*)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((1*S*,5*R*)-3-метил-2-оксо-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-10-((5-хлор-2-((1*R*,5*S*)-3-метил-2-оксо-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(1*R*,5*S*,7*S*)-9-(5-хлор-4-(((*S*)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-диметил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксамид;

(1*R*,5*S*,7*R*)-9-(5-хлор-4-(((*S*)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-диметил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксамид;

(*S*)-10-((3-хлорпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(*S*)-3-(4-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропаннитрил;

(*S*)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-*c*]хинолин-6(7*H*)-он;

(S)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он;

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-метил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он и

(S)-10-((5-хлор-2-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.
24. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат или фармацевтическая композиция по п. 23 для применения в терапии.
25. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция по п. 23 для применения в лечении рака.
26. Соединение или фармацевтическая композиция по п. 25, где указанный рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта (BL), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL), острый лимфобластный лейкоз (ALL), хронический миелоидный лейкоз (CML), множественную миелому, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или виды плоскоклеточной карциномы (SCC) головы и шеи, пищевода, легкого или яичника.
27. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата или фармацевтической композиции по п. 23.
28. Способ по п. 27, где указанный рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта (BL), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL), острый лимфобластный лейкоз (ALL), хронический миелоидный лейкоз (CML),

множественную миелому, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или виды плоскоклеточной карциномы (SCC) головы и шеи, пищевода, легкого или яичника.