

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291587 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.17(22) Дата подачи заявки
2018.04.13

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АНАЛОГИ БЕНЗОАЗЕПИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИРУЮЩИХ АГЕНТОВ ДЛЯ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

(31) 62/485,745

(32) 2017.04.14

(33) US

(62) 201992354; 2018.04.13

(71) Заявитель:

БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

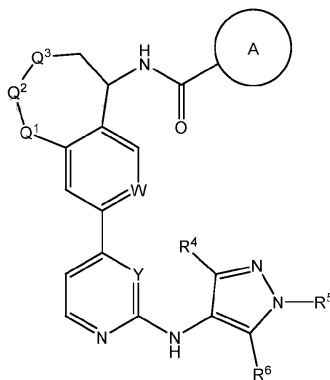
(74) Представитель:

Костюшенкова М.Ю., Христофоров
А.А., Угрюмов В.М., Прищепный С.В.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.
(RU)

(72) Изобретатель:

Хопкинс Брайан Т., Ма Бинь, Принс
Робин, Маркс Исаак, Лиссикатос
Джозеф П., Чжэн Фэнмэй, Петерсон
Мэттью, Пэйшенс Дэниел Б. (US)

(57) Предложены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и способы их получения, а также соединения формулы (I) для лечения заболевания, реагирующего на ингибирование тирозина Брутона.



A1

202291587

202291587

A1

АНАЛОГИ БЕНЗОАЗЕПИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИРУЮЩИХ АГЕНТОВ ДЛЯ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по дате подачи, предусмотренный 35 U.S.C. §119(e), по предварительной заявке США № 62/485745, поданной 14 апреля 2017 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Предложены определенные агенты, которые ингибируют тирозинкиназу Брутона (Btk), а также способы получения и применения таких агентов.

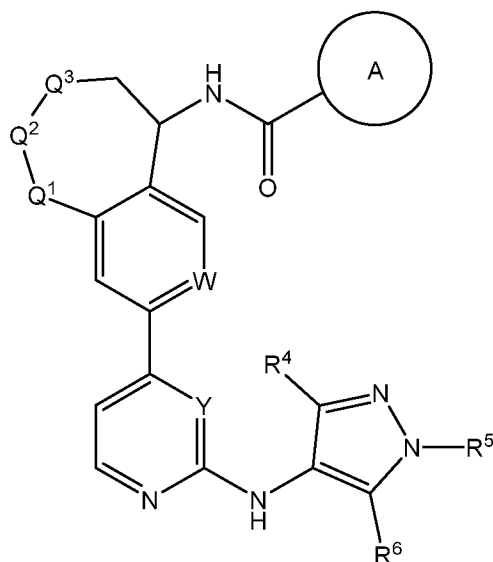
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Протеинкиназы представляют собой большое мультигенное семейство, состоящее из более чем 500 белков, которое играет существенную роль в развитии и лечении ряда онкологических, неврологических и иммунологических заболеваний человека. Киназы семейства Тес представляют собой нерецепторные тирозинкиназы, которые состоят из пяти членов (Тес (тирозинкиназа, экспрессированная в гепатоцеллюлярной карциноме), Btk (тирозинкиназа Брутона), Itk (интерлейкин-2 (IL-2) индуцибельная Т-клеточная киназа, также известная как Emt или Tsk), Rlk (киназа покоящихся лимфоцитов, также известная как Txx) и Bmx (ген тирозинкиназы костного мозга на хромосоме X, также известный как Etk)) и которые первично экспрессируются в гемопоэтических клетках, хотя экспрессия Bmx и Тес была обнаружена в эндотелиальных клетках и клетках печени. Киназы семейства Тес (Itk, Rlk и Тес) экспрессируются в Т-клетках и все они активируются ниже Т-клеточного рецептора (TCR). Btk представляет собой нижележащий медиатор сигнализации В-клеточного рецептора (BCR), которая участвует в регуляции активации, пролиферации и дифференциации В-клеток. Конкретнее, Btk содержит домен PH, который связывает фосфатидилинозитол-(3,4,5)-трисфосфат (PIP3). Связывание PIP3 вызывает фосфорилирование киназой Btk фосфолипазы C (PLC γ), что в свою очередь приводит к гидролизу PIP2 с образованием двух вторичных мессенджеров - инозитолтрифосфата (IP3) и диацилглицерина (DAG), которые активируют протеинкиназу PKC, что затем индуцирует дополнительную сигнализацию В-клеток. Мутации, которые отключают ферментативную активность Btk, приводят к развитию синдрома XLA (X-хромосомной агаммаглобулинемии), первичному иммунодефициту. Учитывая очень важное значение, которое киназы семейства Тес оказывают на сигнализацию как В-клеток, так и Т-клеток, киназы семейства Тес представляют интерес с точки зрения аутоиммунных расстройств.

Следовательно, в данной области техники существует большая потребность в эффективных ингибиторах Btk.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Первый вариант реализации изобретения представляет собой соединение Формулы (I):



Формула (I)

или фармацевтически приемлемую соль, где:

Кольцо А представляет собой 5-членный моноциклический герероарил, содержащий 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный 5-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или более R^1 ;

Q^1 , Q^2 и Q^3 каждый независимо выбирают из O, $N(R^2)$ и $CH-R^3$, причем по меньшей мере два из Q^1 , Q^2 и Q^3 представляют собой $C-R^3$;

W выбирают из CH и N;

Y выбирают из CH и N;

R^1 в каждом случае независимо выбирают из C_{1-6} -алкила и 3-5-членного карбоциклила, причем указанный C_{1-6} -алкил и 3-5-членный карбоциклил необязательно замещены одним или более R^{10} ;

R^{10} в каждом случае независимо выбирают из галогена, -CN, C_{1-6} -алкила и 3-5-членного карбоциклила;

R^2 выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоциклила, 4-6-членного моноциклического гетероциклила, -CN, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-S(O)_2R^{2a}$ и $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, причем указанные C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, 4-6-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещены одним или более R^{20} ;

R^{2a} в каждом случае независимо выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, причем указанные C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, 4-6-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{20} ;

R^{20} в каждом случае независимо выбирают из C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоциклила, 4-6-членного моноциклического гетероциклила, галогена, -CN, $-C(O)R^{20a}$, $-C(O)_2R^{20a}$, $-C(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-OC(O)R^{20a}$, $-OC(O)N(R^{20a})_2$, $-SR^{20a}$, $-S(O)R^{20a}$, $-S(O)_2R^{20a}$, $-S(O)N(R^{20a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{20a})_2$;

R^{20a} в каждом случае независимо выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила;

R^3 выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоциклила, 4-6-членного моноциклического гетероциклила, галоген, -CN, $-C(O)R^{3a}$, $-C(O)_2R^{3a}$, -

$C(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3a}$, $-OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-S(O)N(R^{3a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{3a})_2$, причем указанные C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, 4-6-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл необязательно замещены одним или более R^{30} ;

R^{3a} в каждом случае независимо выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, причем указанные C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, 4-6-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{30} ;

R^{30} в каждом случае независимо выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоцикла, 4-6-членного моноциклического гетероцикла, галогена, $-CN$, $-C(O)R^{30a}$, $-C(O)_2R^{30a}$, $-C(O)N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$, $-N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$, $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$, $-OR^{30a}$, $-OC(O)R^{30a}$, $-OC(O)N(R^{30a})_2$, $-SR^{30a}$, $-S(O)R^{30a}$, $-S(O)_2R^{30a}$, $-S(O)N(R^{30a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{30a})_2$;

R^{30a} в каждом случае независимо выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла;

R^4 выбирают из H и C_{1-6} -алкила, причем указанный C_{1-6} -алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

R^5 выбирают из H и C_{1-6} -алкила, причем указанный C_{1-6} -алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

R^6 выбирают из H и C_{1-6} -алкила, причем указанный C_{1-6} -алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из O, N и S, причем кольцо необязательно замещено одним или более R^{50} ; и

R^{50} представляет собой C_{1-6} -алкил.

В данном изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В одном варианте реализации изобретения изобретение представляет собой способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование Btk у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Данное изобретение также включает применение по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, для производства медицинского препарата для лечения расстройства, реагирующего на ингибирование Btk. Также предложено соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении расстройства, реагирующего на ингибирование Btk.

Другие признаки и преимущества станут очевидными из последующего подробного описания нескольких вариантов реализации изобретения, а также из прилагаемой формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 изображена порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРД) кристаллической формы А (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида.

На Фиг. 2 изображены профили дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) для кристаллической формы А (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамида.

На Фиг. 3А изображены спектр ^{13}C -ЯМР для раствора кристаллической формы А (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамида. На Фиг. 3В изображены спектр ^{13}C -ЯМР для кристаллической формы А в твердом состоянии.

На Фиг. 4 изображены порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРД) кристаллической формы G (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамида.

На Фиг. 5 изображены профили дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА) для кристаллической формы G (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамида.

На Фиг. 6А изображен спектр ^{13}C -ЯМР для раствора кристаллической формы G (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамида. На Фиг. 6В изображен спектр ^{13}C -ЯМР для кристаллической формы G в твердом состоянии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, проявляют активность как модуляторы Vtk. В частности, соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, представляют собой ингибиторы Vtk.

Во втором варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулой (I) или его фармацевтически приемлемой солью, причем каждый Q^1 , Q^2 и Q^3 независимо представляют собой CH-R^3 , а определения других переменных приведены в первом варианте реализации изобретения.

В третьем варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулой (I) или его фармацевтически приемлемой солью, причем Q^2 представляет собой $\text{N(R}^2\text{)}$, каждый Q^1 и Q^3 независимо представляют собой CH-R^3 , а определения других переменных приведены в первом варианте реализации изобретения.

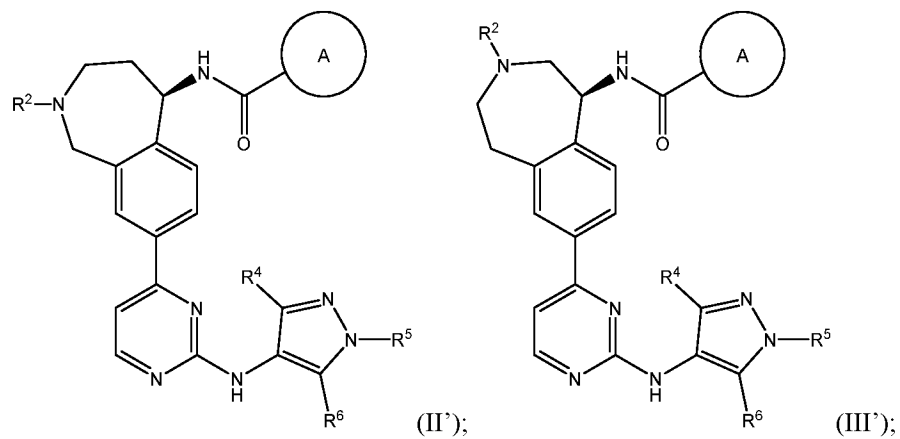
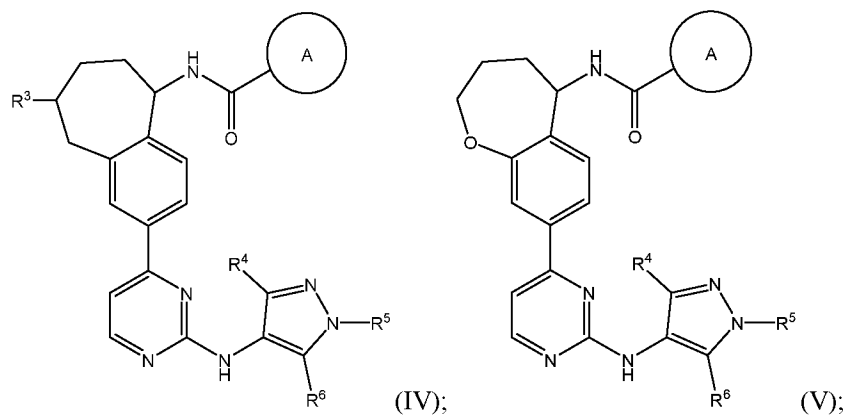
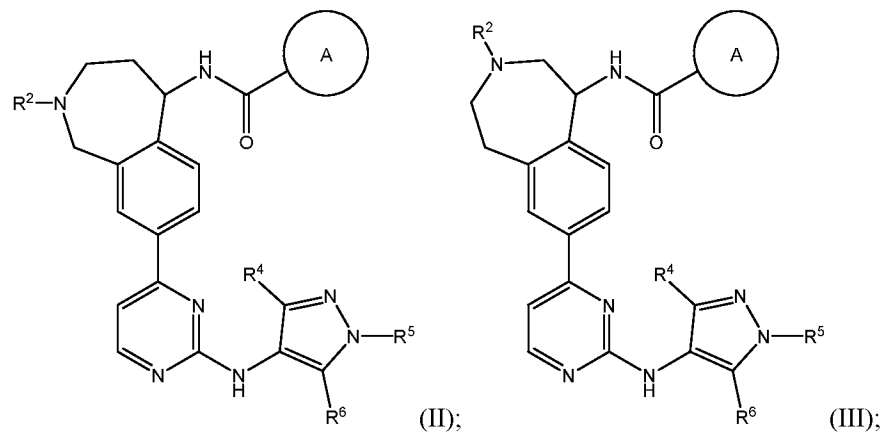
В четвертом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулой (I) или его фармацевтически приемлемой солью, причем Q^3 представляет собой $\text{N(R}^2\text{)}$, каждый Q^1 и Q^2 независимо представляют собой CH-R^3 , а определения других переменных приведены в первом варианте реализации изобретения.

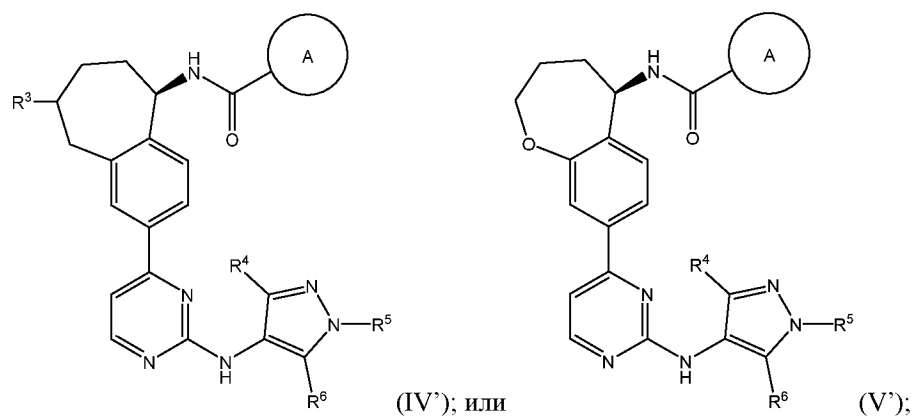
В пятом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулой (I) или его фармацевтически приемлемой солью, причем каждый Q^1 представляет собой O, каждый Q^2 и Q^3 независимо представляют собой CH-R^3 , а определения других переменных приведены в первом варианте реализации изобретения.

В шестом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулой (I) или его фармацевтически приемлемой солью, W представляет собой CH, а определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте реализации изобретения.

В седьмом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулой (I) или его фармацевтически приемлемой солью, причем Y представляет собой N, а определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте реализации изобретения.

В восьмом варианте реализации данного изобретения соединение по данному изобретению представлено любой из следующих формул:

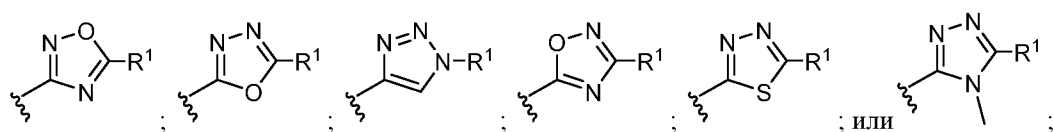




или его фармацевтически приемлемой солью, а определения других переменных приведены в первом варианте реализации изобретения.

В девятом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем **кольцо А** выбирают из 1,2,3-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,2,3-тиадиазола, 1,3,4-тиадиазола, 1,2,4-тиадиазола, 1,2,3-триазола и 1,2,4-триазола, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя R^1 ; а определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом варианте реализации изобретения.

В десятом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем **кольцо А** представлено одной из следующих формул:



а определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом варианте реализации изобретения.

В одиннадцатом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем:

R^1 в каждом случае независимо выбирают из C_{1-6} -алкила и C_{3-5} -циклоалкила, причем указанный C_{1-6} -алкил и C_{3-5} -циклоалкил необязательно замещены одним-трем R^{10} ;

R^{10} в каждом случае независимо выбирают из галогена, -CN и C_{1-6} -алкила; а определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте реализации изобретения.

В двенадцатом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем:

R^1 в каждом случае независимо представляет собой C_{1-4} -алкил, циклопропил и циклобутил, причем указанный C_{1-4} -алкил, циклопропил и циклобутил необязательно замещены одним-трем R^{10} ;

R^{10} в каждом случае независимо выбирают из галогена, -CN и C_{1-3} -алкила; а определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте реализации изобретения.

В тринадцатом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем:

R^1 в каждом случае независимо выбирают из $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CHF_2$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CH_3)_2CH_2F$, $-C(CH_3)_2CN$, 1-метилциклопропила, циклобутила и 3,3-дифторциклобутила, а определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте реализации изобретения.

В четырнадцатом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем R^1 представляет собой $-C(CH_3)_3$; а определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте реализации изобретения.

В пятнадцатом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем:

R^2 выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{4-6} -циклоалкила, насыщенного 4-6-членного моноциклического гетероцикла, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$, and $-S(O)_2R^{2a}$, причем указанные C_{1-6} -алкил, C_{4-6} -циклоалкил и насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл необязательно замещены одним-тремя R^{20} ;

R^{2a} в каждом случае независимо выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{4-6} -алкила и насыщенного 4-6-членного моноциклического гетероцикла, причем указанные C_{1-6} -алкил, 4-6-членный моноциклический карбоцикл и насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{20} ;

R^{20} в каждом случае независимо выбирают из C_{1-6} -алкила, C_{4-6} -циклоалкила, насыщенного 4-6-членного моноциклического гетероцикла, галогена, $-CN$, $-N(R^{20a})_2$ и $-OR^{20a}$;

R^{20a} в каждом случае независимо выбирают из H или C_{1-6} -алкила; а определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом или четырнадцатом варианте реализации изобретения.

В шестнадцатом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем:

R^2 выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{4-6} -циклоалкила, выбранного из циклобутила, цикlopентила и циклогексила, насыщенного 4-6-членного моноциклического гетероцикла, выбранного из азетидинила, оксетанила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, тиоланила, имидазолидинила, пиразолидинила, оксазолидинила, изоксазолидинила, тиазолидинила, изотиазолидинила, диоксоланила, дитиоланила, оксатиоланила, пиперидинила, тетрагидропиранила, тианила, пиперазинила, морфолинила, тиоморфолинила и диоксанила, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$ и $-S(O)_2R^{2a}$, причем указанные C_{1-6} -алкил, C_{4-6} -циклоалкил и насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл необязательно замещены одним-тремя R^{20} ;

R^{2a} представляет собой C_{1-6} -алкил необязательно и независимо замещенный одним-тремя R^{20} ;

R^{20} в каждом случае независимо выбирают из C_{1-3} -алкила, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, галогена, $-N(R^{20a})_2$ и $-OR^{20a}$;

R^{20a} в каждом случае независимо представляет собой H или C_{1-3} -алкил; и определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом или пятнадцатом варианте реализации изобретения.

В семнадцатом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем:

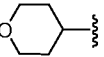
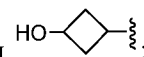
R^2 выбирают из H, C_{1-6} -алкила, циклобутила, цикlopентила и циклогексила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$ и $-S(O)_2R^{2a}$, причем указанные C_{1-6} -алкил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил, оксетанил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил необязательно замещены одним-тремя R^{20} ;

R^{2a} представляет собой C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним R^{20} ;

R^{20} в каждом случае независимо выбирают из C_{1-3} -алкила, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, галогена, $-N(R^{20a})_2$ и $-OR^{20a}$;

R^{20a} в каждом случае независимо представляет собой H и метил;

определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом или пятнадцатом варианте реализации изобретения.

В восемнадцатом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем R^2 выбирают из -H, $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $\text{---}CH_2\text{---}$ , , ,  и ; а определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом или пятнадцатом варианте реализации изобретения.

В девятнадцатом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем R^2 выбирают из $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$,  и .

В двадцатом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем:

R^3 выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{4-6} -циклоалкила, насыщенного 4-6-членного моноциклического гетероциклила, галогена, $-OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$ и $-SR^{3a}$, причем указанные C_{1-6} -алкил, C_{4-6} -циклоалкил и насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещены одним-тремя R^{30} ;

R^{3a} в каждом случае независимо представляет собой H или C_{1-6} -алкил, причем указанный C_{1-6} -алкил в каждом случае необязательно и независимо замещен одним R^{30} ;

R^{30} в каждом случае независимо выбирают из C_{1-6} -алкила;

и определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом и девятнадцатом варианте реализации изобретения.

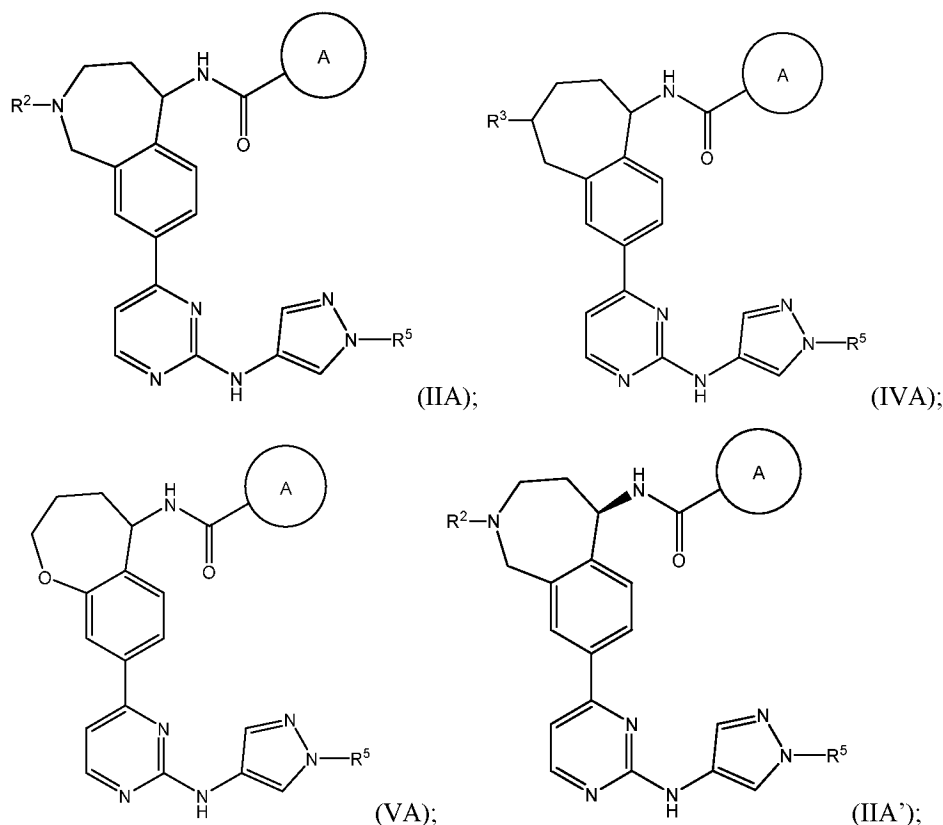
В двадцать первом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем R^3 выбирают из H, галогена и $-OR^{3a}$; R^{3a} независимо представляет собой H или C_{1-3} -алкил; а определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом и девятнадцатом варианте реализации изобретения.

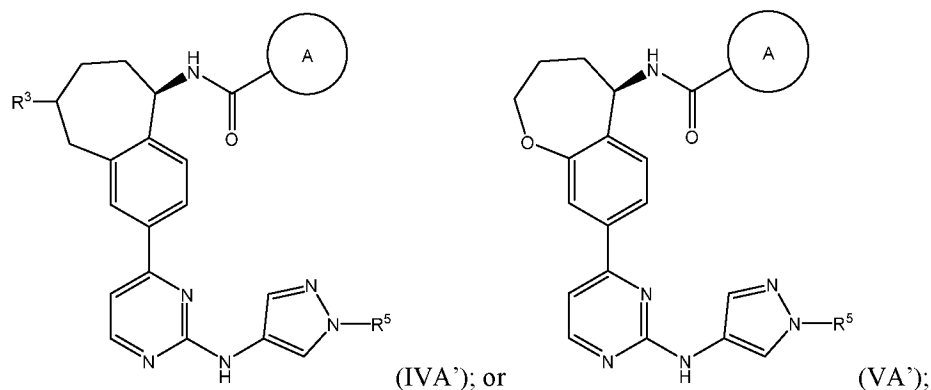
В двадцать восьмом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем R^6

представляет собой H, метил или трифторметил; а определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом или двадцать шестом варианте реализации изобретения.

В двадцать девятом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из O, N и S, причем кольцо необязательно замещено одним R^{50} ; R^{50} представляет собой C_{1-3} -алкил; а определения других переменных приведены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем и двадцать четвертом варианте реализации изобретения. В конкретном варианте реализации изобретения 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо представляет собой пирролидин, пиперазин или N-метилпиперазин.

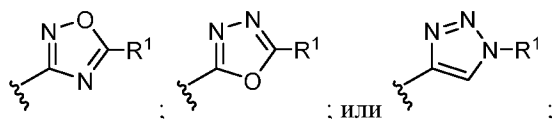
В тридцатом варианте реализации данного изобретения соединение представлено следующими формулами:





или его фармацевтически приемлемой солью, где:

кольцо **A** представлено одной из следующих формул:



R¹ представляет собой C₁₋₆-алкил;

R² представляет собой C₁₋₆-алкил, оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, причем указанный C₁₋₆-алкил необязательно замещен одним-тремя R²⁰;

R²⁰ в каждом случае независимо представляет собой галоген или -OR^{20a};

R^{20a} представляет собой H или C₁₋₃-алкил;

R³ представляет собой H; и

R⁵ представляет собой H или C₁₋₃-алкил.

В тридцать первом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (IIA), (IVA), (VA), (IIA'), (IVA') или (VA') или его фармацевтически приемлемой солью, причем **R¹** представляет собой трет-бутил, а определения других переменных приведены в тридцатом варианте реализации изобретения.

В тридцать втором варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (IIA) или (IIA'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем **R²** представляет собой , -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃ или -CH₂C(CH₃)OH, а определения других переменных приведены в тридцатом или тридцать первом варианте реализации изобретения.

В тридцать третьем варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (IVA) - (IVA'), или его фармацевтически приемлемой солью, причем **R³** представляет собой H, а определения других переменных приведены в тридцатом или тридцать первом варианте реализации изобретения.

В тридцать четвертом варианте реализации данного изобретения соединение представлено Формулами (IIA), (IVA), (VA), (IIA'), (IVA') или (VA') или его фармацевтически приемлемой солью, причем **R⁵** представляет собой метил или изопропил, а определения других переменных приведены в тридцатом, тридцать первом, тридцать втором или тридцать третьем варианте реализации изобретения.

В тридцать пятом варианте реализации данного изобретения соединение по данному изобретению выбирают из:

5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоамида,

5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида,

(R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида,

(S)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида,

1-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида,

(R)-1-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида,

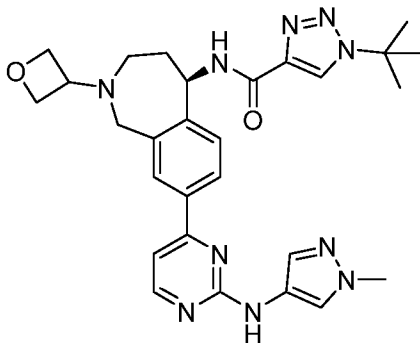
(S)-1-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида,

N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида,

(R)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида,

(S)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида, или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном изобретении также предложена кристаллическая форма (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (соединение 27):



Применяемый в данном документе термин «кристаллический» относится к твердой форме, имеющей кристаллическую структуру, причем отдельные молекулы имеют высокоомогенную регулярную замкнутую химическую конфигурацию.

Форма А

В одном варианте реализации данного изобретения также предложена кристаллическая форма А (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида.

В одном аспекте кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме (ПРД) при углах 2θ , выбранных из 5,7°, 7,9°, 9,7°, 18,2°, 19,0° и 22,4°. В одном аспекте кристаллическая форма А характеризуется пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме (ПГД) при углах 2θ , выбранных из

5,7°, 7,9°, 9,7°, 18,2°, 19,0° и 22,4°. В некоторых вариантах реализации изобретения пики для кристаллической формы А, описанные выше, характеризуются относительной интенсивностью по меньшей мере 5 %, по меньшей мере 10 % или по меньшей мере 15 %. В другом аспекте кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью, по меньшей мере девятью, по меньшей мере десятью, по меньшей мере одиннадцатью, по меньшей мере двенадцатью, по меньшей мере тринадцатью, по меньшей мере четырнадцатью, по меньшей мере пятнадцатью, по меньшей мере шестнадцатью, по меньшей мере семнадцатью, по меньшей мере восемнадцатью или по меньшей мере девятнадцатью пиками на ПРД при углах 2θ , выбранных из 4,3°, 5,7°, 7,9°, 8,7°, 9,7°, 11,9°, 13,1°, 14,8°, 15,2°, 16,1°, 17,0°, 17,8°, 18,2°, 19,0°, 20,5°, 21,2°, 22,4°, 22,8°, 23,8° и 25,6°.

Применяемый в данном документе термин «относительная интенсивность» относится к отношению интенсивности рассматриваемого пика к интенсивности наибольшего пика.

В другом аспекте кристаллическая форма А характеризуется дифрактограммой (ПРД), практически такой же, что и дифрактограмма (ПРД), изображенная на Фиг. 1.

В другом аспекте кристаллическая форма А характеризуется профилем дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), практически таким же, что и профиль ДСК, изображенный на Фиг. 2. В частности, кристаллическая форма А на профиле ДСК характеризуется температурой начала разложения при $175,6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. В одном варианте реализации изобретения кристаллическая форма А характеризуется температурой плавления $186\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

В одном аспекте кристаллическая форма А характеризуется профилем ТГА, практически таким же, что и профиль ТГА, изображенный на Фиг. 2. В частности, профиль ТГА указывает на то, что кристаллическая форма А представляет собой гидрат.

Применяемый в данном документе термин «гидрат» относится к кристаллическому твердому аддукту, содержащему (R)-1-(трет-бутил-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид и либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество воды, заключенной в кристаллическую структуру. Методики, известные в данном уровне техники для определения количества присутствующей воды включают, например, ТГА и анализ Карла Фишера.

В другом аспекте кристаллическая форма А характеризуется спектром ^{13}C -ЯМР для твердого тела, практически таким же, что и изображенный на Фиг. 3В. В одном варианте реализации изобретения кристаллическая форма А характеризуется химическими сдвигами при 143,7 ppm и/или 134,4 ppm на спектре ^{13}C -ЯМР для твердого тела. На спектре формы А изображены более широкие сигналы без четких двойных сигналов. На основе спектра формы А можно предположить, что существует две независимые молекулы с разной геометрией. В другом варианте реализации изобретения кристаллическая форма А характеризуется химическими сдвигами на спектре ^{13}C -ЯМР, изображенными в Таблице 3.

В некоторых вариантах реализации изобретения кристаллическая форма А характеризуется, например, ПРД, ДСК, ТГА или ^{13}C -ЯМР, описанными выше, или любой их комбинацией. В одном варианте реализации изобретения кристаллическая форма А характеризуется только ПРД или ПРД в комбинации с одним или более из ДСК, ТГА и ^{13}C -ЯМР, описанными выше.

В некоторых вариантах реализации изобретения, кристаллическая форма А имеет чистоту по меньшей мере 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 %, 99,5 % или 99,9 %. Чистота формы А определяется путем деления массы кристаллической формы А в композиции, содержащей соединение (R)-1-(трет-бутил)-

N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамида, на общую массу соединения в композиции. В одном варианте реализации данного изобретения предложена композиция, содержащая соединение (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамида, причем по меньшей мере 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 %, 99,5 % или 99,9 % по массе соединения в композиции представляет собой кристаллическую форму А соединения.

В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ получения кристаллической формы А (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамида. Такие способы включают, например, образование кристаллической формы А из суспензии, содержащей (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид и этанол (EtOH). В одном варианте реализации изобретения способ включает перемешивание суспензии, содержащей (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид и EtOH при комнатной температуре в течение от 1 часа до 1 недели, *например*, в течение 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 10 часов, 15 часов, 24 часов или 48 часов.

Форма G

В одном варианте реализации данного изобретения предложена кристаллическая форма G (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамида.

В одном аспекте кристаллическая форма G характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме (ПРД) при углах 2θ , выбранных из $3,6^\circ$, $8,9^\circ$, $10,9^\circ$, $12,6^\circ$, $20,2^\circ$ и $21,8^\circ$. В одном аспекте кристаллическая форма G характеризуется пиками на ПГД при углах 2θ , выбранных из $3,6^\circ$, $8,9^\circ$, $10,9^\circ$, $12,6^\circ$, $20,2^\circ$ и $21,8^\circ$. В некоторых вариантах реализации изобретения пики для кристаллической формы G, описанные выше, характеризуются относительной интенсивностью по меньшей мере 5 %, по меньшей мере 10 % или по меньшей мере 15 %. В другом аспекте кристаллическая форма G характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью, по меньшей мере девятью, по меньшей мере десятью, по меньшей мере одиннадцатью, по меньшей мере двенадцатью или по меньшей мере тринадцатью пиками на ПРД при углах 2θ , выбранных из $3,6^\circ$, $8,9^\circ$, $11,0^\circ$, $12,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,4^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,2^\circ$, $21,8^\circ$, $23,4^\circ$ и $25,4^\circ$, $26,8^\circ$ и $34,2^\circ$. В другом варианте реализации изобретения кристаллическая форма G характеризуется пиками на ПРД при углах 2θ , выбранных из $3,6^\circ$, $8,9^\circ$, $11,0^\circ$, $12,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,4^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,2^\circ$, $21,8^\circ$, $23,4^\circ$, $25,4^\circ$, $26,8^\circ$ и $34,2^\circ$.

В другом аспекте кристаллическая форма G характеризуется дифрактограммой (ПРД), практически такой же, что и дифрактограмма (ПРД), изображенная на Фиг. 4.

В одном аспекте кристаллическая форма G характеризуется профилем ДСК, практически таким же, что и профиль ДСК, изображенный на Фиг. 5. В частности, кристаллическая форма G на профиле ДСК характеризуется температурой начала разложения $215,4^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. В другом варианте реализации изобретения форма G характеризуется температурой плавления $217^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.

В одном аспекте кристаллическая форма G характеризуется профилем ТГА, практически таким же, что и профиль ТГА, изображенный на Фиг. 5. В частности, профиль ТГА указывает на то, что кристаллическая форма G представляет собой ангидрат.

Применяемый в данном документе «ангидрат» означает, что кристаллическая форма практически не содержит воды в кристаллической решетке, например, содержит менее чем 1 % по массе, определенный, например, с помощью анализа ТГА или другого количественного анализа.

В другом аспекте кристаллическая форма G характеризуется спектром ^{13}C -ЯМР для твердого тела, практически таким же, что и изображенный на Фиг. 6В. В одном варианте реализации изобретения кристаллическая форма G в твердом состоянии характеризуется химическими сдвигами при 147,0 ppm, 146,0 ppm и/или 140,6 ppm на спектре ^{13}C -ЯМР. На спектре формы G изображено расщепление пика (двойные сигналы) в областях ароматических соединений при сравнении со спектром разрешительного ^{13}C -ЯМР, что предполагает существование двух независимых молекул в асимметрической единице. В другом варианте реализации изобретения кристаллическая форма G характеризуется химическими сдвигами на спектре ^{13}C -ЯМР для твердого тела, изображенными в Таблице 3.

В некоторых вариантах реализации изобретения, кристаллическая форма G имеет чистоту по меньшей мере 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 %, 99,5 % или 99,9 %. Чистота формы G определяется путем деления массы кристаллической формы G в композиции, содержащей соединение (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида, на общую массу соединения в композиции. В одном варианте реализации данного изобретения предложена композиция, содержащая соединение (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида, причем по меньшей мере 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 %, 99,5 % или 99,9 % по массе соединения в композиции представляет собой кристаллическую форму G соединения.

В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ получения кристаллической формы G (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида. Такие способы включают, например, образование кристаллической формы G из суспензии, содержащей (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид и изопропилацетат (ИПАц). В одном варианте реализации изобретения способ включает перемешивание суспензии, содержащей (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид и изопропилацетат (ИПАц) при повышенной температуре (*например*, от 30 °C до 70 °C, от 40 °C до 60 °C, от 45 °C до 55 °C или при 50 °C) в течение от 1 часа до 1 недели, *например*, в течение 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 10 часов, 15 часов, 24 часов или 48 часов.

В альтернативном варианте кристаллическую форму G получают способом, включающим этапы (i) удаления по меньшей мере части дихлорметана с помощью дистилляции из смеси, содержащей (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид и дихлорметан; (ii) добавления изопропилацетата (ИПАц) в смесь; (iii) нагревания смеси, содержащей ИПАц до повышенной температуры (*например*, от 50 °C до 70 °C, от 55 °C до 65 °C или 60 °C) с последующим охлаждением до температуры, близкой к комнатной (*например*, 20 °C) с целью получения суспензии, содержащей соединение и ИПАц; и (iv) выделение

кристаллической формы G из суспензии. В одном варианте реализации изобретения этапы (i) и (ii) повторяют один или более раз (*например*, два, три, четыре или пять раз). В одном варианте реализации изобретения этапы (i) и (ii) повторяют до тех пор, пока практически весь дихлорметан (*например*, по меньшей мере 60 %, по меньшей мере 70 %, по меньшей мере 80 %, по меньшей мере 90 % или по меньшей мере 95 % по объему) не будет удален. В одном варианте реализации изобретения нагревание и охлаждение на этапе (iii) повторяют один раз или более (*например*, два, три, четыре, пять, десять, пятнадцать, двадцать раз или более).

Следует понимать, что значения 2θ на дифрактограмме (ПРД) для кристаллической формы A и кристаллической формы G незначительно варьируются от одного прибора к другому и зависят от различий в подготовке образцов. Следовательно, положения пиков на ПРД для кристаллической формы A и кристаллической формы G не следует рассматривать как абсолютные, и они могут варьироваться в пределах $\pm 0.2^\circ$.

Как предполагается в данном документе, «практически такая же дифрактограмма (ПРД), что и изображенная на Фиг. 1», «практически такая же дифрактограмма (ПРД), что и изображенная на Фиг. 4», «практически такая же, что и изображенная на Фиг. 3B» или «практически такая же, что и изображенная на Фиг. 6B» означает, что, для целей сравнения, по меньшей мере 80 %, по меньшей мере 90 % или по меньшей мере 95 % пиков, изображенных на Фиг. 1, Фиг. 4, Фиг. 3B и Фиг. 6B, присутствуют. Следует дополнительно понимать, что, для целей сравнения, допускаются некоторые отклонения в положениях пиков от тех, которые изображены на Фиг. 1 и Фиг. 4, а именно $\pm 0.2^\circ$. Аналогично, для целей сравнения, допускаются некоторые отклонения в положениях пиков от тех, которые изображены на Фиг. 3B и Фиг. 6B, а именно ± 0.5 ppm.

Применяемый в данном документе термин «алкил» относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту молекулы. Предпочтительно, алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкил содержит от 6 до 20 атомов углерода. Типичные примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил или н-гексил.

«Алкенил» относится к ненасыщенной углеводородной группе, которая является линейной или разветвленной, и имеет по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Предпочтительными являются алкенильные группы с от 2 до 6 атомами углерода. Алкенильные группы содержат 1, 2 или 3 углерод-углеродные двойные связи или более. Примеры алкенильных групп включают этенил, н-пропенил, изопропенил, н-бут-2-енил, н-гекс-3-енил и тому подобное.

«Алкинил» относится к ненасыщенной углеводородной группе, которая является линейной или разветвленной, и имеет по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Предпочтительными являются алкинильные группы с от 2 до 6 атомами углерода. Алкинильные группы содержат 1, 2 или 3 углерод-углеродные тройные связи или более. Примеры алкинильных групп включают этинил, н-пропинил, н-бут-2-инил, н-гекс-3-инил и тому подобное.

Количество атомов углерода в группе в данном документе указывается с помощью префикса «C_{x-xx}», где x и xx представляют собой целые числа. Например, «C₁₋₄-алкил» представляет собой алкильную группу, которая содержит от 1 до 4 атомов углерода.

«Галоген» или «гало» представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

Применяемый в данном документе термин «гетероцикл» относится к насыщенной или ненасыщенной, моноциклической или бициклической (*например*, конденсированной, мостиковой или спиро-кольцевой системе) кольцевой системе, которая содержит от 3 до 10 членов кольца или, в частности, от 3 до

8 членов кольца, от 3 до 7 членов кольца, от 3 до 6 членов кольца или от 5 до 7 членов кольца, или от 4 до 7 членов кольца, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, и до 4 из которых (например, 1, 2, 3 или 4) представляют собой гетероатомы, причем гетероатомы независимо выбирают из O, S и N, и причем C является окисленным (например, C(O)), N является окисленным (например, N(O)) или четвертичным, и S является необязательно окисленным до сульфоксида или сульфона. Ненасыщенные гетероциклические кольца включают гетероарильные кольца. Применяемый в данном документе термин «гетероарил» относится к ароматической 5-6-членной моноциклической кольцевой системе, содержащей от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, и причем N является окисленным (например, N(O)) или четвертичным, и S является необязательно окисленным до сульфоксида или сульфона. В одном варианте реализации изобретения гетероцикл представляет собой 3-7-членное насыщенное моноциклическое или 3-6-членное насыщенное моноциклическое, 5-7-членное насыщенное моноциклическое кольцо или 4-6-членное насыщенное моноциклическое кольцо. В другом варианте реализации изобретения гетероцикл представляет собой 3-7-членное моноциклическое или 3-6-членное моноциклическое, или 4-6-членное моноциклическое кольцо или 5-7-членное моноциклическое кольцо. В другом варианте реализации изобретения гетероцикл представляет собой 6-7-членное бициклическое кольцо. В еще одном варианте реализации изобретения гетероцикл представляет собой 4-7-членное моноциклическое неароматическое кольцо. В другом варианте реализации изобретения гетероцикл представляет собой 6-8-членное спиро- или бициклическое кольцо с мостиковой группой. Гетероциклическая группа присоединена к гетероатому или атому углерода. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, азиридины, оксиридин, тиридин, оксазиридин, азетиридин, оксетан, тиазан, пирролидин, тетрагидрофуран, тиолан, имидазолин, пиразолин, оксазолин, изоксазолин, тиазолин, изотиазолин, диоксолан, дитиолан, оксатиолан, пиперидин, тетрагидропирин, тиан, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, диоксан, дитиан, триоксан, тритиан, азапан, оксепан, тиепан, дигидрофуран, имидазолин, дигидропирин и гетероарильные кольца, включая ацетил, тизил, пирролин, фуран, тиофен (или тизен), имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, фуразан, оксадиазол, тиадиазол, дитиазол, триазол, тетразол, пиридин, пирин, тиопирин, пиразин, пиримидин, пиридазин, оксазин, тиазин, диоксин, дитин, оксатин, триазин, тетразин, азапин, оксепин, тизепин, диазепин и тиазепин, и тому подобное.

Применяемый в данном документе термин «конденсированная кольцевая система» представляет собой кольцевую систему, которая имеет два кольца, каждый из которых независимо выбран из карбоцикла или гетероцикла, причем две кольцевые структуры делят два смежных циклообразующих атома. Конденсированная кольцевая система содержит от 9 до 12 членов кольца.

Применяемый в данном документе термин «мостиковая кольцевая система» представляет собой кольцевую систему, которая имеет карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, причем два несмежных атома в кольце соединены (соединены мостиком) одним или более (предпочтительно, от одного до трех) атомами, выбранными из C, N, O или S. Мостиковая кольцевая система имеет от 6 до 8 членов в кольце.

Применяемый в данном документе термин «спиро-кольцевая система» представляет собой кольцевую систему, которая имеет два кольца, каждый из которых независимо выбран из карбоцикла или гетероцикла, причем две кольцевые структуры имеют один общий циклообразующий атом. Спиро-кольцевая система имеет от 5 до 8 членов кольца.

В еще одном варианте реализации изобретения гетероцикл представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероцикл. Примеры 4-6-членной моноциклической гетероциклической кольцевой системы включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тиоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, диоксоланил, дитиоланил, оксатиоланил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тианил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил, дитианил, дигидрофуранил, имидазолил, дигидропиранил, пирролил, фуранил, тиофенил (или тиэнил), имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, фуразанил, оксадиазолил, тиадиазолил, дитиазолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиранил, тиопиранил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазинил, тиазинил, диоксинил, дитиинил, оксатианил, триазинил и тетразинил.

В другом варианте реализации изобретения гетероцикл представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероцикл. Примеры 4-6-членной моноциклической гетероциклической кольцевой системы включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тиоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, диоксоланил, дитиоланил, оксатиоланил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тианил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил и дитиинил. В одном варианте реализации изобретения насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл включает, но не ограничиваются ими, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тиоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, диоксоланил, дитиоланил, оксатиоланил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тианил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или диоксинил. В другом варианте реализации изобретения насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил.

Применяемый в данном документе термин «карбоцикл» относится к насыщенным или ненасыщенным, моноциклическим или бициклическим углеводородным группам из от 3 до 7 атомов углерода, от 3 до 5, от 3 до 6, от 4 до 6 или от 5 до 7 атомов углерода. Термин «карбоцикл» охватывает циклоалкильные группы и ароматические группы. Термин «карбоцикл» относится к полностью насыщенным моноциклическим, бициклическим или углеводородным спиро-группам из от 3 до 7 атомов углерода, от 3 до 6 атомов углерода или от 5 до 7 атомов углерода. Типичные моноциклические карбоциклические группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклопропенил, циклобутенил, цикlopентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклобутаденил, цикlopентаденил, циклогексаденил, циклогептаденил, фенил и циклогептатриенил. Типичные бициклические карбоциклические группы включают бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, трицикло[2.2.1.0^{2,6}]гептанил, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептил или 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил, спиро[2.2]пентанил и спиро[3.3]гептанил. В одном варианте реализации изобретения карбоцикл представляет собой 4-6-членный моноциклический карбоцикл. В другом варианте реализации изобретения карбоцикл представляет собой 3-5-членный моноциклический карбоцикл. В одном варианте реализации изобретения карбоцикл представляет собой C₄₋₆-циклоалкил. В еще одном варианте реализации изобретения карбоцикл представляет собой циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

В случаях, когда соединение, предложенное в данном документе, является достаточно основным или кислотным для образования стабильных нетоксических солей кислот или оснований, подходящим является получение и введение соединений как фармацевтически приемлемых солей. Примеры фармацевтически

приемлемых солей представляют собой органические кислотно-аддитивные соли, образованные с кислотами, которые образуют физиологически приемлемый анион, например, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, аскорбат, α -кетоглутарат или α -глицерофосфат. Также могут быть образованы неорганические соли, включая гидрохлоридные, сульфатные, нитратные, бикарбонатные и карбонатные соли.

Фармацевтически приемлемые соли получают с помощью стандартных методик, хорошо известных в данной области техники, например, посредством реакции достаточно основного соединения, а именно амина, с подходящей кислотой, с получением физиологически приемлемого аниона. Также могут быть получены соли карбоновых кислот с щелочным металлом (например, натрием, калием или литием) или щелочно-земельным металлом (например, кальцием).

Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли получают из неорганических и органических оснований. Соли из неорганических оснований включают, но не ограничиваются ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция или магния. Соли, полученные из органических оснований включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных или третичных аминов, а именно алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенный алкил)амины, три(замещенный алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенный алкенил)амины, три(замещенный алкенил)амины, циклоалкиламины, ди(циклоалкил)амины, три(циклоалкил)амины, замещенные циклоалкиламины, дизамещенные циклоалкиламины, тризамещенные циклоалкиламины, циклоалкениламины, ди(циклоалкенил)амины, три(циклоалкенил)амины, замещенные циклоалкениламины, дизамещенные циклоалкениламины, тризамещенные циклоалкениламины, ариламины, диариламины, триариламины, гетероариламины, дигетероариламины, тригетероариламины, гетероциклоалкиламины, дигетероциклоалкиламины, тригетероциклоалкиламины или смешанные ди- и триамины, причем по меньшей мере два заместителя в амине являются разными и представляют собой алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил и тому подобное. Также включены амины, в которых два или три заместителя вместе с азотом амина образуют гетероциклоалкильную или гетероарильную группу. Неограничивающие примеры аминов включают изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, триметиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабагин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, морфолин или N-этилпиперидин и тому подобное. Полезными являются и другие производные карбоновых кислот, например, амиды карбоновых кислот, включая карбоксамиды, низшие алкилкарбоксамиды или диалкилкарбоксамиды и тому подобное.

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, содержат один или более асимметрических центров в молекуле. В соответствии с данным раскрытием подразумевается, что любая структура, которая не устанавливает стереохимию, охватывает все различные стереоизомеры (например, диастереомеры и энантиомеры) в чистой или практически чистой форме, а также их смеси (а именно рацемические смеси или энантиомерно обогащенные смеси). В данной области техники хорошо известно как получить такие оптически активные формы (например, разделением рацемических форм с помощью методик повторной кристаллизации, синтезом из оптически активных исходных материалов, хиральным синтезом или хроматографическим разделением с помощью хиральной неподвижной фазы).

Если определенный стереоизомер соединения обозначен названием или структурой, то стереохимическая чистота соединений составляет по меньшей мере 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % или 100 %.

90 %, 95 %, 97 %, 99 %, 99,5 % или 99,9 %. «Стереохимическая чистота» означает массовый процент целевого стереоизомера по отношению к объединенной массе всех стереоизомеров.

Если определенный энантиомер соединения обозначен названием или структурой, то стереохимическая чистота соединений составляет по меньшей мере 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 %, 99,5 % или 99,9 %. «Стереохимическая чистота» означает массовый процент целевого энантиомера по отношению к объединенной массе всех стереоизомеров.

Если стереохимия раскрытого соединения имеет название или обозначена структурой, а названная или обозначенная структура охватывает более одного стереоизомера (например, как в случае диастереомерных пар), подразумевается, что включены один из охватываемых стереоизомеров или любая смесь охватываемых стереоизомеров. Следует дополнительно понимать, что стереоизомерная чистота названных или обозначенных стереоизомеров составляет по меньшей мере 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 %, 99,5 % или 99,9 %. Стереохимическая чистота означает массовый процент целевых стереоизомеров, охватываемых названием или структурой, по отношению к объединенной массе всех стереоизомеров.

Если целевое соединение имеет название или обозначено структурой без указания стереохимии, и соединение имеет один хиральный центр, следует понимать, что название или структура охватывают один энантиомер соединения в чистой или практически чистой форме, а также его смеси (а именно, рацемические смеси соединения и смеси, обогащенные одним энантиомером по отношению к его соответствующему оптическому изомеру).

Если целевое соединение имеет название или обозначено структурой без указания стереохимии, и, например, соединение имеет по меньшей мере два хиральных центра, следует понимать, что название или структура охватывают один стереоизомер в чистой или практически чистой форме, а также его смеси (а именно, смеси стереоизомеров и смеси стереоизомеров, обогащенные одним или более стереоизомерами по отношению к другому(им) стереоизомеру(ам)).

Раскрытые соединения существуют в таутомерных формах или смесях, и рассматриваются изолированные отдельные таутомеры. Дополнительно, некоторые соединения проявляют полиморфизм.

В одном варианте реализации изобретения соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли содержат дейтерий.

Другой вариант реализации изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, применяются для уменьшения активности Btk, или влияния иным способом на свойства и/или поведение Btk, например, стабильность, фосфорилирование, активность киназы, взаимодействия с другими протеинами, и тому подобное.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены способы уменьшения ферментативной активности Btk. В некоторых вариантах реализации изобретения такие способы включают контактирование Btk с эффективным количеством ингибитора Btk. Следовательно, в данном изобретении дополнительно предложены способы ингибирования ферментативной активности Btk путем контактирования Btk с ингибитором Btk по данному изобретению.

В одном варианте реализации изобретения предложен способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование Btk у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества по

меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации изобретения предложены способы лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин «аутоиммунные расстройства» включает заболевания или расстройства, включающие неадекватный иммунный ответ на нативные антигены, а именно острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), болезнь Аддисона, очаговую алопецию, синдром антифосфолипидных антител (САА), аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, буллезный пемфигоид (БП), целиакию, дерматомиозит, сахарный диабет 1 типа, синдром Гудпастюра, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (СГБ), болезнь Хашимото, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, красную волчанку, смешанное заболевание соединительных тканей, рассеянный склероз, миастения гравис, пузычатку обыкновенную, пернициозную анемию, полимиозит, первичный билиарный цирроз, синдром Шегрена, височный артериит и гранулематоз Вегенера. Термин «воспалительные заболевания» включает заболевания и расстройства, включающие острые и хронические воспаления, а именно, аллергии, астму, простатит, гломерулонефрит, воспаление тазовых органов (ВТО), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК, например, болезнь Крона, язвенный колит), реперфузионное повреждение, ревматоидный артрит, отторжение трансплантата и васкулит. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены способы лечения ревматоидного артрита или волчанки. В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены способы лечения рассеянного склероза.

Термин «рак» включает заболевания или расстройства, включающие аномальный рост и/или пролиферацию клеток, а именно глиому, рак щитовидной железы, рак молочной железы, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого), рак желудка, желудочно-кишечные стромальные опухоли, рак поджелудочной железы, рак желчных протоков, рак яичника, рак эндометрия, рак предстательной железы, почечно-клеточный рак, лимфому (например, анапластическую крупноклеточную лимфому), лейкоз (например, острый миелолейкоз, Т-клеточный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз), множественную миелому, злокачественную мезотелиому, злокачественную меланому и рак толстой кишки (например, колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью). В некоторых вариантах реализации данного изобретения предложены способы лечения лейкемии или лимфомы.

Применяемые в данном документе термины «субъект» или «пациент» используются как синонимы, и подразумевают млекопитающее, нуждающееся в лечении, *например*, домашних животных (*например*, собак, кошек и тому подобное), сельскохозяйственных животных (*например*, коров, свиней, коней, овец, козлов и тому подобное) и лабораторных животных (*например*, крыс, мышей, морских свинок и тому подобное). Как правило, субъект представляет собой человека, нуждающегося в лечении.

Применяемый в данном документе термин «лечение» относится к получению целевого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект является терапевтическим, что включает достижение, частично или практически полностью, одного или более из следующих результатов: частичного или полного уменьшения степени заболевания, расстройства или синдрома; уменьшения или улучшения клинического симптома или показателя, связанного с расстройством; или замедления, ингибирования или уменьшения вероятности прогрессирования заболевания, расстройства или синдрома.

Эффективная доза соединения, предложенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая субъекту, составляет от 10 мкг до 500 мг.

Введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, млекопитающему включает любой подходящий способ доставки. Введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, млекопитающему включает введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему местно, энтерально, парентерально, трансдермально, трансмукозально, посредством ингаляции, интрацестерально, эпидурально, интравагинально, внутривенно, внутримышечно, подкожно, интрадермально или интравитреально. Введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему также включает введение млекопитающему соединения местно, энтерально, парентерально, трансдермально, трансмукозально, посредством ингаляции, интрацестерально, эпидурально, интравагинально, внутривенно, внутримышечно, подкожно, интрадермально или интравитреально, которое метаболизирует в или на поверхности тела млекопитающего до соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Следовательно, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в данном документе, вводят систематически, например, орально, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, а именно инертным разбавителем или усвояемым съедобным носителем. Их заключают в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, спрессовывают в таблетки или непосредственно вводят с едой пациента. Для орального терапевтического введения соединения или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данном документе, объединяют с одним или более вспомогательным веществом и применяют в виде проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, настоек, суспензий, сиропов или капсул и тому подобное. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере около 0,1 % активного компонента. Процентное содержание композиции и препарата, конечно же, может варьироваться, и, как правило, находится в диапазоне от около 2 до около 60 % мас. от конкретной единичной лекарственной формы. Количество активного соединения в такой терапевтически полезной композиции является таким, чтобы получить уровень эффективной дозировки.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и тому подобное включают следующее: связующее, а именно трагакантовую камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; наполнитель, а именно дикальция фосфат; средство для улучшения распадаемости таблеток, а именно кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновую кислоту и тому подобное; смазывающее средство, а именно стеарат магния; или подсластитель, а именно, сахарозу, фруктозу, лактозу или аспартам; или ароматизатор.

Активное соединение также вводят внутривенно или внутривентально с помощью инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его солей готовят в воде, необязательно смешанной с нетоксичным поверхностно-активным веществом.

Типичные фармацевтические лекарственные формы для инъекций или инфузий включают стерильные водные растворы или дисперсии, или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, адаптированные для экстенпорального приготовления стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий. Во всех случаях конечная лекарственная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях производства и хранения.

Стерильные инъекционные растворы получают путем введения активного соединения в необходимом количестве в подходящий растворитель с различными другими необходимыми ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для

получения стерильных инъекционных растворов предпочтительные способы получения представляют собой методики вакуумной сушки или сушки вымораживанием, в результате которых получают порошок активного ингредиента плюс любого дополнительного целевого ингредиента, находящегося в растворах, предварительно стерилизованных фильтрованием.

Типичные твердые носители включают мелко измельченные твердые вещества, а именно тальк, глину, микрокристаллическую целлюлозу, диоксид кремния, оксид алюминия и тому подобное. Подходящие жидкие носители включают воду, спирты или гликоли, или смеси воды и спиртов/гликолей, в которых соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, растворяют или диспергируют до эффективного уровня, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ.

Подходящие дозировки соединения или его фармацевтически приемлемых солей, описанных в данном документе, определяют путем сравнения их активности *in vitro* и активности *in vivo* на моделях животных. Способы экстраполяции эффективных дозировок для мышей и других животных на людей известны в данной области техники; например, см. патент США № 4938949, который целиком включен в данный документ посредством ссылки.

Количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данном документе, необходимое для применения при лечении варьируется не только в зависимости от конкретной выбранной соли, но также и способа введения, природы состояния, которое лечат, и возраста и состояния пациента, и в конечном итоге зависит от оценки лечащего врача. Однако, как правило, доза находится в диапазоне от около 0,1 до около 10 мг/кг массы тела в день.

Соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данном документе, как правило, вводят в виде единичной лекарственной формы, например, содержащей от 0,01 до 10 мг или от 0,05 до 1 мг активного ингредиента в единичной лекарственной форме. В некоторых вариантах реализации изобретения, подходящей является доза 5 мг/кг или менее.

Необходимая доза, как правило, имеет вид единичной дозы или дробных доз, вводимых через подходящие промежутки времени.

Раскрытый способ включает набор, содержащий соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данном документе, и инструкцию, в которой описано введение в клетку или субъект соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данном документе, или композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанных в данном документе. Это следует рассматривать как охватывающее другие варианты реализации наборов, известных специалистам в данной области техники, а именно наборов, содержащих (стерильный) растворитель для растворения или диспергирования в суспензии соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данном документе, или композиции перед введением в клетку или субъект соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данном документе, или композиции. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект представляет собой человека.

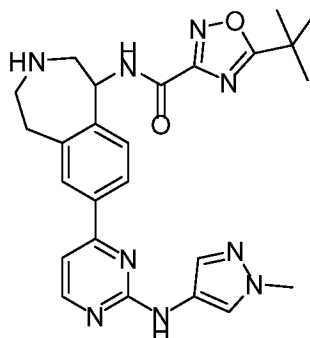
ПРИМЕРЫ

Методики ЖХ-МС: Образцы анализируют на приборе Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1 x 50 мм, номер прибора 186002350, режим МС: МС: ИЭР+ диапазон сканирования 100-1000 дальтон. Регистрация с использованием фотодиодной матрицы 210-400 нм. Применяемая методика представляет собой линейный градиент от 95 % воды/5 % MeCN (начальные условия) до 5 % H₂O/95 % MeCN за 1 мин,

ВЫДЕРЖКУ 5 % H₂O/95 % MeCN до 1,3 мин при 0,7 мл/мин в 0,1 % трифторуксусной кислоте (0,1 % об./об.) и вводимом объеме 0,5 мкл.

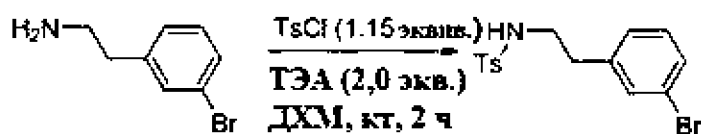
Разделение СФХ: Каждое разделение выполняется при условиях, указанных в приведенных ниже примерах, включая название колонны/номер прибора, метод разделения, настройку регулятора противодавления в системе СФХ, расход, регистрацию длины волны, объем вводимой пробы, концентрацию образца и разбавитель образца.

Пример 1: 5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоамид



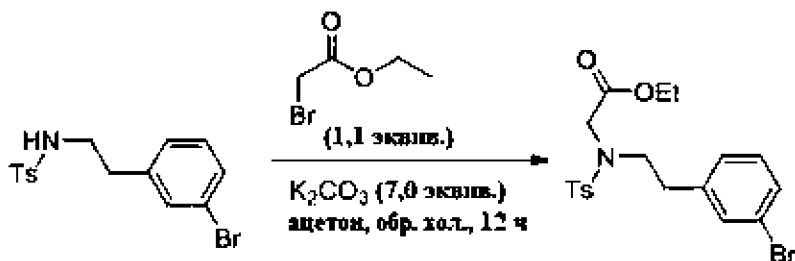
(соединение 1)

1. Синтез N-(3-бромобензил)-4-метилбензолсульфонамида



В смесь 2-(3-бромобензил)этанамина (2 г, 10 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при 0 °С вводят триэтиламин (2,02 г, 20 ммоль) и TsCl (2,18 г, 11,5 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч, разбавляют NaOH (1 Н, 100 мл) и экстрагируют CH₂Cl₂ (100 мл). Органический слой промывают водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме для получения N-(3-бромобензил)-4-метилбензолсульфонамида (3,5 г, выход: 100 %) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. ИЭР-МС (М+Н)⁺: 354,0. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,17 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7,13 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03-7,02 (m, 1H), 4,52 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,73 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H).

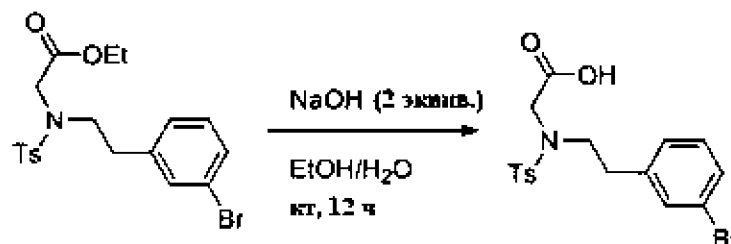
2. Синтез этил-2-(N-(3-бромобензил)-4-метилбензилсульфонамидо)ацетата



В смесь N-(3-бромобензил)-4-метилбензолсульфонамида (7,2 г, 20 ммоль) в (CH₃)₂CO (80 мл) вводят K₂CO₃ (19,3 г, 140 ммоль) и этил-2-бromoацетат (3,67 г, 22 ммоль). Смесь перемешивают при 60 °С в течение 12 ч, охлаждают до кт, а соль отфильтровывают. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме для получения этил-2-(N-(3-бромобензил)-4-метилбензилсульфонамидо)ацетата (8,78 г, выход: 100 %) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. ИЭР-МС (М+Н)⁺: 440,0. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,70 (d, J = 8,4

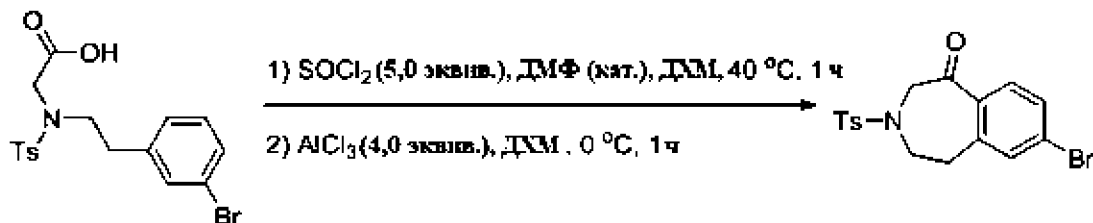
Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,14 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 4,08 (q, $J = 7,6$ Гц, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,44 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,85 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

3. Синтез 2-(N-(3-бромфенэтил)-4-метилфенилсульфонамидо)уксусной кислоты



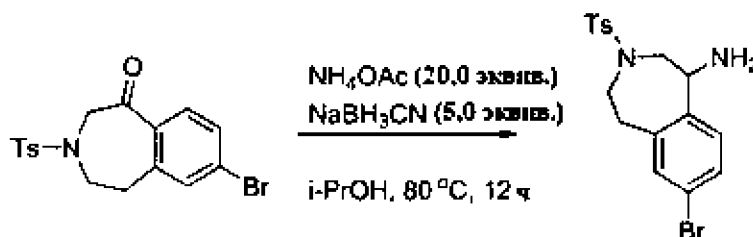
В раствор этил-2-(N-(3-бромфенэтил)-4-метилфенилсульфонамидо)ацетата (8,78 мг, 20 ммоль) в EtOH (40 мл) и H₂O (40 мл) добавляют NaOH (1,6 г, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 12 ч. Затем растворитель восстанавливают, а pH остатка доводят до 3 с помощью HCl (1 Н). Смесь экстрагируют EtOAc (100 мл x 3). Органический слой сушат над (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме для получения 2-(N-(3-бромфенэтил)-4-метилфенилсульфонамидо)уксусной кислоты (8,2 г, выход: 100%). ИЭР-МС (M+H)⁺: 412,0. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7,69 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,45 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,83 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,42 (s, 3H).

4. Синтез 7-бром-3-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-она



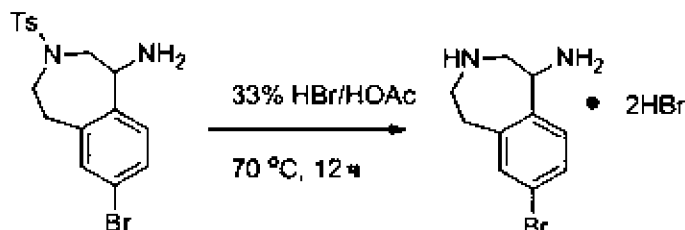
В раствор 2-(N-(3-бромфенэтил)-4-метилфенилсульфонамидо)уксусной кислоты (8,2 г, 20 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) добавляют SOCl₂ (11,9 г, 100 ммоль) в ДМФ (кат.). Реакционную смесь перемешивают при 40 °C в течение 1 ч. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении и сушат в вакууме в течение 2 ч. Остаток растворяют в CH₂Cl₂ (100 мл) и охлаждают на ледяной бане. Добавляют AlCl₃ (10,56 г, 80 ммоль), и смесь перемешивают при температуре от 0 °C до кт в течение 12 ч. Смесь выливают в конц. HCl (20 мл) и экстрагируют EtOAc (100 мл x 2). Органический слой промывают водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме для получения остатка, который очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc = 4:1) для получения остатка, который очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc = 4:1) для получения 7-бром-3-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-она в виде твердого вещества желтого цвета (1,88 г, выход: 24 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 394,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7,42 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,38 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,68 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,93 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,39 (s, 3H).

5. Синтез 7-бром-3-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амин



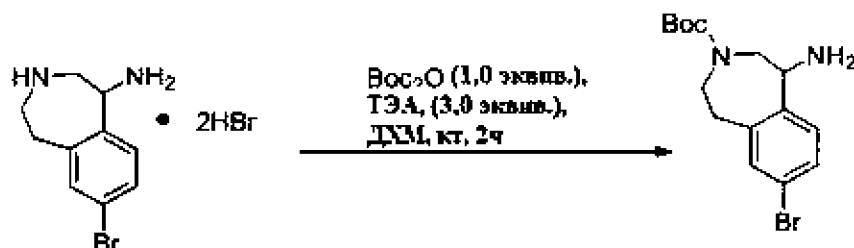
Синтез 7-бром-3-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина аналогичен Примеру 2. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1) для получения 7-бром-3-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина в виде твердого вещества желтого цвета (154 мг, выход: 64 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 395,1. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,66 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,31 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,12-4,40 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

6. Синтез 7-бром-3-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина



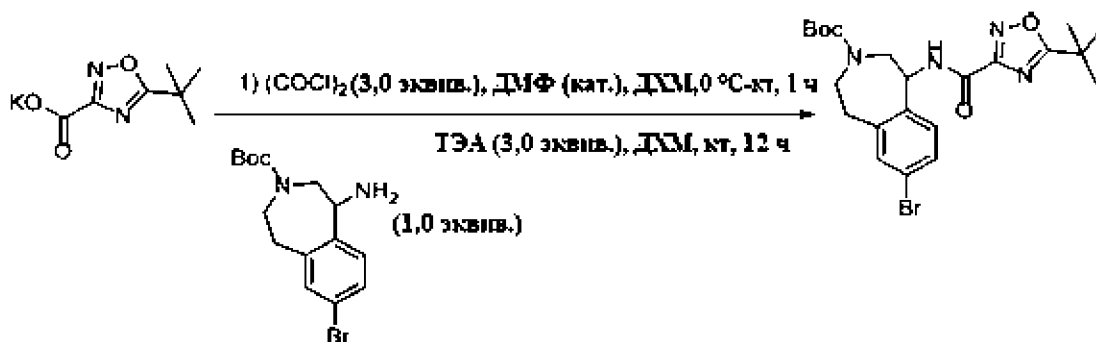
Смесь 7-бром-3-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина (1,2 г, 3,04 ммоль) в HBr/HOAc (33 %, 20 мл) перемешивают при 70 °C в течение 12 ч. После охлаждения смесь разбавляют EtOAc (60 мл), и полученный осадок фильтруют и сушат в вакууме для получения 7-бром-3-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина (870 мг, выход: 71 %) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 241,1. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,65-7,63 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,17-5,14 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,27-3,14 (m, 2H).

7. Синтез трет-бутил-1-амино-7-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата



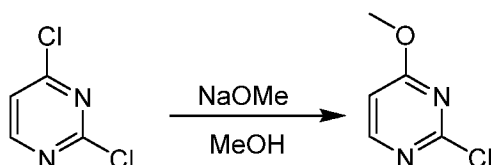
В смесь 7-бром-3-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина (680 мг, 1,7 ммоль) и триэтиламина (515 мг, 5,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют $\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}_2\text{H}$ (333 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. После разбавления CH_2Cl_2 (100 мл) органический слой промывают водой (30 мл) и рассолом (30 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме для получения трет-бутил-1-амино-7-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата (450 мг, выход: 77 %) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 341,0. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,31 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,83-3,66 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,37-3,14 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

8. Синтез трет-бутил-7-бром-1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата



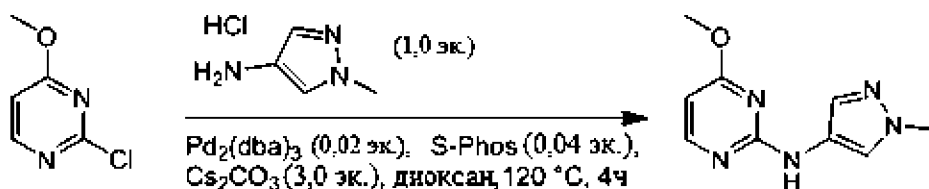
В смесь 5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата натрия (358 мг, 1,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при 0 °С добавляют $(\text{COCl})_2$ (567 мг, 4,5 ммоль) и ДМФ (кат.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрируют. Остаток сушат *in vacuo*, затем растворяют в CH_2Cl_2 (10 мл) и добавляют 1-амино-7-бром-4,5-дигидро-1Н-бензо[d]азепин-3(2Н)-карбоксилат (408 мг, 1,5 ммоль) и триэтиламин (454 мг, 4,5 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 12 ч и разбавляют CH_2Cl_2 (100 мл). Органическую фазу промывают водой (50 мл) и рассолом (50 мл) и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ (петролейный эфир): EtOAc (этилацетат) = 4:1) для получения трет-бутил-7-бром-1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида)-4,5-дигидро-1Н-бензо[d]азепин-3(2Н)-карбоксилата (290 мг, выход: 38 %) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}-56$)⁺: 437,0. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,42-7,38 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,39 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 4,01-3,87 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,38 (s, 9H).

9. Синтез 2-хлор-4-метоксипиридина



В раствор 2,4-дихлорпиримидина (7,5 г, 50 ммоль) в MeOH (80 мл) при 0 °С по каплям добавляют раствор NaOMe (2,84 г, 52,5 ммоль) в MeOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт выливают в 150 мл воды. Водную фазу экстрагируют EtOAc (100 мл). Органический слой сушат с Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме для получения 2-хлор-4-метоксипиридина (5,9 г, выход: 82 %) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 145,0. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,27 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H).

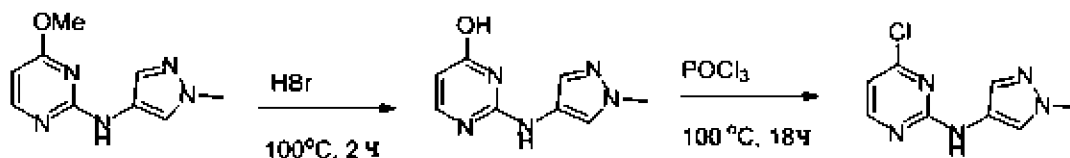
10. Синтез 4-метокси-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин



В раствор 2-хлор-4-метоксипиридина (120 г, 0,83 моль) в диоксане (2 л) добавляют гидрохлорид 1-метил-1Н-пиразол-4-амин (111 г, 0,83 моль), Cs_2CO_3 (0,83 кг, 2,5 моль), S-Phos (13,3 г, 0,03 моль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16,7 г, 0,02 моль). Реакционную смесь перемешивают при 120 °С в атмосфере N_2 в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют воду (4 л). Слои разделяют, и водную фазу экстрагируют EtOAc (3 x 2 л). Объединенные органические слои промывают рассолом (3 л), сушат (Na_2SO_4)

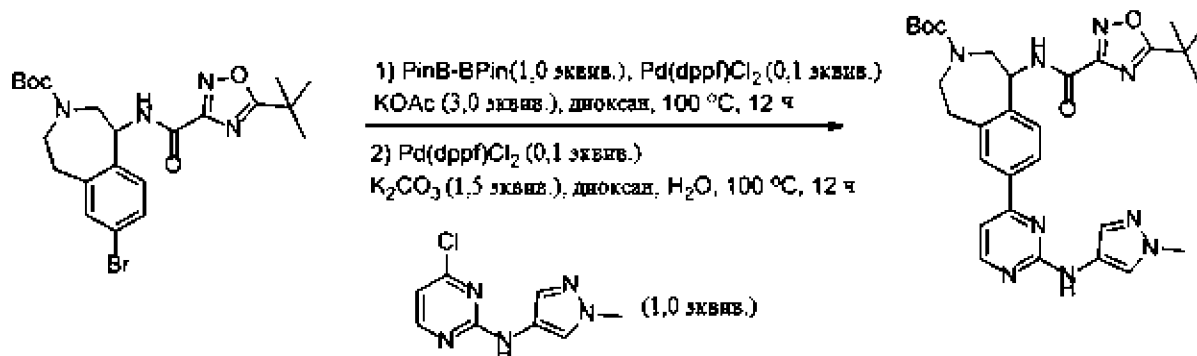
и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc = от 5:1 до 1:1) для получения 4-метокси-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (73 г, выход: 43 %) в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета. ИЭР-МС (M+H)⁺: 205,8.

11. Синтез 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин



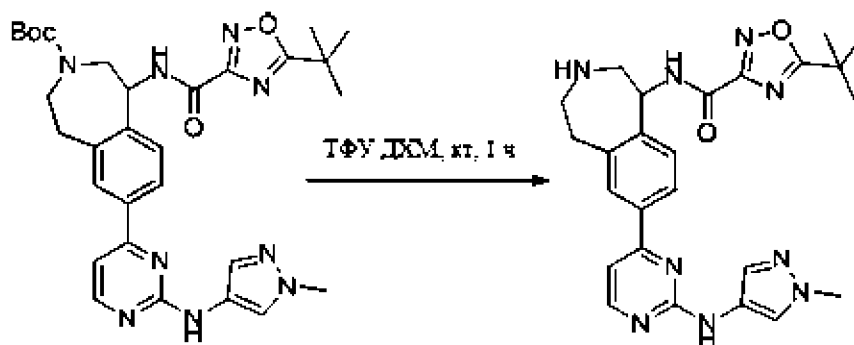
В 4-метокси-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (1,4 кг, 6,8 моль) добавляют HBr (11,2 л, 38 % водный). Реакционную смесь нагревают до 100 °C и перемешивают при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют, и затем добавляют POCl₃ (11,2 л). Реакционную смесь нагревают до 100 °C и перемешивают при этой температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют. В остаток добавляют воду (10 л), и pH раствора доводят до pH = 14 с помощью водного NaOH (4 М). Основную водную фазу экстрагируют EtOAc (3 x 10 л). Объединенные органические слои промывают рассолом (9 л), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный материал очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc = от 5:1 до 2:1) для получения 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин в виде твердого вещества белого цвета (770 г, выход: 54 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 210,0.

12. Синтез трет-бутил-1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата



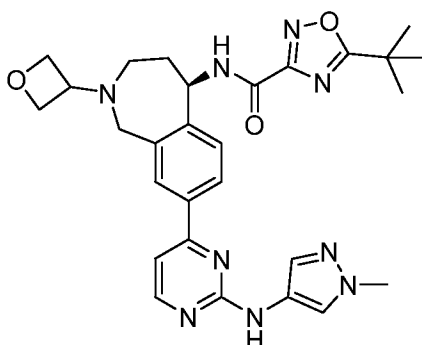
В смесь трет-бутил-7-бром-1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата (510 мг, 1,03 ммоль) и PinB-BPin (263 мг, 1,0 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере N₂ быстро добавляют KOAc (303 мг, 3,09 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (81 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивают при 100 °C в атмосфере N₂ в течение 12 ч. После охлаждения добавляют 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (237 мг, 1,13 ммоль), K₂CO₃ (213 мг, 1,54 ммоль) и H₂O (2,5 мл). Смесь перемешивают при 100 °C в атмосфере N₂ в течение 12 ч. После охлаждения смесь концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂: ПЭ: EtOAc = 1:1:1) для получения трет-бутил-1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата (250 мг, выход: 41 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ИЭР-МС (M+H)⁺: 588,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,41 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,99-7,98 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,54-5,47 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 4H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

13. Синтез 5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоамида



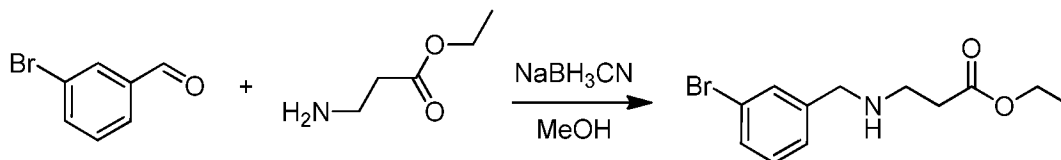
В раствор ТФУ (1 мл) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляют трет-бутил-1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1Н-бензо[d]азепин-3(2Н)-карбоксилат (230 мг, 0,39 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, затем концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (CH_3CN /вода NH_4HCO_3 0,05 % в качестве подвижной фазы) для получения 5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[d]азепин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоамида (120 мг, выход: 58 %). ИЭР-МС (М+Н)⁺: 488,3. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,37-8,35 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,34 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,24-3,19 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 3H), 2,99-2,94 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Пример 2. (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксеган-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[c]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (соединение 2)



Способ 1:

1. Получение этилового эфира 3-(3-бромбензиламино)пропионовой кислоты



В раствор этил 3-аминопропаноата (46,0 г, 0,3 моль) и 3-бромбензальдегида (55,5 г, 0,3 моль) в MeOH (1,2 л) по порциям добавляют триэтиламин (60,7 г, 0,6 моль) и NaCNBH_3 (56,5 г, 0,9 моль). Полученную смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и остаток разбавляют водой (600 мл). Смесь экстрагируют EtOAc (3 x 500 мл). Объединенный органический слой промывают рассолом (100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме для получения этилового эфира 3-(3-бромбензиламино)пропионовой кислоты (46,5 г, выход: 54 %) в виде маслянистой жидкости светло-желтого цвета. ¹Н-ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,31-7,25

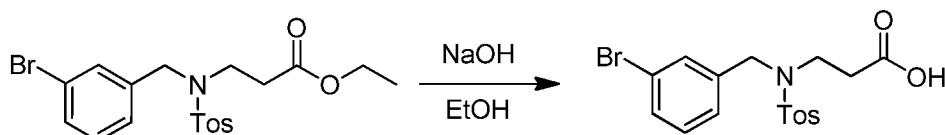
(m, 2H), 4,04 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,69 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,42 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,17 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H).

2. Получение этилового эфира 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионовой кислоты



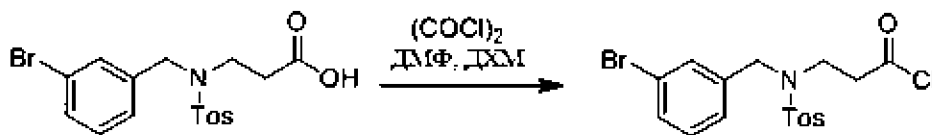
В раствор этилового эфира 3-(3-бромбензиламино)пропионовой кислоты (45,6 г, 0,16 моль) в пиридине (500 мл) при кт добавляют TosCl (61,0 г, 0,32 моль). Реакционную смесь перемешивают при 120 °С в течение 16 ч. Для получения неочищенного продукта растворитель удаляют в вакууме. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc = от 10:1 до 5:1) для получения этилового эфира 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионовой кислоты (61 г, выход: 88 %) в виде маслянистой жидкости светло-желтого цвета. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 7,74 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,31 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,93 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,32 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,10 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H).

3. Получение 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионовой кислоты



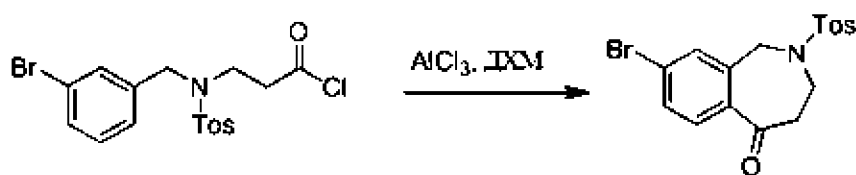
В раствор этилового эфира 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионовой кислоты (60,0 г, 0,14 моль) в смешанном растворителе из EtOH (600 мл) и H_2O (60 мл) по порциям добавляют NaOH (11,2 г, 0,28 моль); реакционный раствор перемешивают при 60 °С в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждают до 0 °С и подкисляют до pH = 5 с помощью концентрированной HCl. Раствор концентрируют в вакууме для получения остатка, который экстрагируют EtOAc (3 x 150 мл). Органический слой сушат с Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме для получения 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионовой кислоты (45,2 г, выход: 78,6 %) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 12,28 (br, 1H), 7,74 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,32 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,29 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H).

4. Получение 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионилхлорида



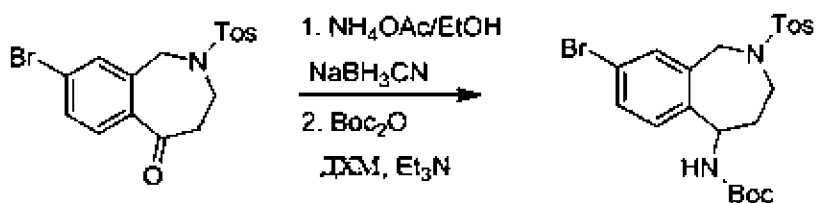
В раствор 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионовой кислоты (45,2 г, 0,11 моль) в CH_2Cl_2 (1000 мл) порциями добавляют ДМФ (1 мл) и по каплям оксалилхлорид (27,9 г, 0,22 моль). Реакционный раствор перемешивают при 55 °С в течение 2 ч. Смесь концентрируют в вакууме для получения неочищенного 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионилхлорида (47,2 г, выход: 99 %) в виде маслянистой жидкости черного цвета, которую применяют на следующем этапе без дополнительной очистки.

5. Получение 8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[с]азепин-5-она



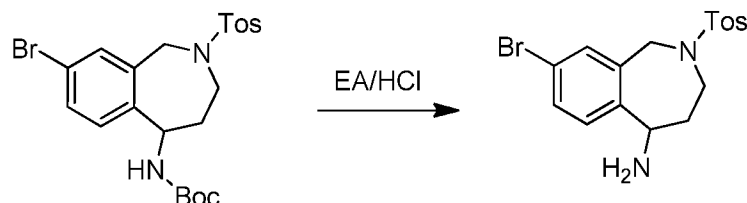
В раствор 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионилхлорида (47,0 г, 0,11 моль) в безводном CH_2Cl_2 (1200 мл) порциями при кт добавляют AlCl_3 (29,3 г, 0,22 моль). Реакционную смесь перемешивают при 55 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в воду, охлажденную до температуры замерзания, (1,2 л) и экстрагируют (500 мл). Для получения неочищенного продукта органический слой концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc = от 5:1 до 2:1) для получения 8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[с]азепин-5-она (35 г, выход: 81 %) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 7,65 (d, J = 8,4 Гц, 3H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,42 (t, J = 9,2 Гц, 2H), 2,96 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H).

6. Получение трет-бутилового эфира [8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил]карбаминовой кислоты



В раствор 8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[с]азепин-5-она (32,0 г, 0,08 моль) в EtOH (600 мл) по порциям при кт добавляют NH_4OAc (18,5 г, 0,24 моль) и NaCNBH_3 (14,9 г, 0,24 моль). Затем реакционную смесь перемешивают при 95 °С в течение 16 ч. Смесь выливают в воду, охлажденную до температуры замерзания, (500 мл), и затем EtOH удаляют в вакууме. Остаток экстрагируют CH_2Cl_2 (3 x 500 мл). Объединенный растворитель концентрируют. Остаток повторно растворяют в CH_2Cl_2 (300 мл) и при кт добавляют триэтиламин (12,2 г, 0,12 моль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (34,6 г, 0,12 моль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 4 ч и затем концентрируют в вакууме для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc = от 8:1 до 2:1) для получения трет-бутилового эфира [8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил]карбаминовой кислоты (16,7 г, выход: 42 %) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 7,62-7,51 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,53 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 4,28 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

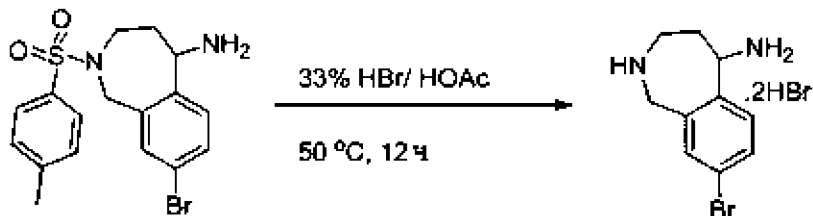
7. Получение 8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-амина



Раствор трет-бутилового эфира [8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил]карбаминовой кислоты (14,8 г, 0,03 моль) в HCl/EtOAc (150 мл) перемешивают при 25 °С в течение 4 ч. Полученное твердое вещество фильтруют и промывают MeOH и Et_2O для получения готового 8-бром-2-

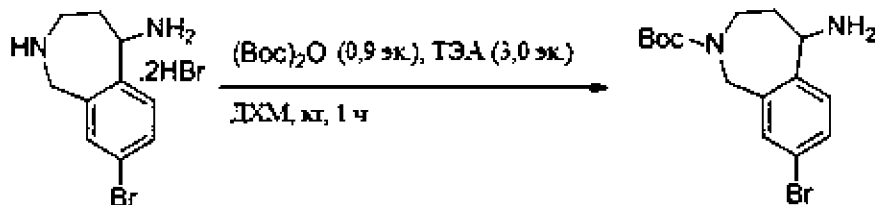
(толуол-4-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-иламина (10,5 г, выход: 89 %) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 8,79 (br, 3H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,71-4,61 (m, 2H), 4,31 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 3,82 (d, J = 18,3 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H). ЖХ-МС: m/z 395,0/397,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8. Синтез 8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-амина



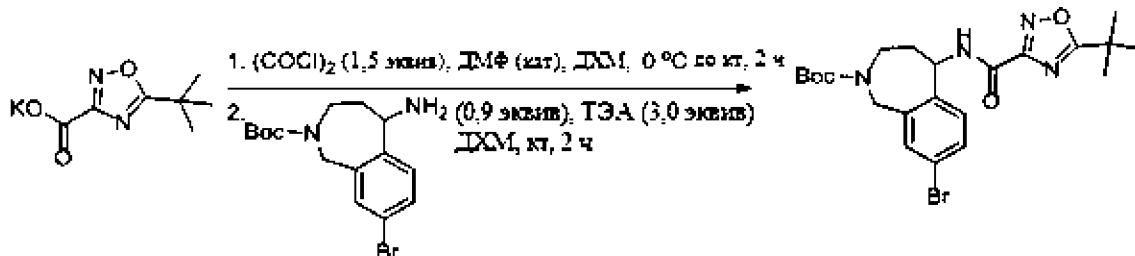
Раствор 8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-иламина (2,00 г, 5,06 ммоль) в HBr (33%-ный раствор в уксусной кислоте, 20 мл) нагревают до 50 °C в течение 12 ч. После охлаждения до кт смесь разбавляют EtOAc (50 мл). Твердое вещество белого цвета собирают фильтрованием и сушат в вакууме для получения неочищенного готового 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-амина (1,66 г, выход: 82 %), который сразу применяют на следующем этапе. ИЭР-МС $(\text{M}+\text{H})^+$ 241,1. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,72-7,55 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,99-4,98 (m, 1H), 4,51 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,39 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,62-3,49 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 1H).

9. Синтез трет-бутил-5-амино-8-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата



В раствор 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-амина (640 мг, 1,60 ммоль) и триэтиламина (490 мг, 4,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляют $(\text{Boc})_2\text{O}$ (314 мг, 1,44 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. После разбавления CH_2Cl_2 (100 мл) смесь промывают рассолом (20 мл x 2). Органическую фазу концентрируют в вакууме, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения трет-бутил-5-амино-8-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата в виде бесцветной маслянистой жидкости (364 мг, выход: 67 %). ИЭР-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 341,1.

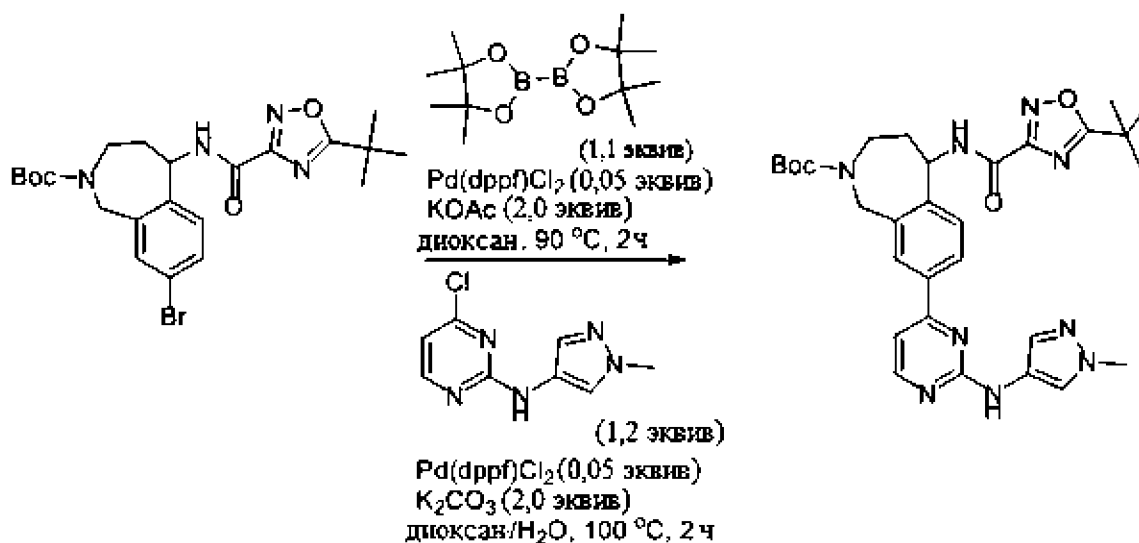
10. Получение трет-бутил-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата



Синтез трет-бутил-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата аналогичен синтезу трет-бутил-7-бром-1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата из Примера 1, Этапа 8. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4HCO_3 в качестве подвижной фазы) для получения трет-бутил-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида)-4,5-дигидро-

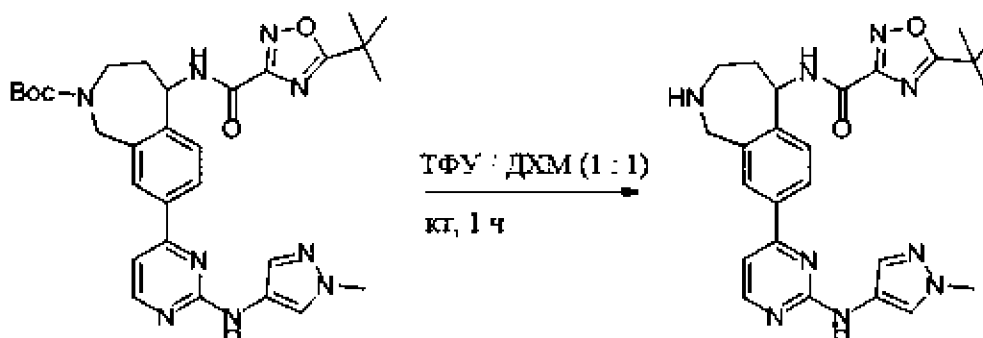
1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (4,5 г, выход: 70 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 493,3.

11. Получение трет-бутил-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата



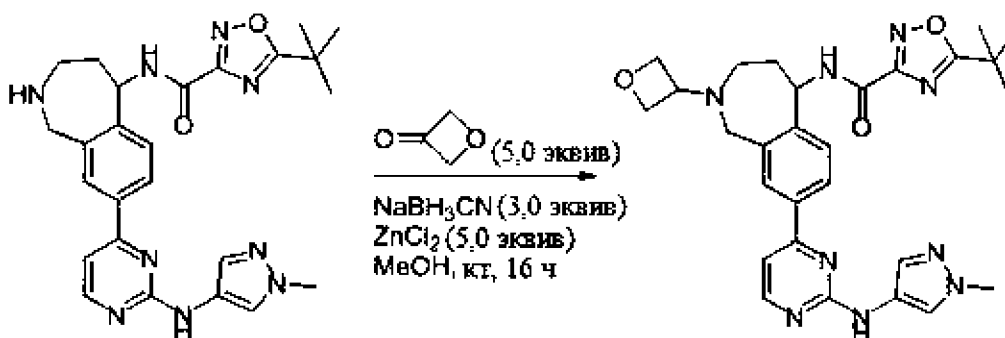
Синтез трет-бутил-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата аналогичен синтезу трет-бутил-1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[д]азепин-3(2H)-карбоксилата из Примера 1, Этапа 12. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH = 15:1) для получения трет-бутил-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (1,2 г, выход: 28 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 588,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,43-8,38 (m, 1H), 8,11-7,95 (m, 3H), 7,67-7,48 (m, 2H), 7,25-7,24 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 3H), 3,64-3,54 (m, 1H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 9H), 1,22 (s, 9H).

12. Получение 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо



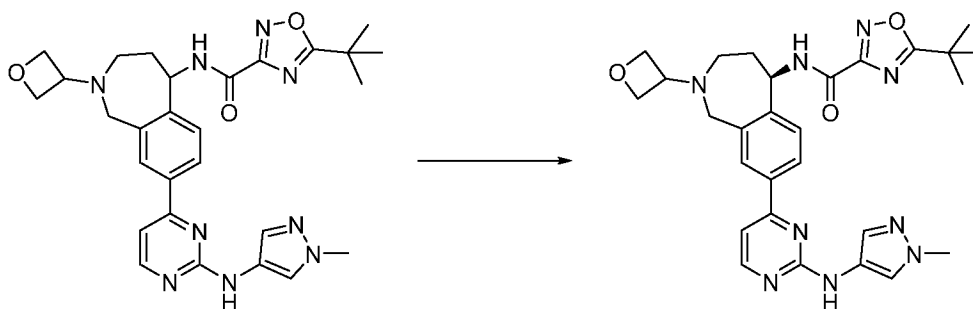
В раствор трет-бутил-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата (600 мг, 1,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляют ТФУ (5 мл); смесь перемешивают в течение 1 ч при кт. После концентрирования неочищенный продукт (440 мг, выход: 85 %) применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС (M+H)⁺: 488,3.

13. Получение 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида



В раствор 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (180 мг, 0,36 ммоль) и дигидрофуран-3(2H)-она (132 мг, 1,8 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляют NaBH_3CN (66 мг, 1,08 ммоль) и ZnCl_2 (246 мг, 1,8 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. После концентрирования и разбавления водой (30 мл) смесь экстрагируют EtOAc (80 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывают H_2O (60 мл) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4HCO_3 в качестве подвижной фазы) для получения 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (114 мг, выход: 49 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 544,3. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,30 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,92-7,85 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,50 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,67-4,55 (m, 4H), 3,84-3,70 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

14. Получение (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида

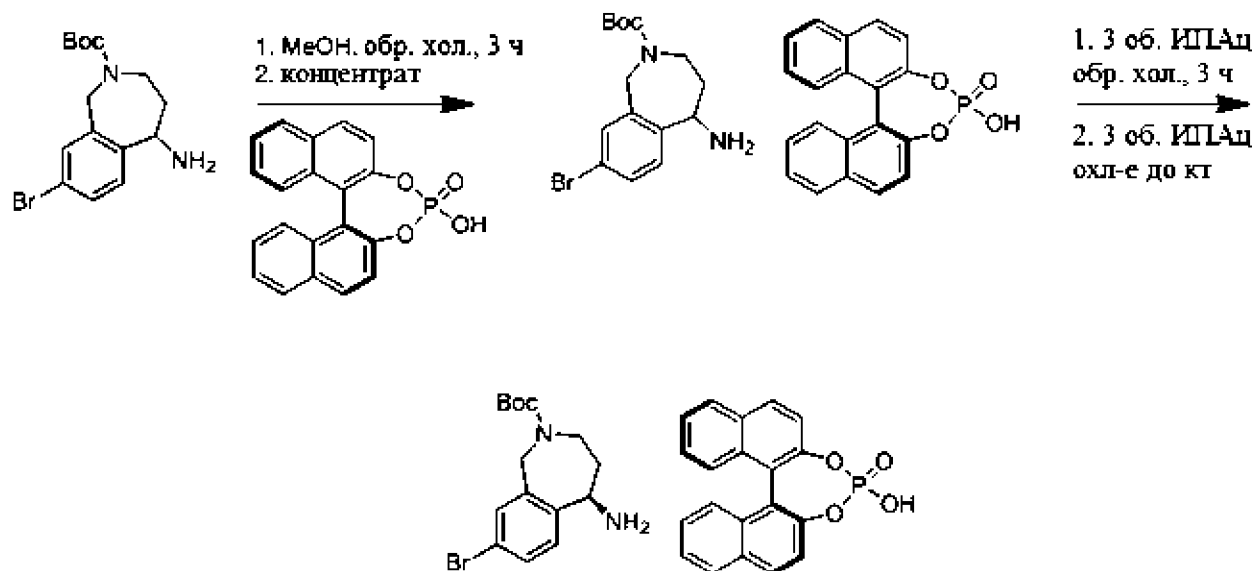


5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида подвергают разделению с помощью СФХ (OD-H (2 $\times$ 25 см), 30 % метанол/ CO_2 , 100 Бар, 60 мл/мин, 220 нм, ввод. об.: 1,5 мл, 9 мг/мл, метанол), что дает 34,8 мг пика 1 (химическая чистота 99 %, ee >99%) и 37,1 мг пика 2 (химическая чистота 99 %, ee >99%).

Пик 2 означает {(R)-8-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-пиримидин-4-ил]-2-оксетан-3-ил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-2-бензазепин-5-ил}-амид 5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоновой кислоты: ЖХМС: Rt 0,88 мин, m/z 544,00. ^1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ : 8,40 (d, $J = 5,02$ Гц, 1H), 7,87 - 8,09 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,28$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 5,27$ Гц, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,55 - 4,77 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,75 - 3,85 (m, 3H), 2,75 - 3,10 (m, 2H), 1,89 - 2,42 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

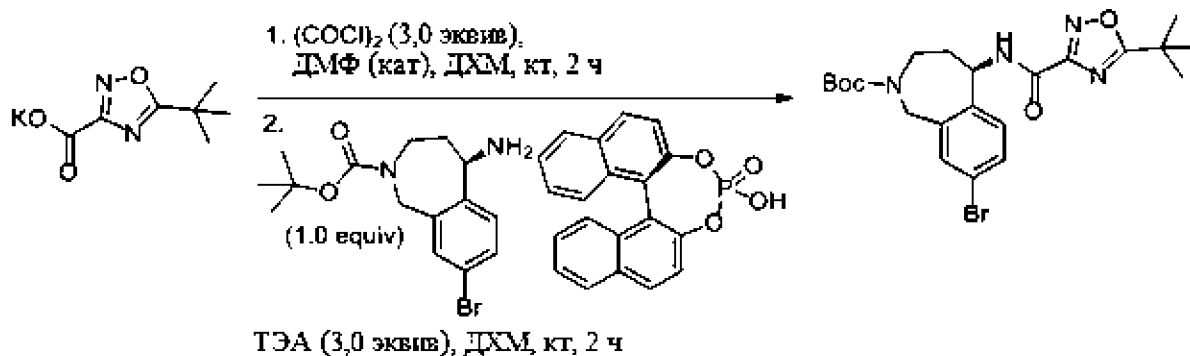
Способ 2:

1. Хиральное разделение трет-бутил-5-амино-8-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата для получения соединения трет-бутил-(R)-5-амино-8-бром-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата с (11bS)-4-гидроксидинафто[2,1-d':1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-оксидом (1:1)



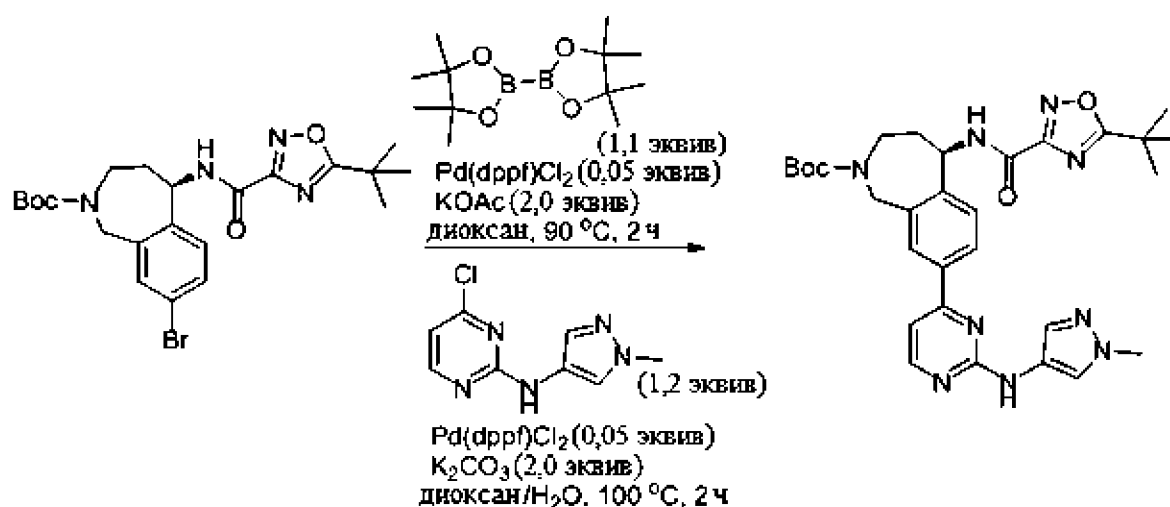
В трет-бутил-5-амино-8-бromo-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилат (800 г, 2,34 моль) добавляют MeOH (4,8 л) и (S)-(-)-1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфат (816,6 г, 2,34 моль). Смесь перемешивают при 25 °С в течение 30 мин, и образуется суспензия желтого цвета. Суспензию перемешивают с применением обратного холодильника (70 °С) для получения раствора желтого цвета. Реакционную смесь концентрируют до сухого остатка, и добавляют ИПАц (3,44 л). Реакционную смесь нагревают до 70 °С и перемешивают при этой температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют дополнительную порцию ИПАц (3,44 л). Реакционную смесь продолжают перемешивать при комнатной температуре в течение 16 ч. Суспензию фильтруют на центрифуге, и осадок промывают три раза, каждый раз 7 объемами ИПАц. Влажный осадок быстро сушат для получения соединения трет-бутил-(R)-5-амино-8-бром-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата с (11bS)-4-гидроксидинафто[2,1-d':1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-оксидом (1:1) (515 г, выход: 64 % [предполагая максимальное извлечение 50 %], 91,3 % ее) в виде твердого вещества белого цвета. Процесс повторной кристаллизации повторяют, чтобы увеличить ее до 97,2 %.

2. Получение трет-бутил-(R)-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



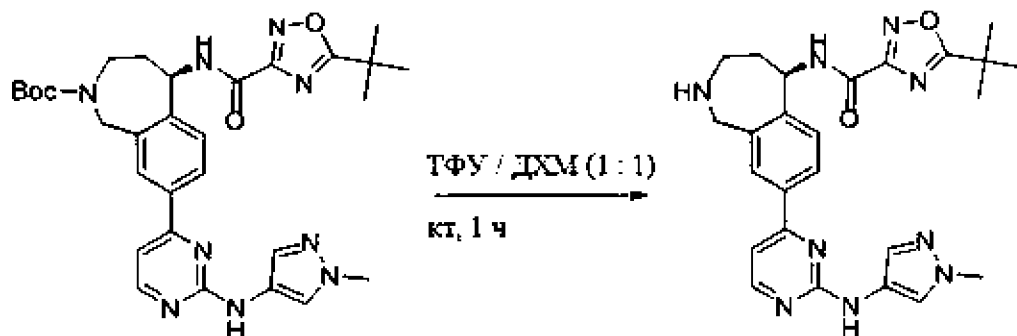
В раствор 5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата натрия (800 мг, 4,0 ммоль) и оксалилхлорида (2,0 г, 16 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют ДМФ (кат.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, и затем дважды концентрируют с CH_2Cl_2 . Остаток разбавляют CH_2Cl_2 (20 мл) и добавляют соединение трет-бутил-(R)-5-амино-8-бром-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата с (11bR)-4-гидроксинафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-оксидом (1:1) (2,0 г, 3,0 ммоль) и триэтиламин (900 мг, 9,0 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc = 2:1) для получения трет-бутил-(R)-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (1,2 г, выход: 80 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 515,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,48-7,36 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 5,61-5,50 (m, 1H), 4,70-4,51 (m, 1H), 4,38-4,29 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,40-1,37 (m, 9H).

3. Синтез трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



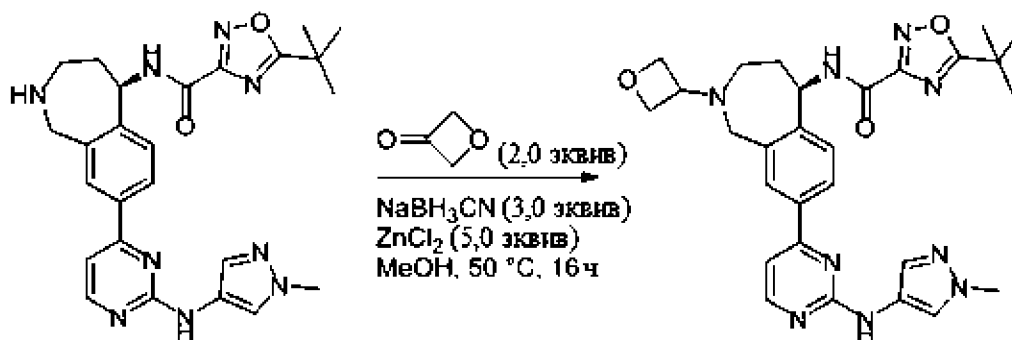
Синтез трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата аналогичен синтезу трет-бутил-1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата из Примера 1, Этапа 12. Неочищенный материал очищают с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc: MeOH = 15:1) для получения трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (1,5 г, выход: 43 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 588,3.

4. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо



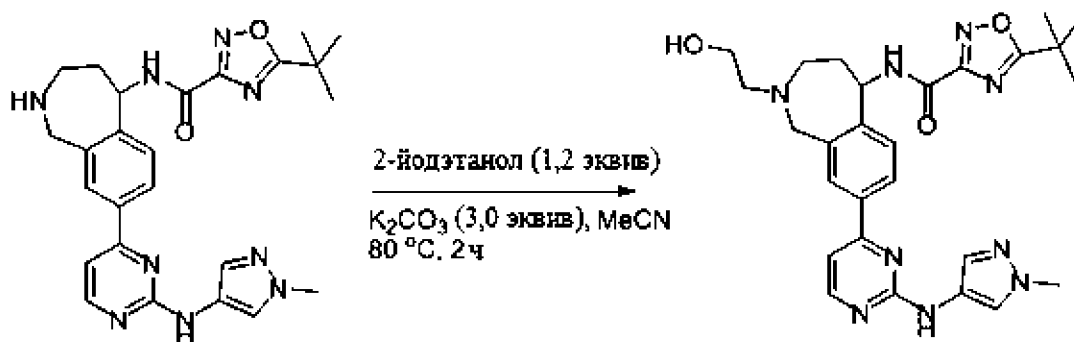
В раствор трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (1,4 г, 2,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют ТФУ (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют и неочищенный продукт (1,0 г, выход: 81 %) применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 488,3.

5. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (I-RP33)



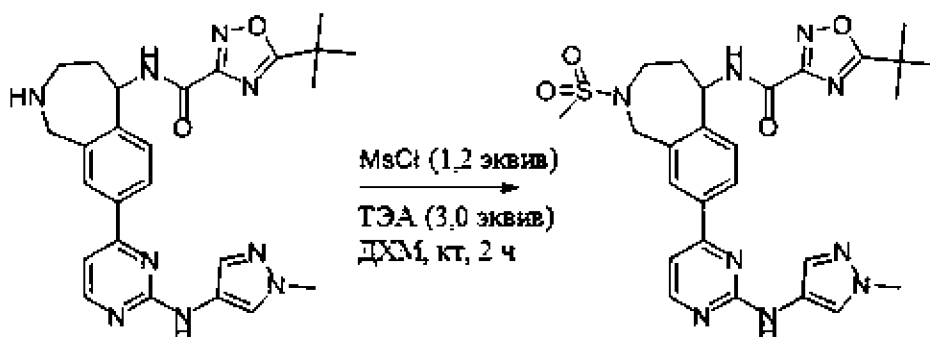
Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид, описанному выше в способе 1, этапе 13. Неочищенный материал очищают с помощью хроматографии на силикагеле ($\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 20:1$) для получения (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид в виде твердого вещества желтого цвета (746 мг, выход: 67 %). ИЭР-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 544,3. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,42 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,61 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,78-4,67 (m, 4H), 3,96-3,82 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

Пример 3. 5-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (соединение 3)



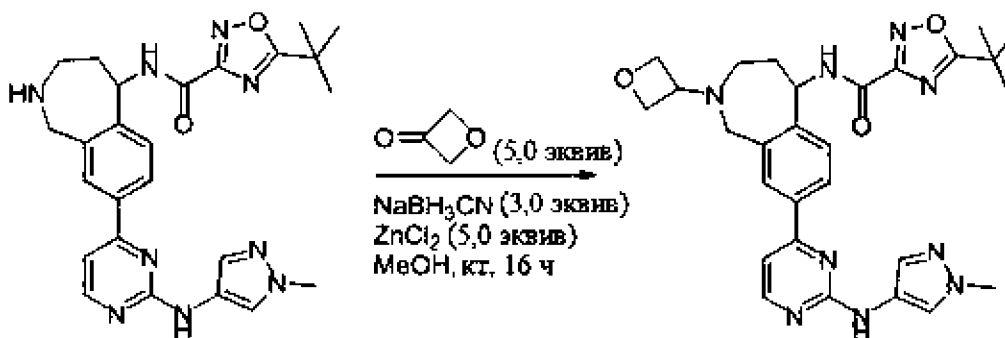
В раствор 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (200 мг, 0,41 ммоль) в CH_3CN (20 мл) добавляют 2-йодэтанол (141 мг, 0,82 ммоль) и K_2CO_3 (170 мг, 1,23 ммоль). Смесь перемешивают при 80 °С в течение 2 ч. Смесь разбавляют EtOAc (100 мл), промывают водой (60 мл) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05 % NH_4HCO_3 в качестве подвижной фазы) для получения 5-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (90 мг, выход: 32 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 532,3. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,43 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 5,60 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,22-4,10 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,31-2,27 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).

Пример 4. 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (соединение 4)



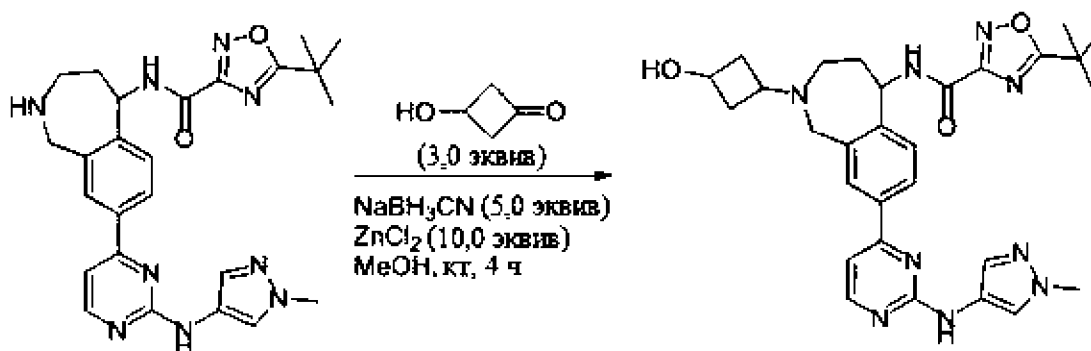
Синтез 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида в Примере 15. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05 % NH_4HCO_3 в качестве подвижной фазы) для получения 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (98 мг, выход: 60 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 566,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,45 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,72 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,66-3,63 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,39-2,21 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Пример 5. 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (соединение 5)



В раствор 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (180 мг, 0,36 ммоль) и дигидрофуран-3(2H)-она (132 мг, 1,8 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляют NaBH_3CN (66 мг, 1,08 ммоль) и ZnCl_2 (246 мг, 1,8 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. После концентрирования и разбавления водой (30 мл) смесь экстрагируют EtOAc (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывают H_2O (60 мл) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05 % NH_4HCO_3 в качестве подвижной фазы) для получения 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (114 мг, выход: 49 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 544,3. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,30 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,92-7,85 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,50 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,67-4,55 (m, 4H), 3,84-3,70 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

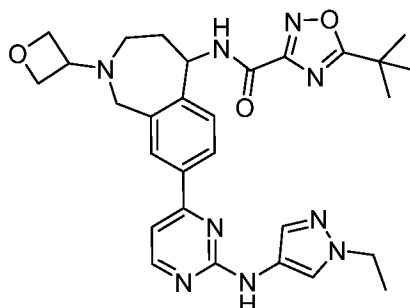
Пример 6. 5-(трет-бутил)-N-(2-(3-гидроксициклобутил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (соединение 6)



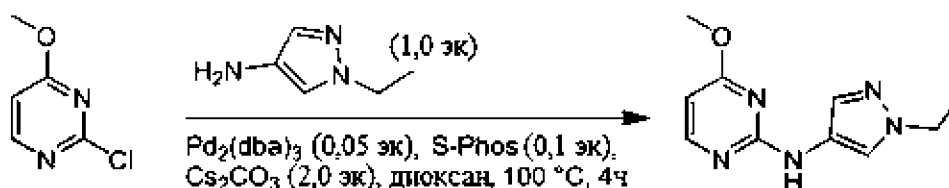
Синтез 5-(трет-бутил)-N-(2-(3-гидроксициклобутил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в Примере 5. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле ($\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 10:1$) для получения 5-(трет-бутил)-N-(2-(3-гидроксициклобутил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (102 мг, выход: 53 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 557,7. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,29 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,87 (s, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,45 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,86-3,78 (m, 3H), 3,75 (s, 3H),

3,09-3,06 (m, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Пример 7. 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (соединение 7)

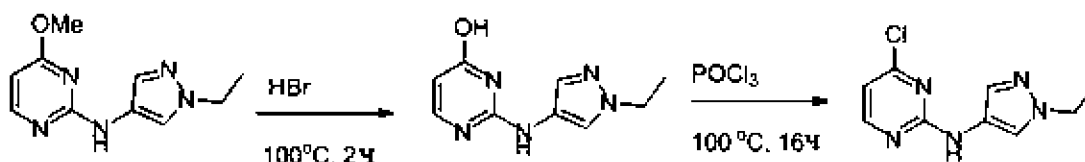


1. Синтез 4-метокси-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина



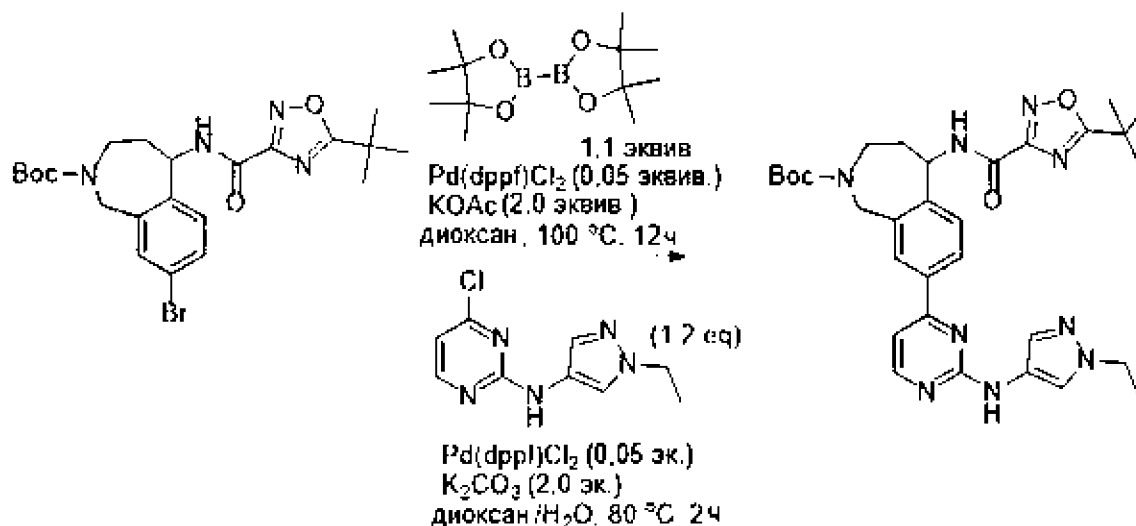
Синтез 4-метокси-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина аналогичен синтезу 4-метокси-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина в Примере 1, Этапе 10. Неочищенный материал очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 1:1) для получения 4-метокси-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (420 мг, выход: 43 %) в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета. ИЭР-МС (M+H)⁺: 220,1.

2. Синтез 4-хлор-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина



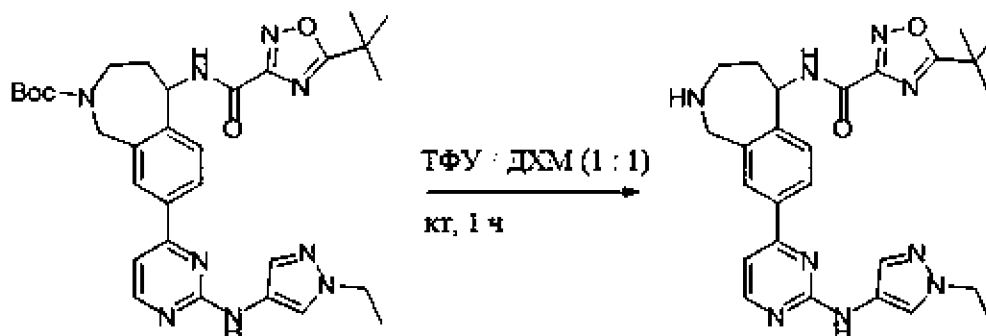
В 4-метокси-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (420 мг, 1,9 ммоль) добавляют HBr (5 мл, 48%-ный водный). Реакционную смесь нагревают до 100 °C и перемешивают при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют, и затем добавляют POCl₃ (5 мл). Реакционную смесь нагревают до 100 °C и перемешивают при этой температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду, охлажденную до температуры заморозания. pH раствора доводят до pH = 8 с помощью водного NaOH (5 M). Основную водную фазу экстрагируют EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом (100 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Неочищенный материал очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 1:1) для получения 4-хлор-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина в виде твердого вещества белого цвета (220 мг, выход: 51 %) ИЭР-МС (M+H)⁺: 224,1.

3. Синтез трет-бутил-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



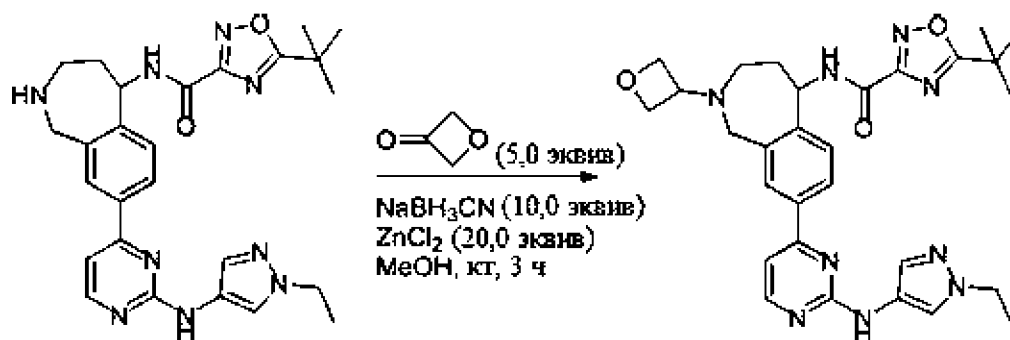
В смесь трет-бутил-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[d]азепин-2-карбоксилата (560 мг, 1,13 ммоль) и PinB-BPin (288 мг, 1,10 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (11 мл) в атмосфере N_2 быстро добавляют KOAc (332 мг, 3,39 ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (89 мг, 0,11 ммоль). Смесь перемешивают при 100 °C в атмосфере N_2 в течение 12 ч. После охлаждения добавляют 4-хлор-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (301 мг, 1,35 ммоль), K_2CO_3 (312 мг, 2,26 ммоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (89 мг, 0,11 ммоль) и H_2O (2,5 мл). Смесь перемешивают в атмосфере N_2 при 80 °C в течение 2 ч. После охлаждения смесь концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 3:1) для получения трет-бутил-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[c]азепин-2-карбоксилата (200 мг, выход: 29 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 602,2.

4. Получение 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



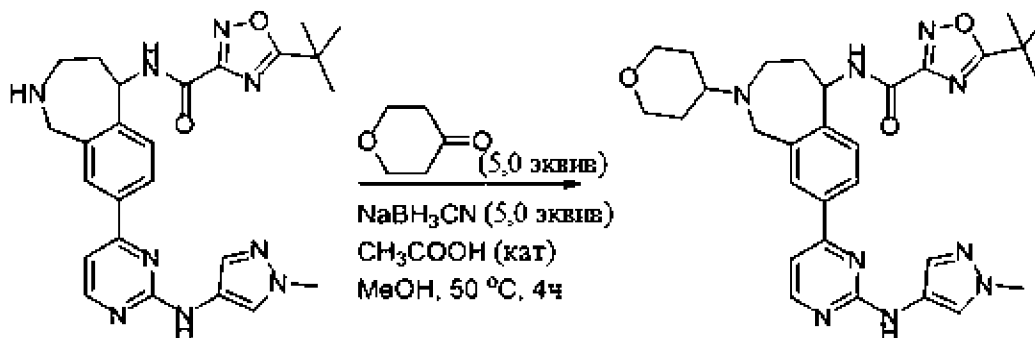
В раствор трет-бутил-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[c]азепин-2-карбоксилата (200 мг, 0,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляют ТФУ (5 мл); смесь перемешивают в течении 1 ч при кт. После концентрирования неочищенный продукт (166 мг, выход: 100 %) применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 502,7.

5. Синтез 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (I-RP1)



В раствор 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (166 мг, 0,33 ммоль) и дигидрофуран-3(2H)-она (119 мг, 1,65 ммоль) в MeOH (18 мл) добавляют NaBH₃CN (21 мг, 0,33 ммоль) и ZnCl₂ (90 мг, 0,66 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. После концентрирования и разбавления водой (30 мл) смесь экстрагируют EtOAc (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывают H₂O (60 мл) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ТСХ (CH₂Cl₂: MeOH = 20:1) для получения 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (60 мг, выход: 32 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 557,7. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,04 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,71 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,82-4,66 (m, 4H), 4,17 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,91-3,72 (m, 3H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,51 (t, J = 7,6 Гц, 3H), 1,45 (s, 9H).

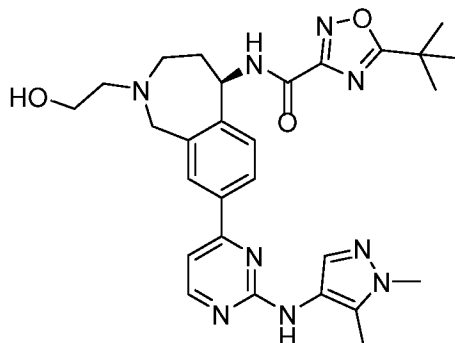
Пример 8. 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (соединение 8)



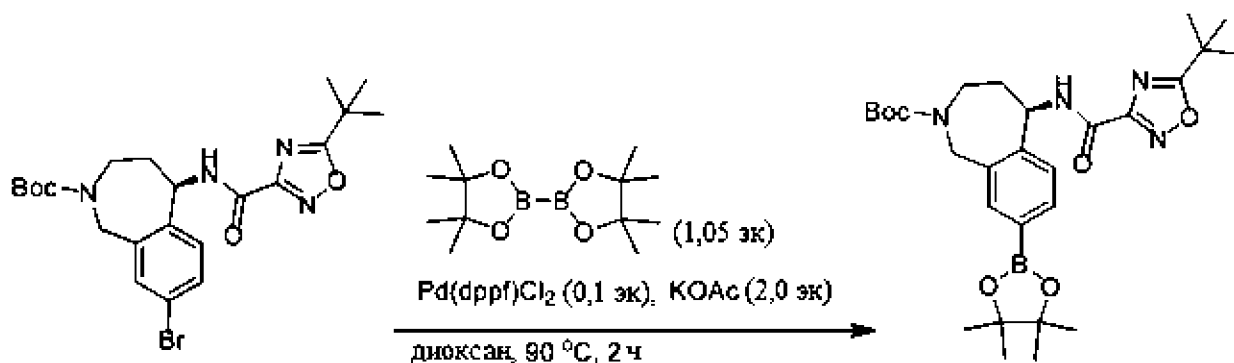
Синтез 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида в Примере 12, Этапе 4. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05 % NH₄HCO₃ в качестве подвижной фазы) для получения 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (20 мг, выход: 14 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 572,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,30 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,48 (d, J

= 9,2 Гц, 1H), 4,19-3,88 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,16-3,03 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Пример 9. (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (соединение 9)

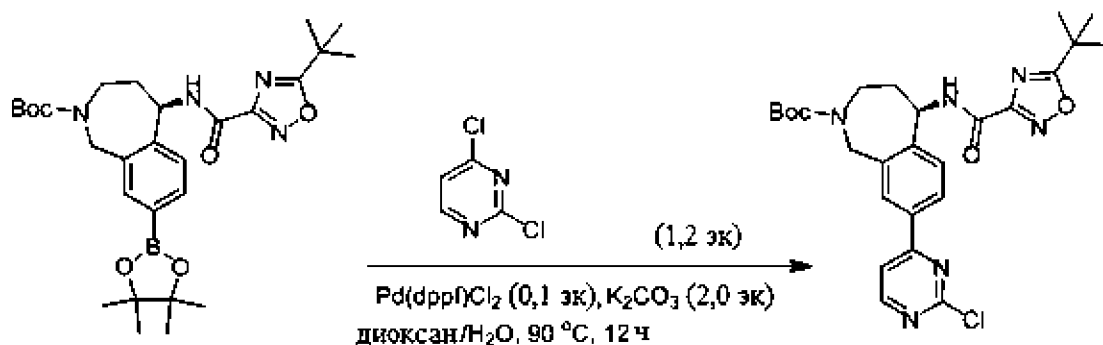


1. Синтез трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



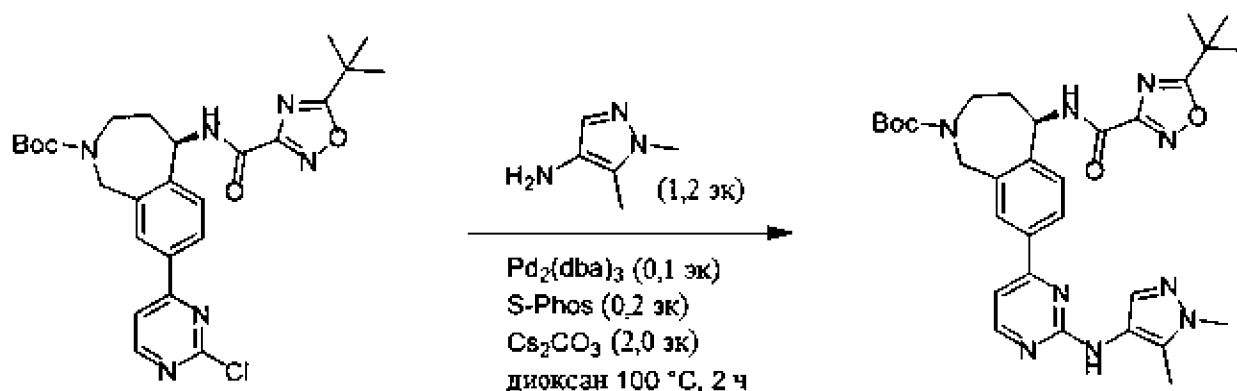
Смесь трет-бутил-(R)-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (1,2 мг, 2,43 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (650 мг, 2,56 ммоль), KOAc (477 мг, 4,86 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂.DCM (196 мг, 0,24 ммоль) в 30 мл 1,4-диоксана перемешивают в атмосфере азота при 90 °С в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют EtOAc (200 мл), промывают водой (50 мл х 2), сушат с Na₂SO₄ и концентрируют для получения трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата, который применяется на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС (M+H)⁺: 541,3.

2. Синтез трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



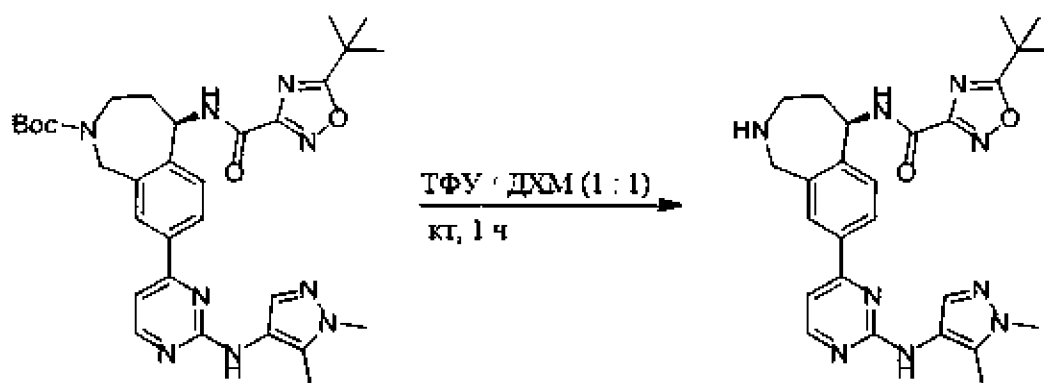
Смесь трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (1,31 г, 2,43 ммоль), 2,4-дихлорпиримидина (344 мг, 2,31 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (196 мг, 0,24 ммоль) и K_2CO_3 (672 мг, 4,86 ммоль) в 20 мл диоксана/ H_2O (4:1) перемешивают в атмосфере N_2 при 90 °C в течение 12 ч. После удаления растворителя остаток очищают хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1) для получения трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (900 мг, выход: 70 % за два этапа). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 527,2.

3. Синтез трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



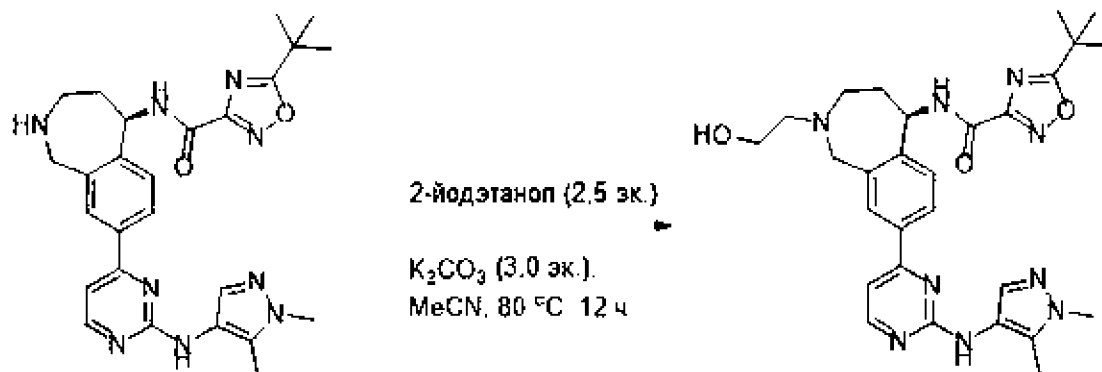
Смесь трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (900 мг, 1,71 ммоль), 1,5-диметил-1H-пиразол-4-амин (228 мг, 2,05 ммоль), Cs_2CO_3 (1,11 г, 3,42 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (157 мг, 0,17 ммоль) и S-Phos (140 мг, 0,34 ммоль) в 15 мл 1,4-диоксана перемешивают в атмосфере азота при 100 °C в течение 2 ч. Смесь разбавляют EtOAc (200 мл) и промывают водой (60 мл x 2). Органическую фазу сушат с Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (ДХМ/ MeOH = 20:1) для получения трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (110 мг, выход: 11 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 602,3. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,39-8,38 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,05 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 6,48-6,41 (m, 1H), 5,69-5,59 (m, 1H), 4,81-4,66 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,61-3,52 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,16 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,34-1,30 (m, 9H).

4. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



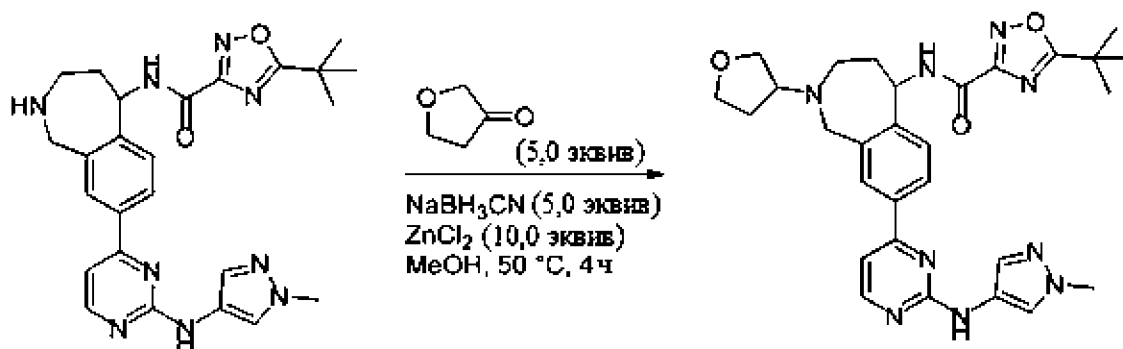
Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в Примере 2. Неочищенный материал применяют дальше без дополнительной очистки. ИЭР-МС (M+H)⁺: 502,2.

5. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида



Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в Примере 3. Неочищенный материал очищают хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂: MeOH = 10:1) для получения (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (43 мг, выход: 42 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 546,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,32 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,00-7,98 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,58-5,56 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,67-2,65 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

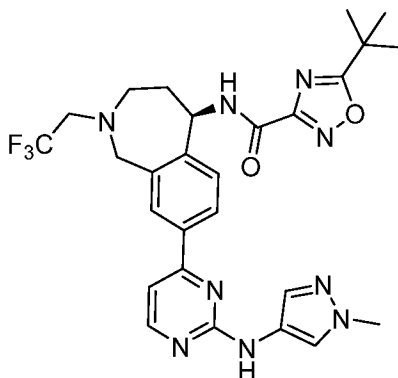
Пример 10. 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (соединение 10)



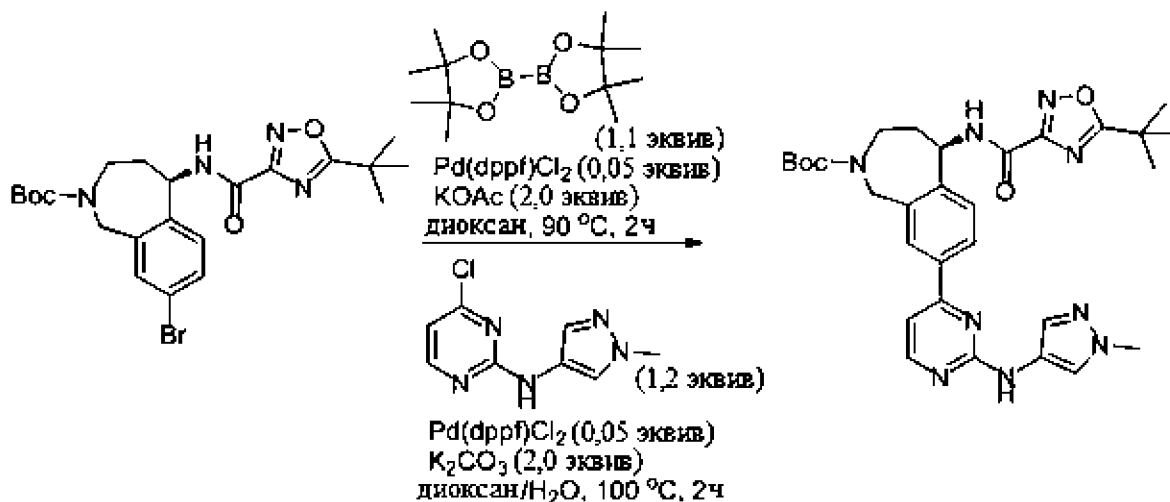
Синтез 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида аналогичен описанному в Примере 7, Этапе 3. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05 % NH₄HCO₃ в качестве подвижной фазы) для получения 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-

5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (97 мг, выход: 57 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 558,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,43 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,04-7,99 (m, 3H), 7,64-7,63 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,61 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,10-3,91 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,36-3,10 (m, 3H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Пример 11. (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (соединение 11)

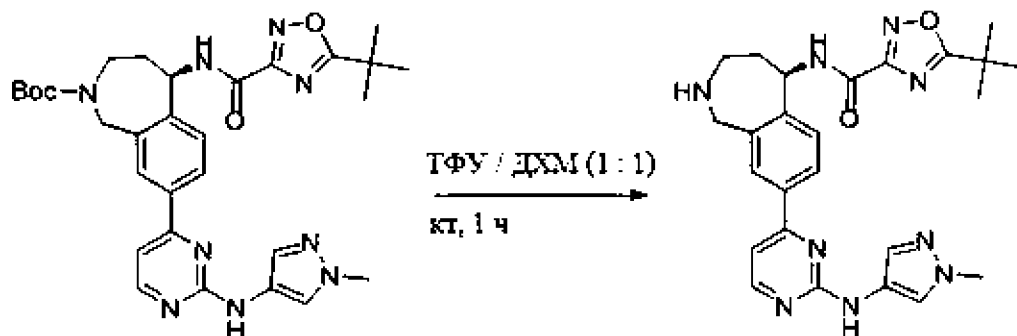


1. Синтез трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



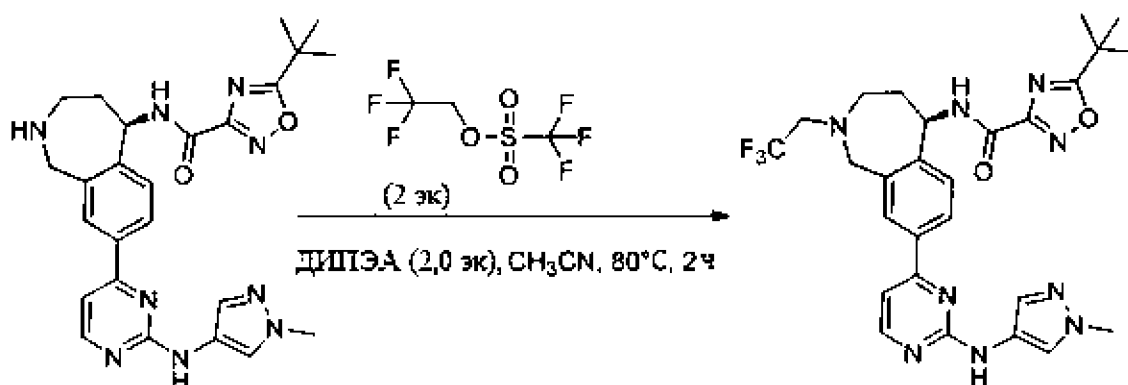
Синтез трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата аналогичен синтезу трет-бутил-1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[д]азепине-3(2H)-карбоксилата в Примере 1, Этапе 12. Неочищенный материал очищают с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc:MeOH = 15:1) для получения трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (1,5 г, выход: 43 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 588,3.

2. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида



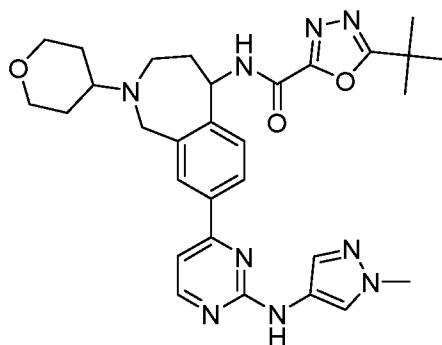
В раствор трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (1,4 г, 2,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляют ТФУ (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют, и неочищенный продукт (1,0 г, выход: 81 %) применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 488,3.

3. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

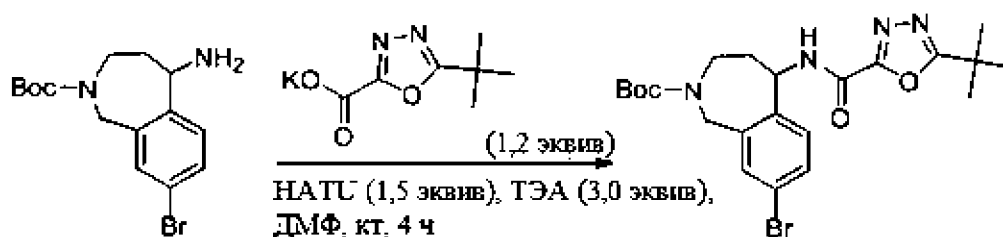


В раствор (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (75 мг, 0,15 ммоль) в CH_3CN (5 мл) добавляют 2,2,2-(трифторэтил)трифторметансульфонат (60 мг, 0,3 ммоль) и ДИПЭА (34 мг, 0,3 ммоль). Смесь перемешивают при 80 °C в течение 2 ч в микроволновом режиме. Смесь концентрируют и очищают препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 10:1) для получения (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид в виде твердого вещества желтого цвета (45 мг, выход: 58 %). ИЭР-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 570,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,30 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,92-7,86 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,48-5,50 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Пример 12. 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (соединение 12)

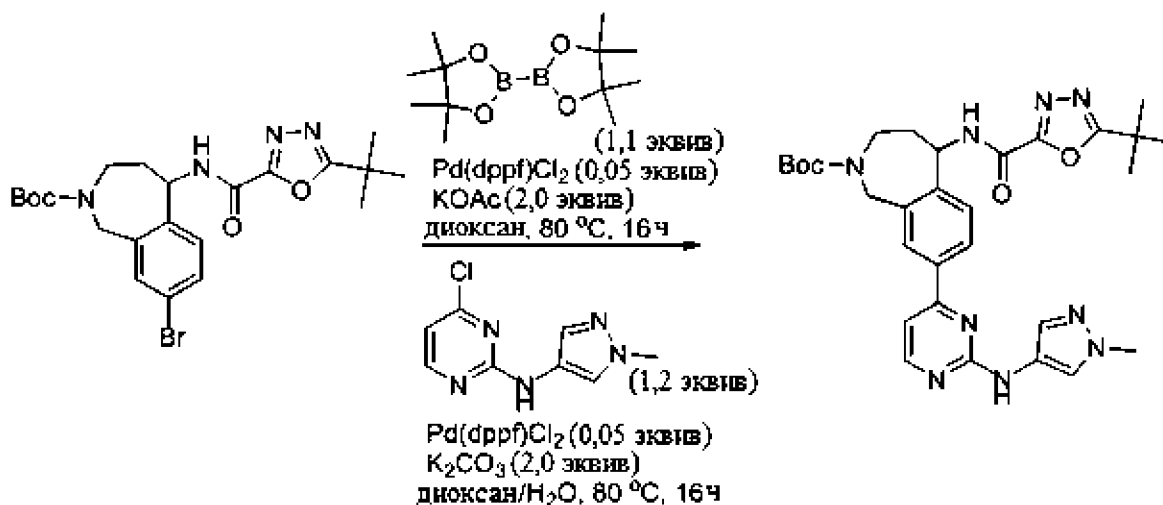


1. Получение трет-бутил-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата



В раствор 5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата калия (1,4 г, 6,7 ммоль) и HATU (3,2 г, 8,4 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют триэтиламин (1,69 г, 16,8 ммоль) и трет-бутил-5-амино-8-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилат (1,9 г, 5,6 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. После разбавления водой (80 мл) смесь экстрагируют EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывают рассолом (80 мл), сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/MeOH = 2:1) для получения трет-бутил-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (1,8 г, выход: 62 %). ИЭР-МС (М+Н-56)⁺: 437,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 7,51-7,43 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 5,52-5,45 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,65-3,43 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,43-1,42 (m, 9H).

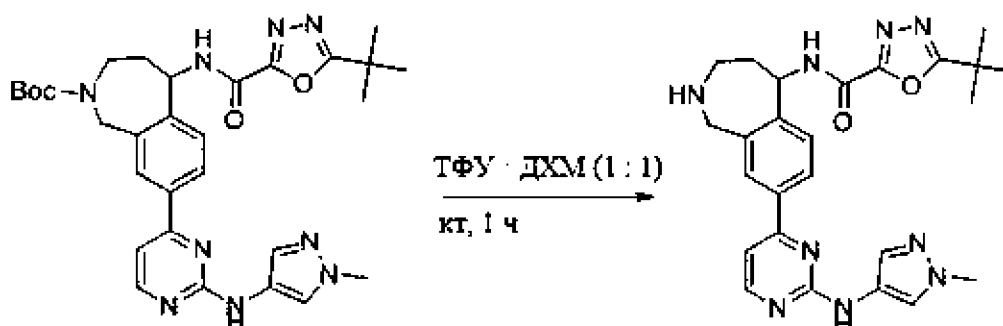
2. Получение трет-бутил-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата



Смесь трет-бутил-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата (1,6 г, 3,2 ммоль), PinB-BPin (802 мг, 3,84 ммоль), KOAc (640 мг, 6,4 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (130 мг, 0,16 ммоль) в 20 мл сухого 1,4-диоксана перемешивают в атмосфере

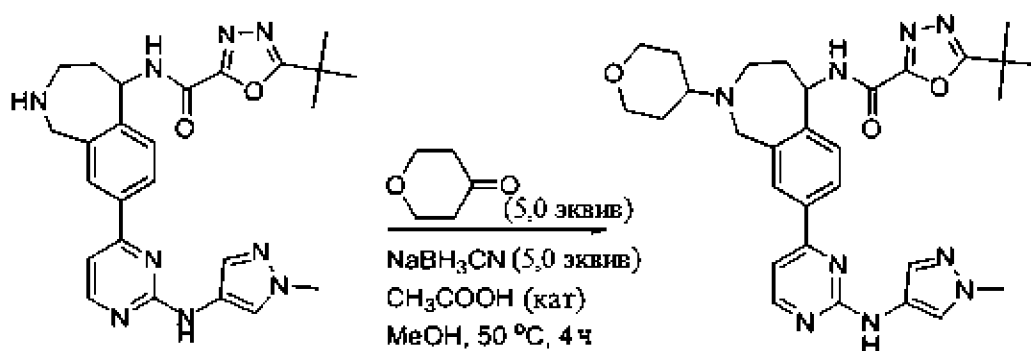
азота при 80 °С в течение 16 ч. После охлаждения смеси до кт добавляют 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (802 мг, 3,84 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (130 мг, 0,16 ммоль), K₂CO₃ (1,3 г, 9,6 ммоль) и H₂O (5 мл), и полученную смесь перемешивают при 80 °С в течение еще 16 ч. Смесь разбавляют EtOAc (200 мл), промывают водой (80 мл x 2), сушат с Na₂SO₄ и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH = 20:1) для получения трет-бутил-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (1,4 г, выход: 86 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 588,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,42-8,38 (m, 1H), 8,11-7,95 (m, 3H), 7,66-7,50 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 5,64-5,62 (m, 1H), 4,85-4,47 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 2,12-2,10 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,43-1,34 (m, 9H).

3. Получение 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид



В раствор трет-бутил-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата (600 мг, 1,02 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляют ТФУ (5 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток сушат в вакууме для получения указанного в заголовке продукта (460 мг, выход: 80 %) применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС (M+H)⁺: 488,3.

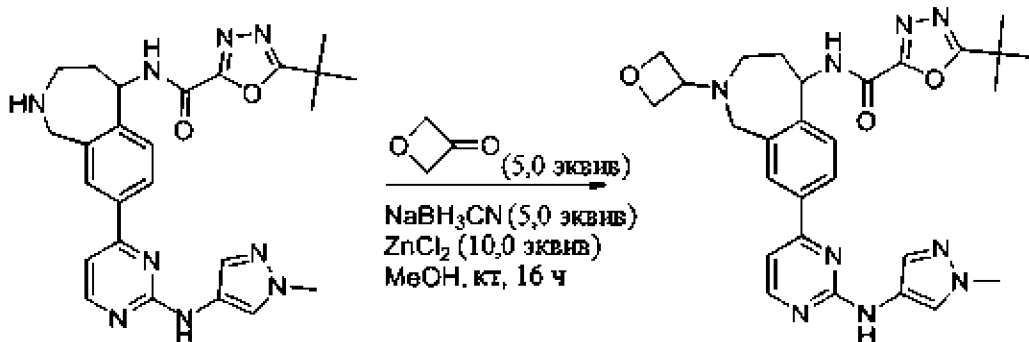
4. Синтез 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид



В раствор 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (170 мг, 0,35 ммоль) и дигидропиран-4-она (175 мг, 1,75 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют NaBH₃CN (112 мг, 1,75 ммоль) и CH₃COOH (кат.). Смесь перемешивают при 50 °С в течение 4 ч. После охлаждения до кт смесь доводят до pH = 8 с помощью концентрированного NH₄OH. После концентрирования неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05 % NH₄HCO₃ в качестве подвижной фазы) для получения 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-

бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (24 мг, выход: 9 %). ИЭР-МС (М+Н)⁺: 572,3. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,29 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,91-7,85 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,08-3,86 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 3H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 3H), 1,63-1,49 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

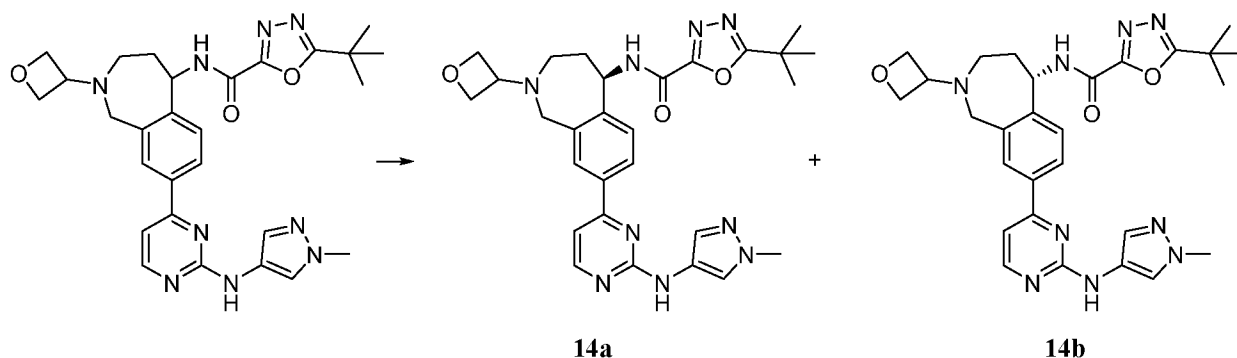
Пример 13. 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (соединение 13)



Синтез 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в Примере 8. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05 % NH₄HCO₃ в качестве подвижной фазы) для получения 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (59 мг, выход: 33 %). ИЭР-МС (М+Н)⁺: 544,2. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,29 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,46 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,65-5,55 (m, 4H), 3,83-3,67 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,13-2,10 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Пример 14. (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (соединение 14a) и (S)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (соединение 14b)

Способ 1:



{8-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-2-оксетан-3-ил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-2-бензазепин-5-ил}амид 5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2- карбоновой кислоты подвергают разделению с помощью СФХ (OD-H (2 x 25 см), 30 % метанол (0,1 % ДЭА)/CO₂, 100 Бар, 65 мл/мин, 220 нм, ввод. об.: 0,5

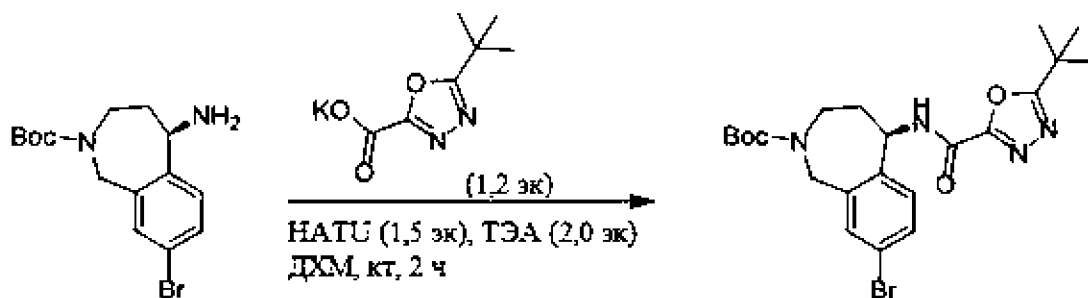
мл, 4 мг/мл, метанол), что дает 93 мг пика 1 (химическая чистота 99 %, ес >99%) и 97 мг пика 2 (химическая чистота 99 %, ес >99%).

Пик 1 означает {(R)-8-[2-(1-метил-1Н-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-2-оксетан-3-ил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-2-бензазепин-5-ил}-амид 5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоновой кислоты: ЖХМС: Rt 0,84 min, m/z 544,2. ¹Н-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) 8,41 (br. s., 1H), 7,84 - 8,14 (m, 3H), 7,63 (br. s., 1H), 7,47 (t, J = 7,56 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 10,04 Гц, 1H), 5,57 (d, J = 9,29 Гц, 1H), 4,61 - 4,80 (m, 4H), 3,66 - 4,07 (m, 6H), 3,05 (br. s., 1H), 2,88 (d, J = 9,04 Гц, 1H), 2,23 (br. s., 1H), 2,05 (br. s., 1H), 1,50 (d, J = 2,89 Гц, 9H).

Пик 2 означает {(S)-8-[2-(1-метил-1Н-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-2-оксетан-3-ил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-2-бензазепин-5-ил}-амид 5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоновой кислоты: ЖХМС: Rt 0,84 min, m/z 544,2. ¹Н-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) 8,42 (d, J = 5,02 Гц, 1H), 7,86 - 8,14 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,09 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 5,27 Гц, 1H), 5,58 (d, J = 9,73 Гц, 1H), 4,59 - 4,81 (m, 4H), 3,73 - 4,05 (m, 6H), 3,05 (br. s., 1H), 2,89 (br. s., 1H), 2,23 (br. s., 1H), 2,06 (d, J = 5,52 Гц, 1H), 1,50 (s, 9H).

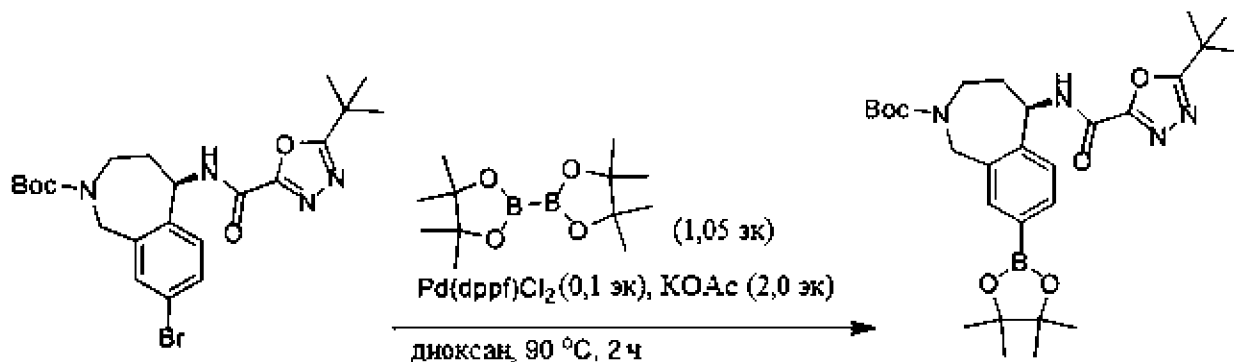
Способ 2:

1. Синтез трет-бутил-(R)-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



В раствор (R)-5-амино-8-бром-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (3,1 г, 4,5 ммоль) и триэтиламина (910 мг, 9,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют HATU (2,6 г, 6,8 ммоль) и 5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат калия (1,12 г, 5,4 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Затем добавляют воду (100 мл) и смесь экстрагируют ДХМ (2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ЕtОAc = 4:1) для получения (R)-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета (1,8 г, выход: 82 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 493,1.

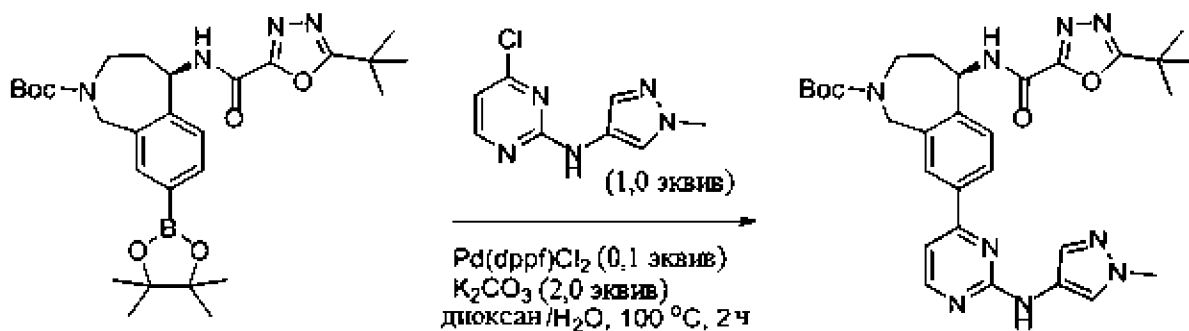
2. Синтез трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



Смесь трет-бутил-(R)-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (1,8 г, 3,65 ммоль), бис(пиноколато)дибора (975 мг, 3,84

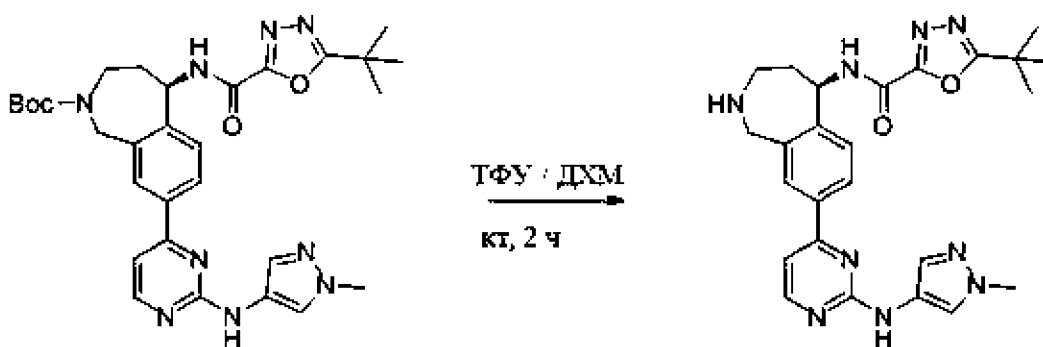
ммоль), KOAc (715 мг, 7,30 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂.DCM (293 мг, 0,36 ммоль) в 30 мл 1,4-диоксана перемешивают в атмосфере азота при 90 °С в течение 2 ч. После охлаждения смесь разбавляют EtOAc (200 мл), промывают водой (2 x 50 мл), сушат с Na₂SO₄ и концентрируют. Неочищенный продукт трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилат применяют на следующем этапе без очистки. ИЭР-МС (М+Н)⁺: 541,3.

3. Синтез трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



Смесь трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (4,85 г, 8,98 ммоль), 4-хлор-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (1,88 г, 8,98 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (734 мг, 0,9 ммоль) и K₂CO₃ (2,48 г, 18 ммоль) в диоксане/Н₂О (4:1, 20 мл) дегазируют и перемешивают в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 2 ч. После концентрирования реакционной смеси остаток очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc: ПЭ = 2:1) для получения трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (3,4 г, выход: 51 %). ИЭР-МС (М+Н)⁺: 588,3.

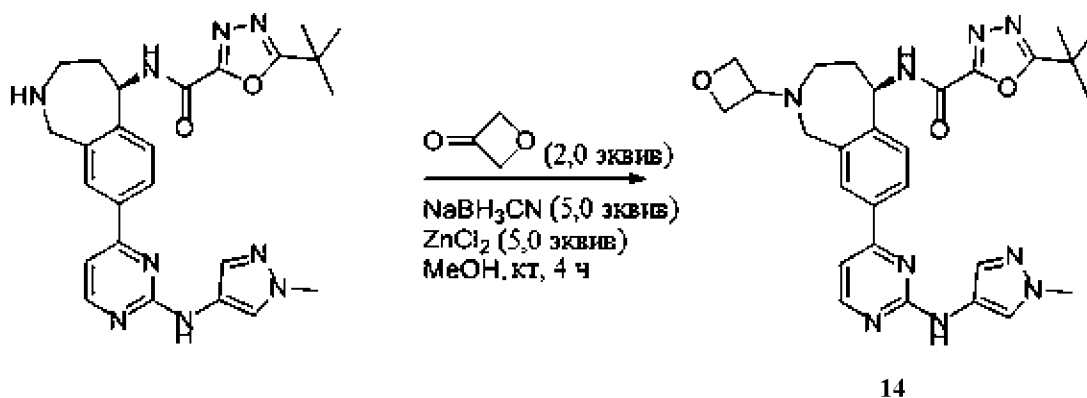
4. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид



В раствор трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (3,4 г, 5,79 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют ТФУ (4 мл). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования реакционной смеси остаток растворяют в MeOH (10 мл) и доводят до pH = 8 с помощью водного аммиака. Затем добавляют воду (20 мл), и смесь экстрагируют растворами ДХМ/MeOH (20:1, 30 мл x 3). Органическую фазу сушат и концентрируют для получения (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-

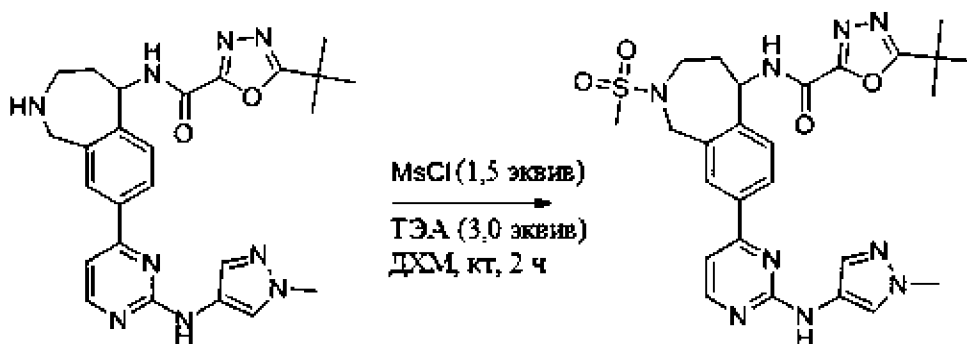
бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (2,47 г, выход: 88 %), который применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС (М+Н)⁺: 488,2.

5. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (I-RP38)



В раствор (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (1,5 г, 3,08 ммоль) и оксетан-3-она (1,1 г, 15,4 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют NaBH₃CN (970 мг, 15,4 ммоль) и ZnCl₂ (4,2 г, 30,8 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. После разбавления H₂O (20 мл) смесь экстрагируют растворами ДХМ/MeOH (20:1, 20 мл x 3). Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ДХМ: MeOH = от 50:1 до 20:1) для получения (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (1,1 г, выход: 58 %). ИЭР-МС (М+Н)⁺: 544,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,32 (br, 1H), 7,86-7,78 (m, 3H), 7,53-7,26 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,62 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,75-4,67 (m, 4H), 3,94-3,85 (m, 6H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

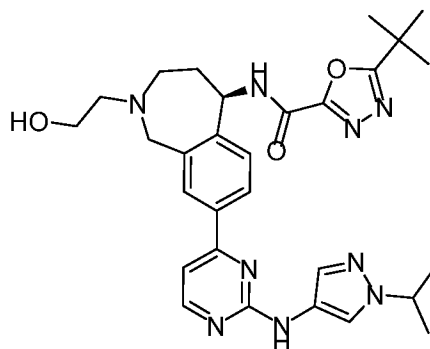
Пример 15. 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (соединение 15)



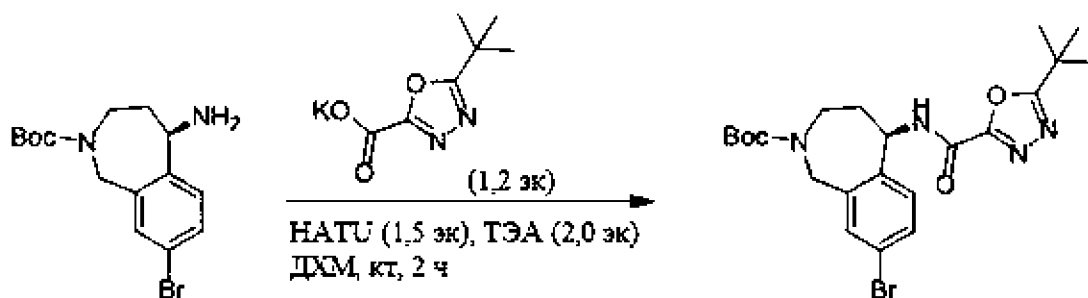
В раствор 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (100 мг, 0,20 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляют MsCl (34 мг, 0,3 ммоль) и триэтиламин (61 мг, 0,60 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Смесь разбавляют CH₂Cl₂ (100 мл), промывают рассолом (60 мл) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05 % NH₄HCO₃ в качестве подвижной фазы) для получения 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(метилсульфонил)-

2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид в виде твердого вещества желтого цвета (130 мг, выход: 87 %). ИЭР-МС (М+Н)⁺: 566,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆)δ: 10,01 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,99 (br, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61-3,58 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Пример 16. (R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (соединение 16)

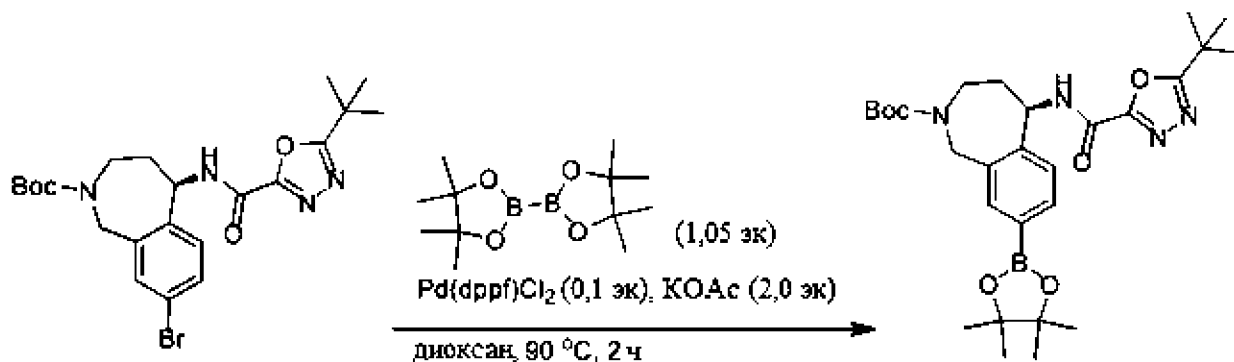


1. Синтез трет-бутил-(R)-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



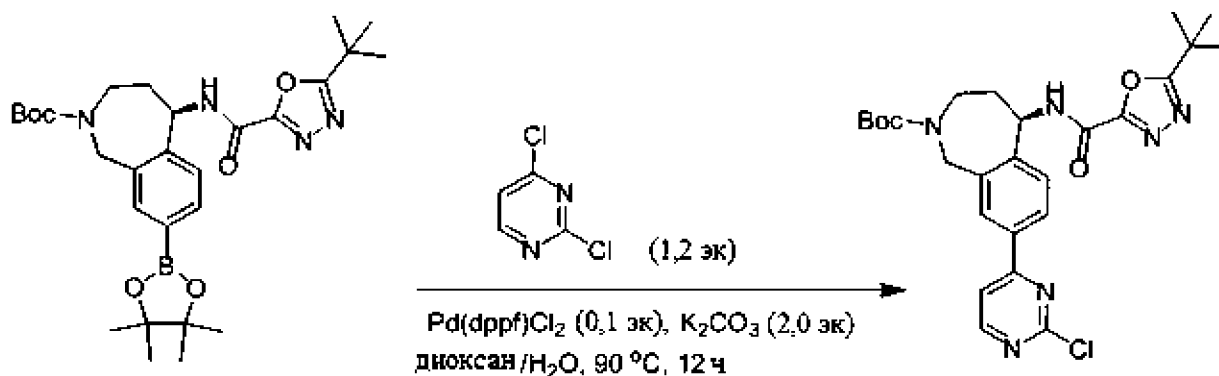
В раствор трет-бутил-(R)-5-амино-8-бром-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (3,1 г, 4,5 ммоль) и триэтиламина (910 мг, 9,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют HATU (2,6 г, 6,8 ммоль) и 5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат калия (1,12 г, 5,4 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Затем добавляют воду (100 мл) и смесь экстрагируют ДХМ (2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 4:1) для получения (R)-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета (1,8 г, выход: 82 %). ИЭР-МС (М+Н)⁺: 493,1.

2. Синтез трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



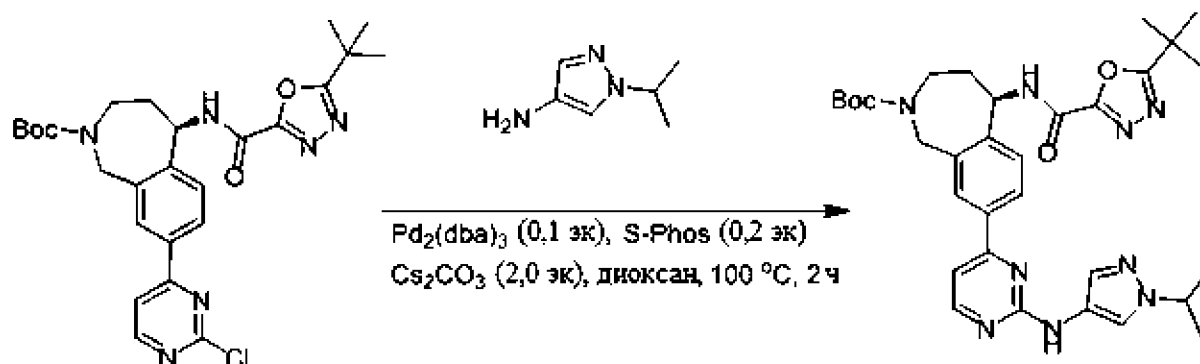
Смесь трет-бутил-(R)-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (1,8 г, 3,65 ммоль), бис(пинокolato)диборона (975 мг, 3,84 ммоль), KOAc (715 мг, 7,30 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂.DCM (293 мг, 0,36 ммоль) в 30 мл 1,4-диоксана перемешивают в атмосфере азота при 90 °С в течение 2 ч. После охлаждения до кт смесь разбавляют EtOAc (200 мл), промывают водой (2 x 50 мл), сушат с Na₂SO₄ и концентрируют. Неочищенный продукт трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилат применяют на следующем этапе без очистки. ИЭР-МС (M+H)⁺: 541,3.

3. Синтез трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



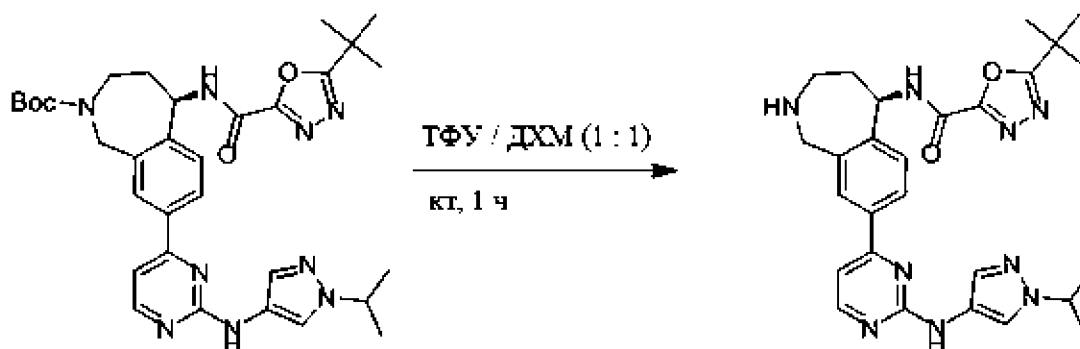
Смесь трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-дилксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата, 2,4-дихлорпиримидина (648 мг, 4,38 ммоль), K₂CO₃ (1,0 г, 7,30 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂.DCM (293 мг, 0,36 ммоль) в 30 мл 1,4-диоксана и 6 мл воды перемешивают в атмосфере азота при 90 °С в течение 12 ч. Смесь разбавляют EtOAc (200 мл) и промывают водой (2 x 60 мл). Органическую фазу сушат с Na₂SO₄ и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH = 20:1) для получения трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (1,3 г, выход: 67 % для двух этапов). ИЭР-МС (M+H)⁺: 527,2.

4. Синтез трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(2-((1-изопропил-1Н-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



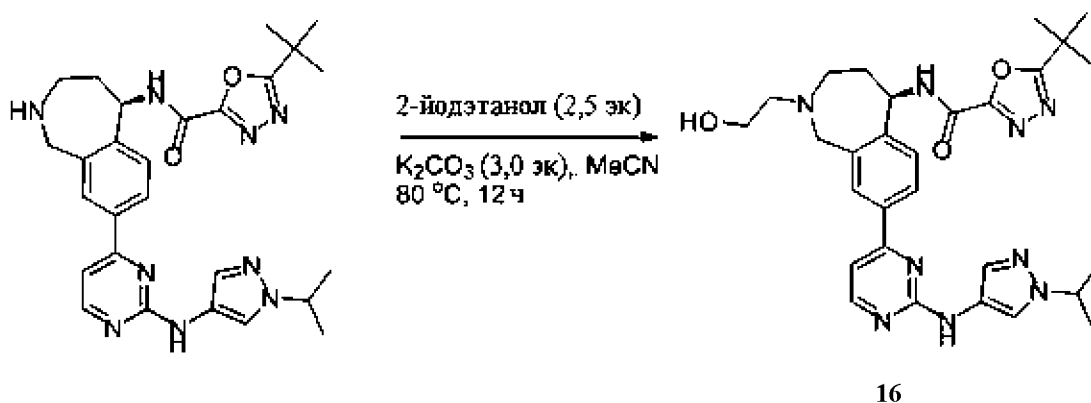
Синтез трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата аналогичен синтезу трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (Пример 9, Этап 3). Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/петролепный эфир = 3:1) для получения трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (280 мг, выход: 78 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 616,3.

5. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид



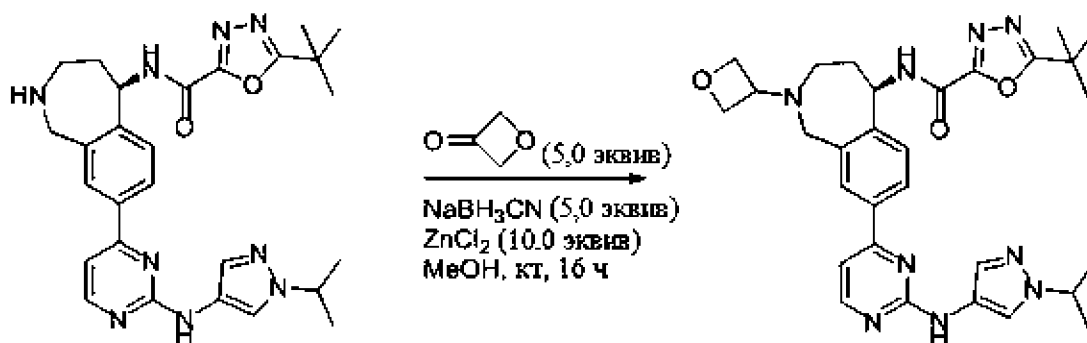
Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид аналогичен синтезу (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (Пример 9, Этап 4). Неочищенный (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид в виде твердого вещества желтого цвета (240 мг) применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС (M+H)⁺: 516,3.

6. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид



В раствор (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (240 мг, 0,47 ммоль) и 2-йодэтанола (200 мг, 1,17 ммоль) в 10 мл CH_3CN добавляют K_2CO_3 (195 мг, 1,41 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 80 °C в течение 24 ч. После разбавления H_2O (20 мл) смесь экстрагируют растворами ДХМ/MeOH (20:1, 3 x 40 мл). Объединенные органические слои сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 10:1) для получения (R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (108 мг, выход: 42 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 560,3. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,37 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,55 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,54-4,37 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 2H), 3,71 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,52 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H), 1,49 (s, 9H).

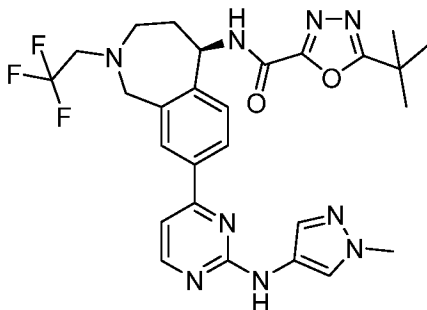
Пример 17. (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (соединение 17)



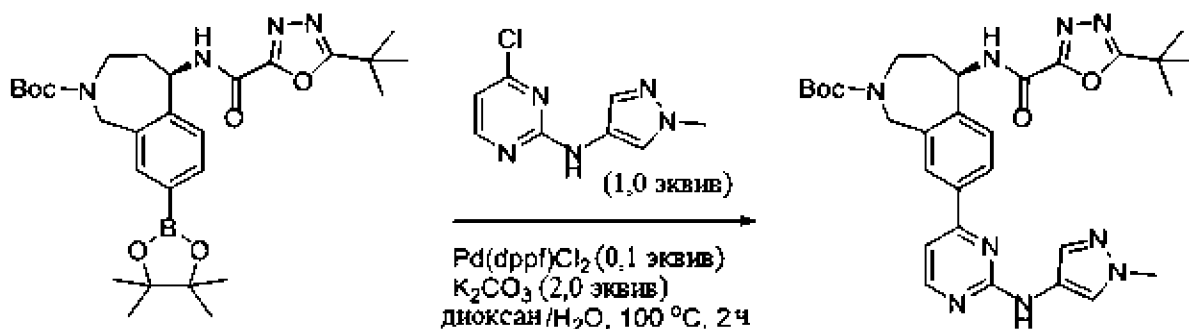
Смесь (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (220 мг, 0,43 ммоль), оксетан-3-она (157 мг, 2,15 ммоль), NaBH_3CN (135 мг, 2,15 ммоль) и ZnCl_2 (585 мг, 4,30 ммоль) в 10 мл MeOH перемешивают при кт в течение 16 ч. Смесь разбавляют EtOAc (150 мл) и промывают водой (50 мл x 2). Органическую фазу сушат с Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 15:1) для получения (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (146 мг, выход: 60 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 572,3. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,42 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,05-7,97 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J =$

8,4 Гц, 1H), 5,59-5,57 (m, 1H), 4,87-4,66 (m, 4H), 4,53-4,50 (m, 1H), 3,98-3,81 (m, 3H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 15H)

Пример 18. (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (соединение 18)

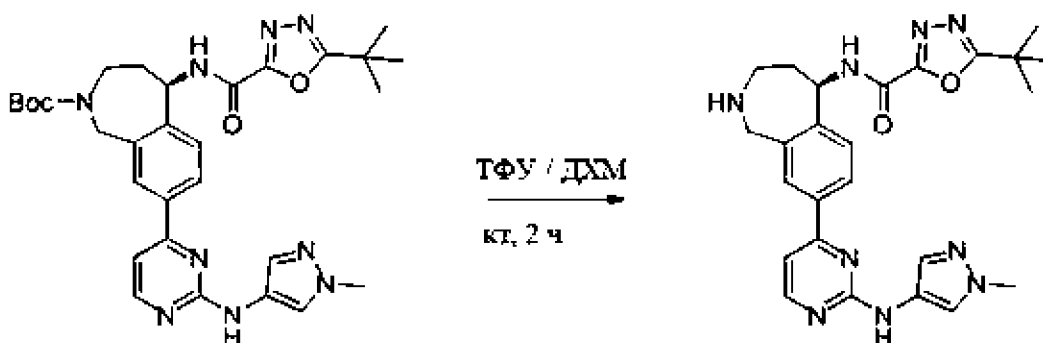


1. Синтез трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



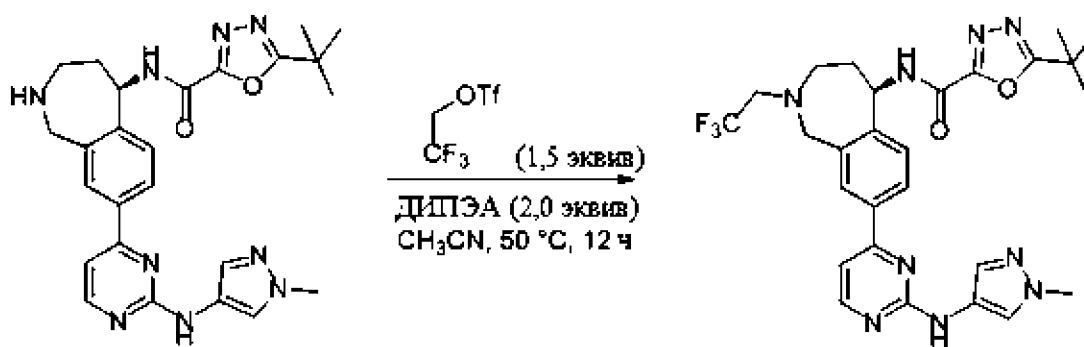
Смесь трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (4,85 г, 8,98 ммоль), 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (1,88 г, 8,98 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (734 мг, 0,9 ммоль) и K₂CO₃ (2,48 г, 18 ммоль) в диоксане/H₂O (4:1, 20 мл) дегазируют и перемешивают в атмосфере N₂ при 100 °C в течение 2 ч. После концентрирования реакционной смеси остаток очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc:ПЭ = 2:1) для получения трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (3,4 г, выход: 51 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 588,3.

2. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид



В раствор трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (3,4 г, 5,79 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют ТФУ (4 мл). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования реакционной смеси остаток растворяют в MeOH (10 мл) и доводят до pH = 8 с помощью водного аммиака. Затем добавляют воду (20 мл), и смесь экстрагируют растворами ДХМ/MeOH (20:1, 30 мл x 3). Органическую фазу сушат и концентрируют для получения неочищенного (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид в виде твердого вещества желтого цвета (2,47 г, выход: 88 %), который применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС (M+H)⁺: 488,2.

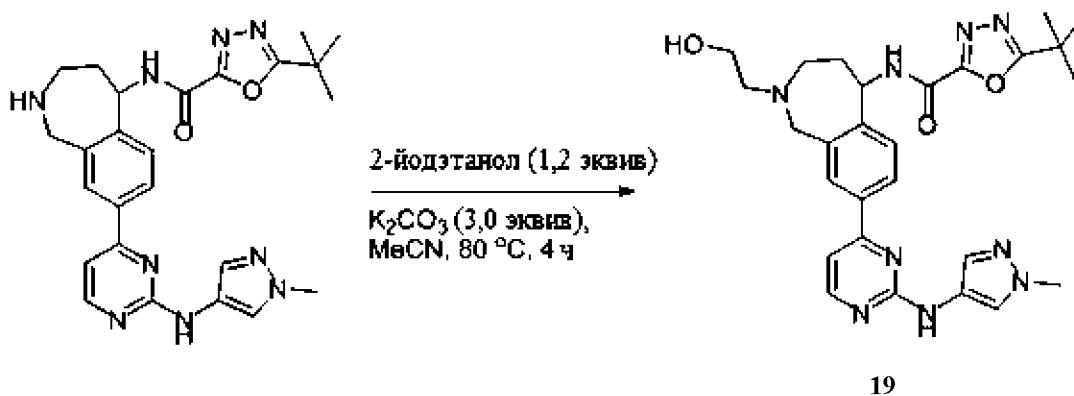
3. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид



18

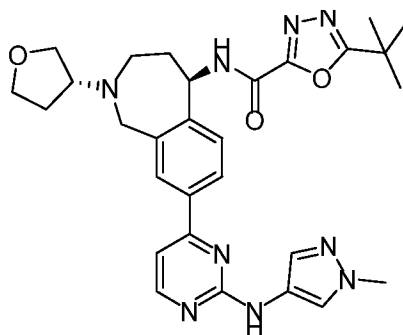
В раствор (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (1,5 г, 3,1 ммоль) и ДИПЭА (800 мг, 6,2 ммоль) в CH₃CN (30 мл) добавляют 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (1,1 г, 4,7 ммоль). Смесь перемешивают при 50 °C в течение 12 ч. После разбавления водой (100 мл) смесь экстрагируют ДХМ (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывают рассолом (100 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 10:1) для получения (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид в виде твердого вещества желтого цвета (1,2 г, выход: 68 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 570,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,31 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,94-7,88 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,49-5,47 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,33-3,24 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Пример 19. 5-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (соединение 19)

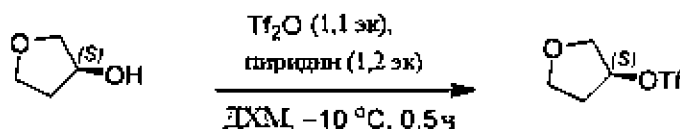


Синтез 5-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в Примере 3. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05 % NH_4HCO_3 в качестве подвижной фазы) для получения 5-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (165 мг, выход: 84 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 532,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,42 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,03-8,00 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,23-7,22 (m, 1H), 5,58 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,21-4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,20-3,18 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,30-2,28 (m, 1H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

Пример 20. 5-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (соединение 20)

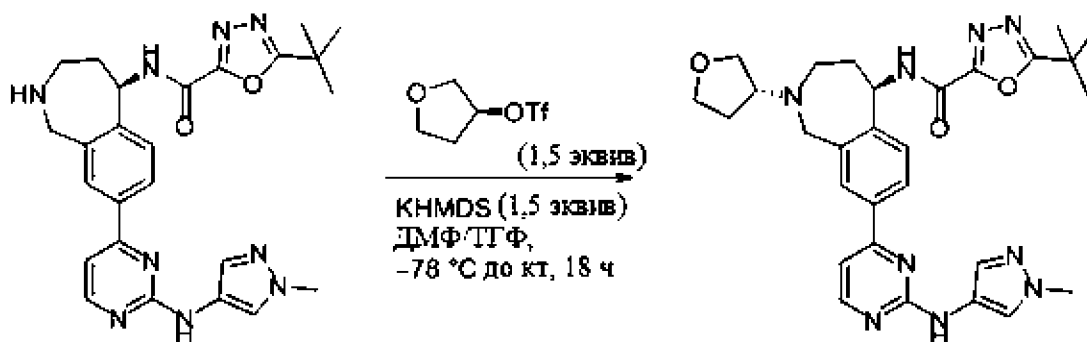


1. Синтез (S)-тетрагидрофуран-3-илтрифторметансульфоната



В раствор (S)-тетрагидрофуран-3-ола (500 мг, 5,7 ммоль) и пиридина (538 мг, 6,8 ммоль) в ДХМ (15 мл) при -10 °C добавляют Tf_2O (1,8 г, 6,3 ммоль). Смесь перемешивают при -10 °C в течение 0,5 ч. Смесь гасят 2 Н раствором HCl . Органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 и фильтруют. Полученный раствор (S)-тетрагидрофуран-3-илтрифторметансульфоната в ДХМ применяют на следующем этапе. ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 221,0.

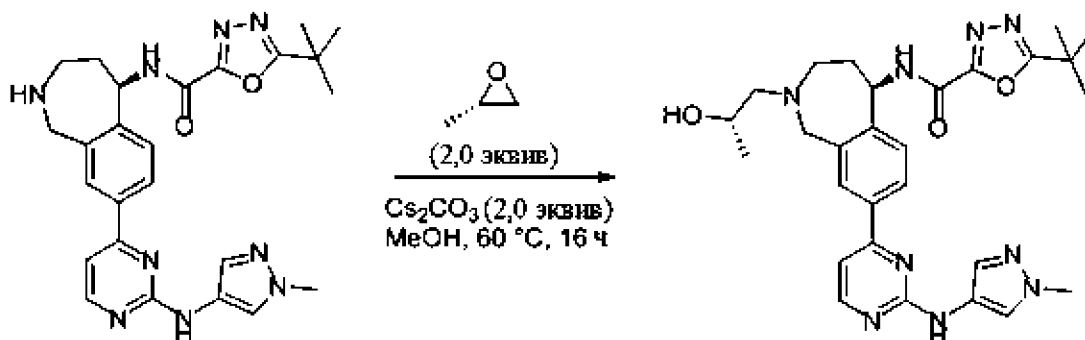
2. Синтез 5-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида



В раствор (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (1,7 г, 3,5 ммоль) в ТГФ (24 мл) и ДМФ (3 мл) при -78°C по каплям добавляют KHMDS (5,2 мл, 5,2 ммоль, 1 М раствор). Раствор перемешивают в атмосфере азота при -78°C в течение 0,5 ч. Затем по каплям добавляют раствор (S)-тетрагидрофуран-3-илтрифторметансульфонат (из предыдущего этапа). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После разбавления водой (40 мл) смесь экстрагируют ДХМ (40 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывают рассолом (60 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 10:1) для получения

5-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (448 мг, выход: 23 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 558,3. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,82-9,80 (m, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,99-7,95 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,43-5,38 (m, 1H), 4,06-3,99 (m, 2H), 3,83-3,80 (m, 5H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 3H), 2,22-2,02 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Пример 21. 5-(трет-бутил)-N-((R)-2-((S)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (соединение 21)

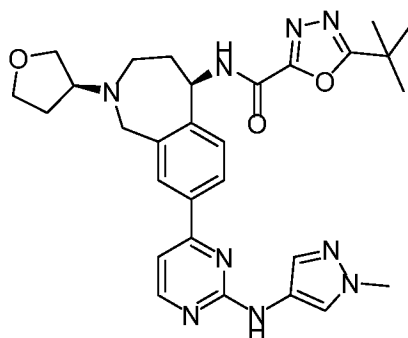


21

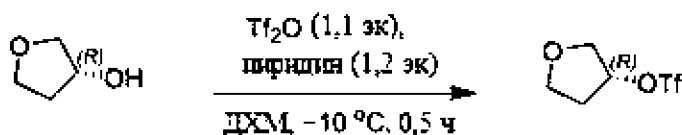
В раствор (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (101 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (7 мл) добавляют (S)-2-метилоксиран (29 мкл, 0,42 ммоль) и карбонат цезия (135 мг, 0,42 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат концентрируют и неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 10:1) для получения 5-(трет-бутил)-N-((R)-2-((S)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-

оксадиазол-2-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (50 мг, выход: 44 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 546,0. ¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄)δ: 8,41 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,62-5,53 (m, 1H), 4,33-4,10 (m, 2H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 2H), 2,38-2,23 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,15 (d, J = 6,3 Гц, 3H).

Пример 22. 5-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (соединение 22)

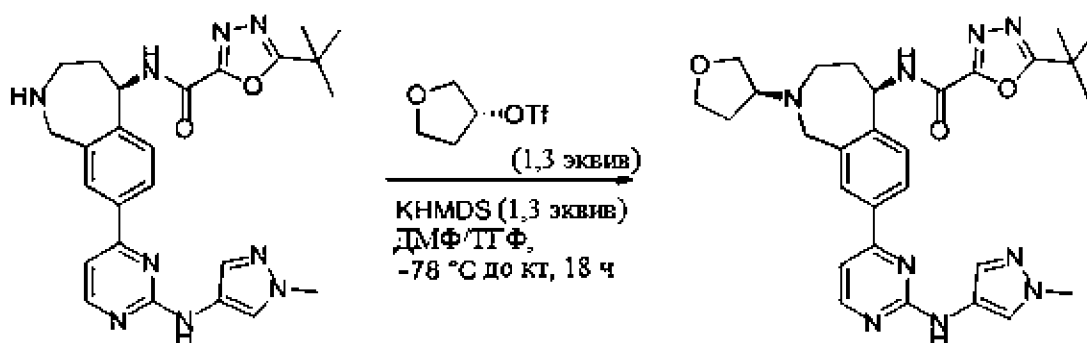


1. Синтез (R)-тетрагидрофуран-3-илтрифторметансульфоната



Синтез (R)-тетрагидрофуран-3-илтрифторметансульфоната аналогичен синтезу (S)-тетрагидрофуран-3-илтрифторметансульфоната в Примере 20, Этапе 1. Полученный раствор в ДХМ применяют на следующем этапе. ИЭР-МС (M+H)⁺: 221,0.

2. Синтез 5-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (I-RP58)

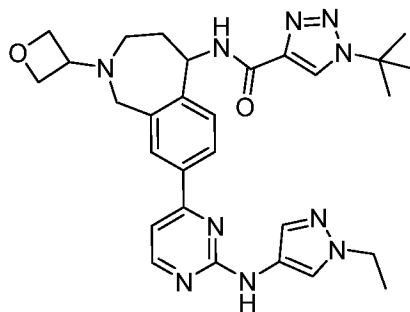


22

Синтез 5-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида в Примере 20, Этапе 2. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 10:1) для получения 5-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((S)-

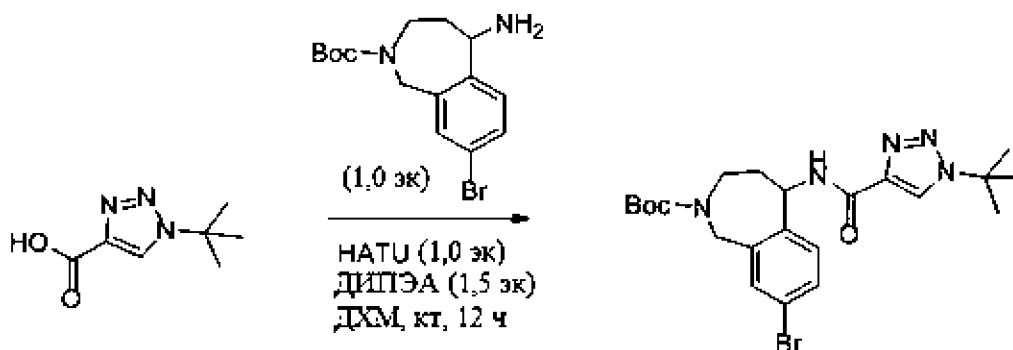
тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид в виде твердого вещества желтого цвета (50 мг, выход: 38 %). ИЭР-МС (М+Н)⁺: 558,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄)δ: 8,38 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,03-7,95 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,56 (br d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,12-4,01 (m, 2H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,33-2,11 (m, 2H), 2,09-1,90 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Пример 23. 1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (соединение 23)



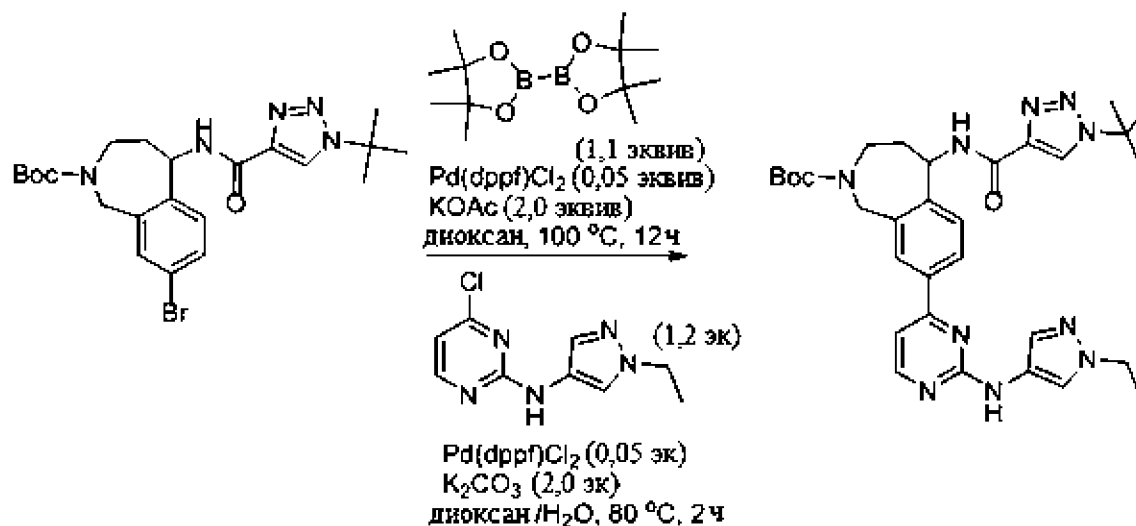
23

1. Получение трет-бутил-8-бром-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



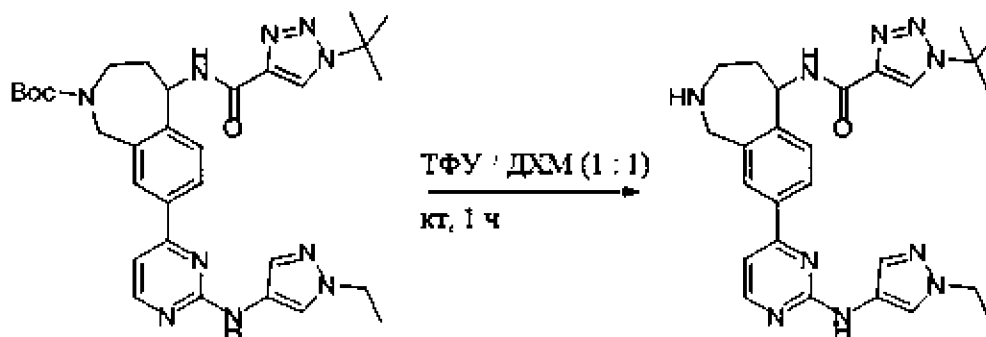
В раствор трет-бутил-8-бром-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (556 мг, 3,06 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляют NATU (1,16 г, 3,06 ммоль) и ДИПЭА (592 мг, 4,6 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, после чего добавляют 1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (1,04 г, 3,06 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 12 ч. Смесь разбавляют CH₂Cl₂ (200 мл), промывают водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 1:1) для получения трет-бутил-8-бром-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (1,1 г, выход: 73 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ИЭР-МС (М+Н)⁺: 492,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,17 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,52-5,42 (m, 1H), 4,54-4,34 (m, 2H), 4,04-3,86 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,80 (s, 9H), 2,10-2,07 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

2. Получение 5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



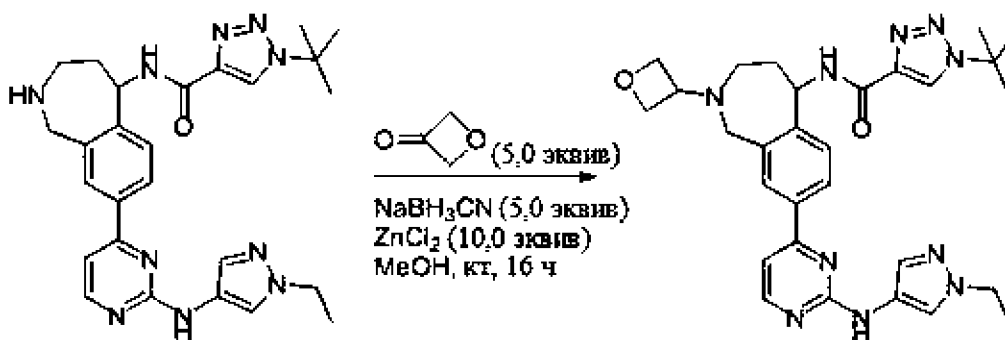
Синтез 5-(1-(трет-бутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(2-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата аналогичен синтезу трет-бутил-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в Примере 7. Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$) для получения 5-(1-(трет-бутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(2-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (170 мг, выход: 35 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 601,2.

3. *Получение 1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид*



Синтез 1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-8-(2-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид в Примере 7. Неочищенный продукт (135 мг, выход: 95 %) применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 501,2.

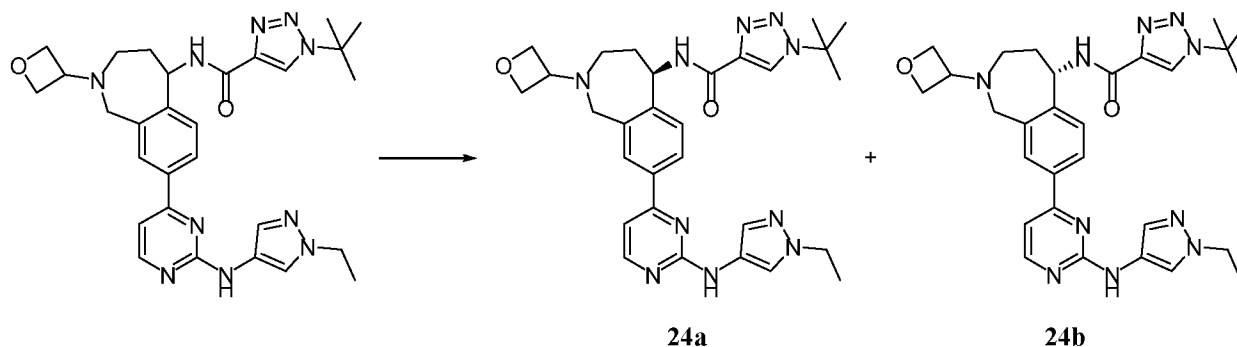
4. *Получение 1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид*



23

Синтез 1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид в Примере 7. Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc: MeOH = 10:1) для получения 1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид в виде твердого вещества желтого цвета (67 мг, выход: 45 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 556,7. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,48 (s, 1H), 9,02 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97-7,91 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,47-5,43 (m, 1H), 4,61-1,47 (m, 4H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,88-3,65 (m, 3H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,65 (s, 9H), 1,36 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 24. (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (соединение 24a) и (S)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (соединение 24b)



24a

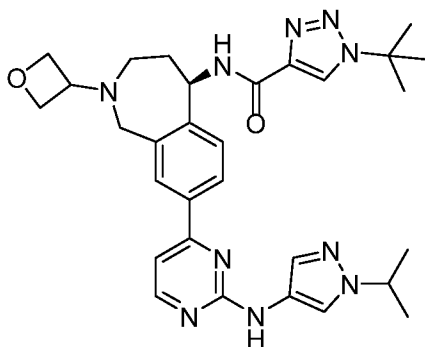
24b

1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид подвергают разделению с помощью СФХ (2,1 x 25,0 см (S,S) Whelk0-1, 58 % метанол с 0,5 % изопропиламина/CO₂, 120 Бар, 85 мл/мин, 230 нм, метанол), что дает 23 мг пика 1 (химическая чистота 99 %, ee >99%) и 24 мг пика 2 (химическая чистота 99 %, ee >99%).

Пик 1 обозначает (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид: ЖХМС: Rt 4,0 мин, m/z 557,20. ¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,27 Гц, 1H), 8,05-7,92 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,28 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,27 Гц, 1H), 5,57 (br d, J = 9,04 Гц, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 3H), 4,17 (q, J = 7,28 Гц, 2H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,15-2,98 (m, 1H), 2,88 (ddd, J = 12,99 Гц, 9,60 Hz, 3,51 Гц, 1H), 2,36-2,14 (m, 1H), 2,11-1,87 (m, 1H), 1,73 (s, 9H), 1,46 (t, J=7,28 Гц, 3H).

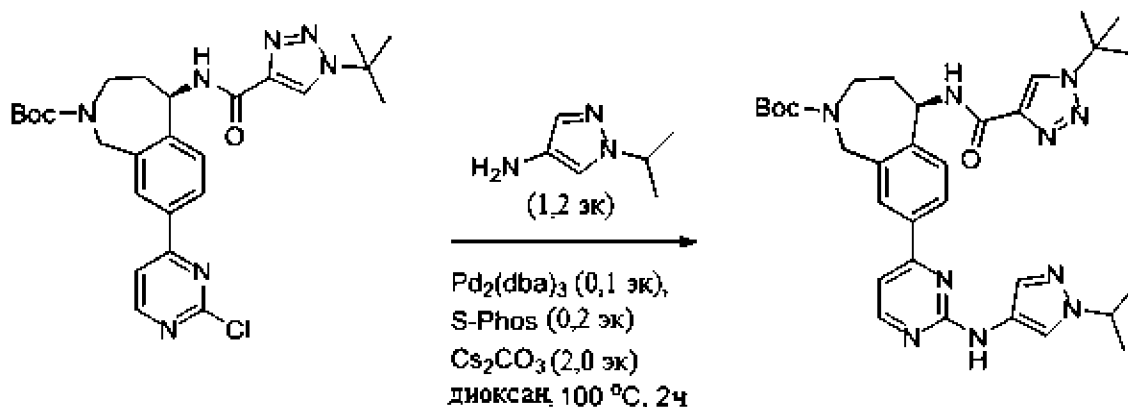
Пик 2 обозначает (S)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид: ЖХМС: Rt 5,3 мин, m/z 557,00. ^1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,27$ Гц, 1H), 8,06-7,92 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,03$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 5,27$ Гц, 1H), 5,57 (br d, $J = 9,29$ Гц, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,70-4,63 (m, 2H), 4,17 (q, $J = 7,28$ Гц, 2H), 4,05-3,91 (m, 1H), 3,91-3,76 (m, 2H), 3,15-2,98 (m, 1H), 2,89 (ddd, $J = 12,8$ Гц, 9,7 Гц, 3,6 Гц, 1H), 2,40-2,13 (m, 1H), 2,12-1,87 (m, 1H), 1,74 (s, 9H), 1,47 (t, $J = 7,28$ Гц, 3H).

Пример 25. (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (соединение 25)



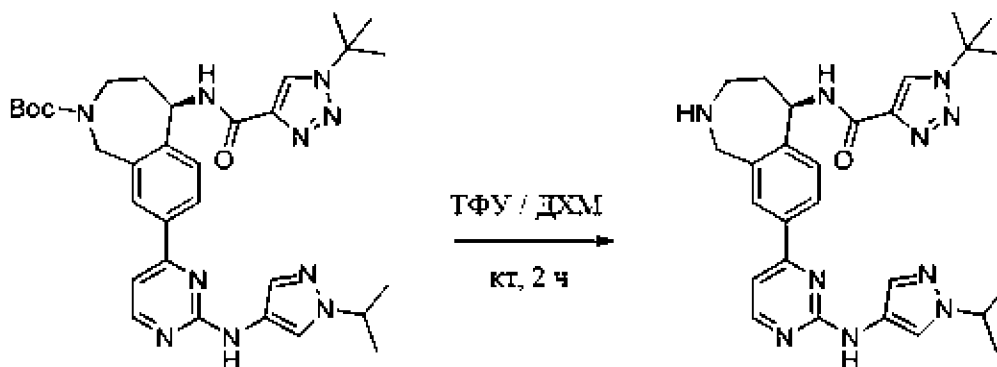
25

1. Синтез трет-бутил-(R)-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



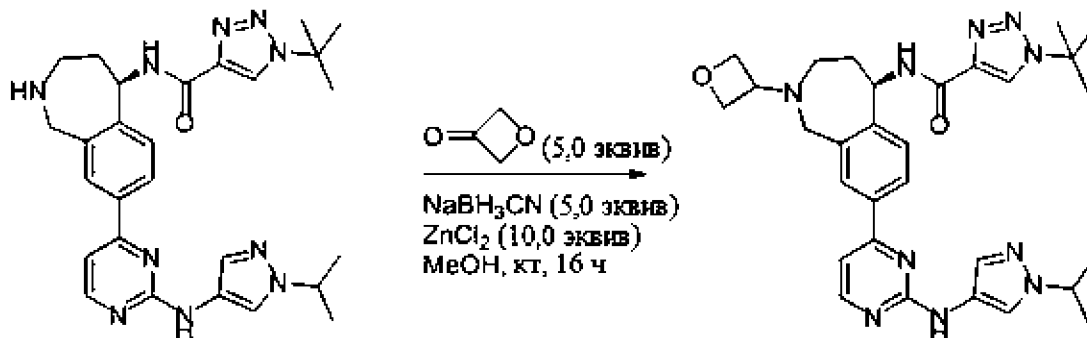
Синтез трет-бутил-(R)-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата аналогичен синтезу трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (Пример 9, Этап 3). Неочищенный материал очищают с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc:ПЭ = 4:1) для получения трет-бутил-(R)-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (520 мг, выход: 56 %). ИЭР-МС (M+H) $^+$: 615,3.

2. Синтез (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



Синтез (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида аналогичен синтезу (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (Пример 9, Этап 4). Неочищенный продукт выделяют в виде твердого вещества желтого цвета и применяют на следующем этапе без дополнительной очистки (420 мг, выход: 96 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 515,3.

3. Синтез (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (I-RP35)

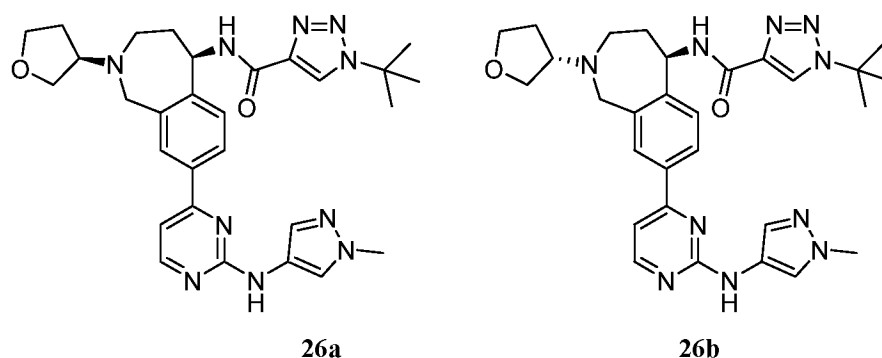


25

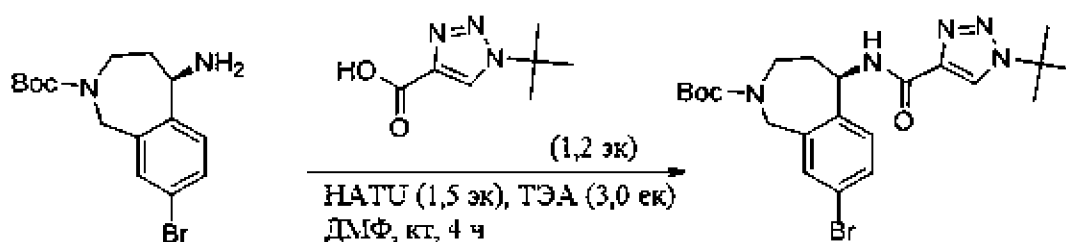
Синтез (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида аналогичен синтезу (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида в Примере 17. Неочищенный материал очищают хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH = 20:1) для получения (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (116 мг, выход: 51 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 571,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,42 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,64 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,78-4,68 (m, 4H), 4,53-4,45 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 3H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,70 (s, 9H), 1,55 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Пример 26. 1-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (соединение 26a) и 1-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-

((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (соединение 26b)

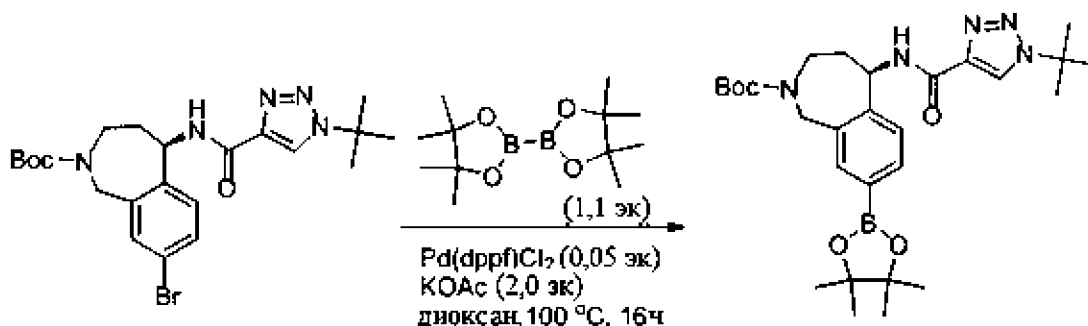


1. Синтез трет-бутил-(R)-8-бром-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



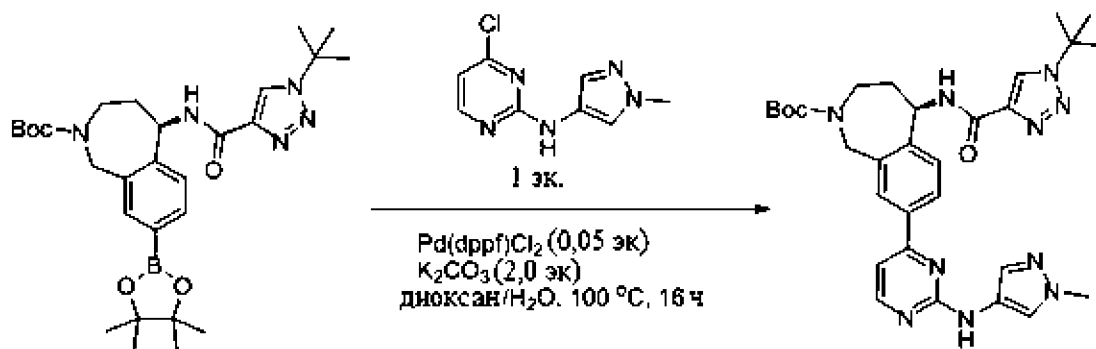
Синтез трет-бутил-(R)-8-бром-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата аналогичен синтезу 8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата в Примере 12, Этапе 1. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир = 1:2) для получения трет-бутил-(R)-8-бром-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (2,3 г, выход: 95 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 492,2.

2. Синтез трет-бутил-(R)-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



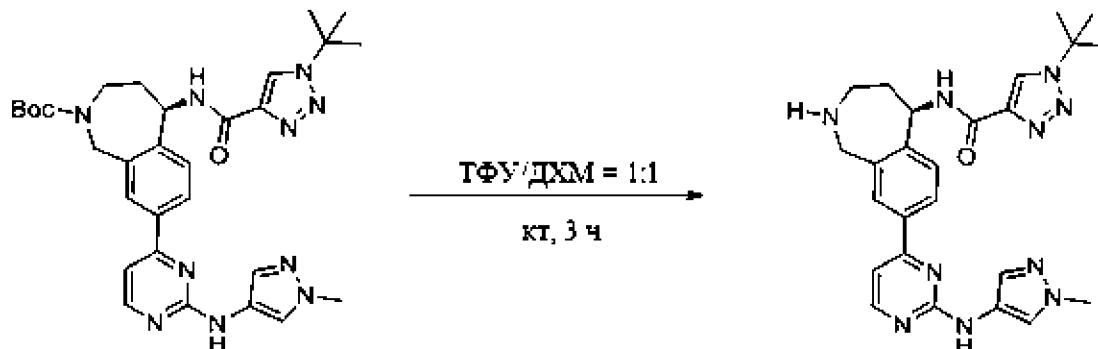
Синтез трет-бутил-(R)-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата аналогичен синтезу трет-бутил-(R)-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в Примере 9, Этапе 1. Неочищенный продукт применяют на следующем этапе без очистки. ИЭР-МС (M+H)⁺: 540,3.

3. Синтез трет-бутил-(R)-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



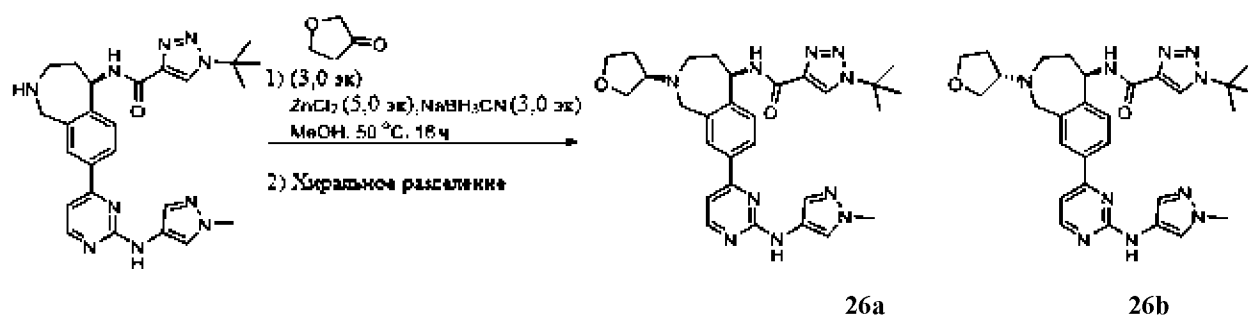
В раствор трет-бутил-(R)-5-(1-(трет-бутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (5,4 г, 10,0 ммоль) в диоксане/Н₂О (100 мл) добавляют 4-хлор-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (2,1 г, 10,0 ммоль), K₂CO₃ (2,8 г, 20,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,4 г, 0,5 ммоль). Смесь перемешивают при 100 °С в атмосфере азота в течение 16 ч. После охлаждения до кт смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ЕtОАс = 1:3) для получения трет-бутил-(R)-5-(1-(трет-бутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (3,2 г, выход: 55 %). ИЭР-МС (М+Н)⁺: 586,7. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,42 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-7,87 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,06 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,63-5,58 (m, 1H), 4,83-4,67 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,65-3,62 (m, 1H), 2,14-2,12 (m, 2H), 1,72 (s, 9H), 1,41-1,38 (m, 9H).

4. Синтез (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



В раствор трет-бутил-(R)-5-(1-(трет-бутил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (3,2 г, 5,5 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляют ТФУ (30 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. Растворитель удаляют. Неочищенный продукт растворяют в MeOH (30 мл)/воде (20 мл). Смесь подщелачивают NH₄OH до pH = 8-9 и экстрагируют ДХМ (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют для получения (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид в виде твердого вещества серого цвета (2,6 г, выход: 98 %). ИЭР-МС (М+Н)⁺: 486,7.

5. Синтез 1-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид и 1-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



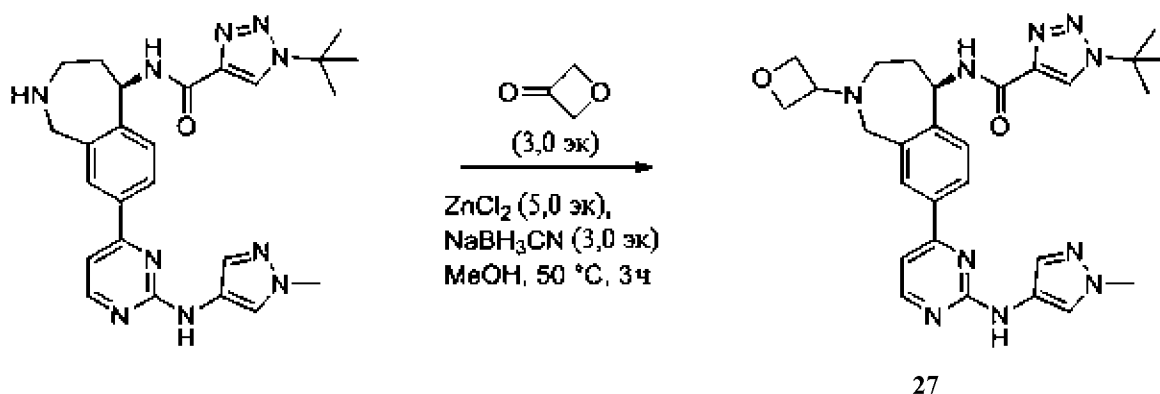
В раствор (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (500 мг, 1,0 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют дигидрофуран-3(2H)-она (258 мг, 3,0 ммоль), $ZnCl_2$ (682 мг, 5,0 ммоль) и $NaBH_3CN$ (189 мг, 3,0 ммоль). Смесь перемешивают при 50 °C в течение 16 ч. Смесь концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = от 20/1 до 15/1) для получения рацемического продукта в виде твердого вещества желтого цвета (542 мг, выход: 79 %).

1-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-2-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (154 мг) и 1-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-2-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (167 мг) разделяют с помощью хирального разделения. ИЭР-МС (M+H)⁺: 557,3.

Изомер 1: ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,05-7,99 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,58 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,31-2,17 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,74 (s, 9H).

Изомер 2: ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,95-7,86 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,00 (br, 2H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,17-2,97 (m, 2H), 2,21-2,01 (m, 2H), 1,99-1,80 (m, 2H), 1,63 (s, 9H).

Пример 27а. (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (соединение 27)

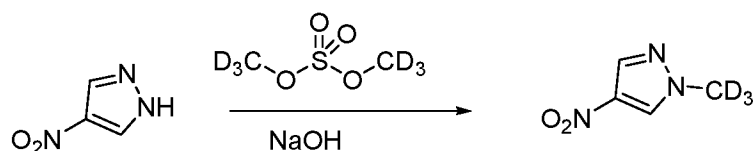


В раствор (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (500 мг, 1,0 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют оксетан-3-он (216 мг, 3,0 ммоль), $ZnCl_2$ (682 мг, 5,0 ммоль) и $NaBH_3CN$ (189 мг, 3,0 ммоль). Смесь перемешивают при 50 °C в течение 3 ч. Смесь концентрируют и неочищенный материал очищают хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂:MeOH в диапазоне от 20:1 до 15:1) для получения (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-

бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (307 мг, выход: 55 %). ИЭР-МС (М+Н)⁺: 542,7. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,54 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,59 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,71-4,69 (m, 3H), 4,00-3,83 (m, 6H), 3,09-3,05 (m, 1H), 3,94-2,88 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,75 (s, 9H).

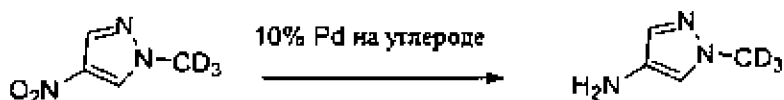
Пример 27b. (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида

1. Синтез 1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-амин



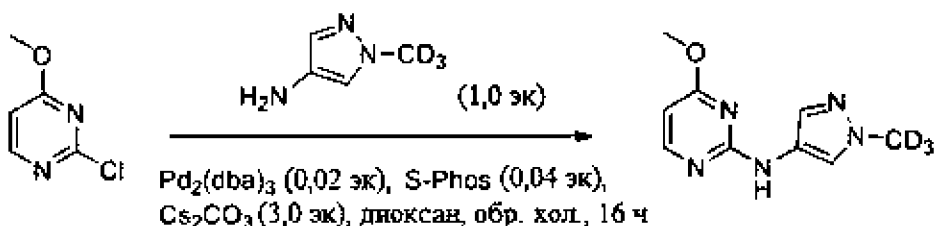
Смесь 4-нитро-1-пиразола (5,0 г, 44 ммоль) и d6-диметилсульфата (10,0 г, 75,7 ммоль) в 1 М растворе NaOH в воде (50,0 мл) нагревают до 35 °С в течение ночи. Образованное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат (Na₂SO₄) для получения 1-d3-метил-4-нитро-1-пиразола в виде кристаллического вещества белого цвета (3,9 г, выход: 68 %). ЖХМС: RT 0,36 мин; МН+ 131,1; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)δ: 8,84 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

2. Синтез 1-(метил-d3)-4-нитро-1H-пиразола



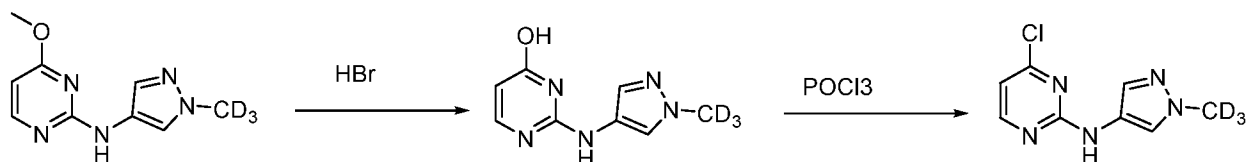
Раствор 1-d3-метил-4-нитро-1-пиразола (3,9 г, 30 ммоль) в EtOH (50,0 мл) дегазируют азотом, затем добавляют 10 % палладия на угле (0,32 г, 0,30 ммоль). Смесь помещают в атмосферу водорода и перемешивают при кт в течение 2 ч. Смесь концентрируют, и фильтрат концентрируют в вакууме для получения неочищенного 1-d3-метил-1H-пиразол-4-амин в виде маслянистой жидкости (2,9 г, выход: 96 %), который применяют на следующем этапе без дополнительной очистки.

3. Синтез 4-метокси-N-(1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин



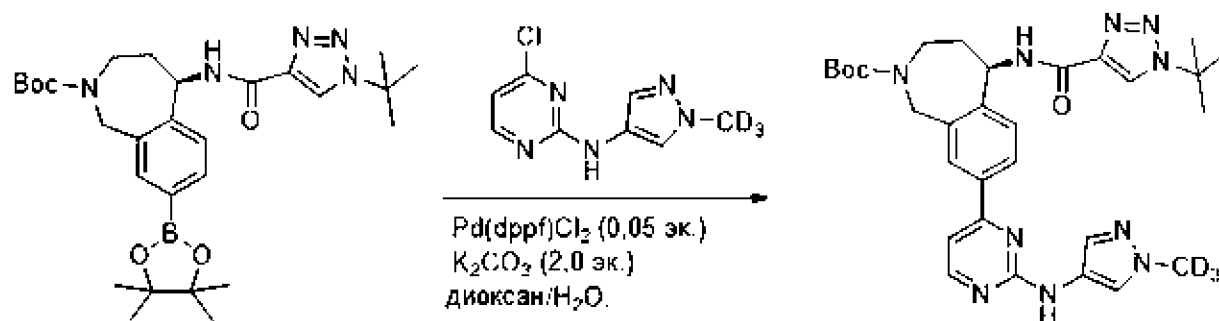
В раствор 2-хлор-4-метоксипиримидина (9,4 г, 65,1 моль) в 1,4-диоксане (0,3 л) добавляют 1-метил-d3-1H-пиразол-4-амин (8,5 г, 85 ммоль), Cs₂CO₃ (63,6 г, 195 моль), S-Phos (13,3 г, 0,03 моль) и Pd₂(dba)₃ (16,7 г, 0,02 моль). Реакционную смесь перемешивают с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и смесь фильтруют сквозь слой силикагеля и промывают EtOAc (500 мл). Объединенные фильтраты концентрируют в вакууме. Неочищенный материал очищают хроматографией на силикагеле (гептан:EtOAc = от 100:0 до 0:100) для получения 4-метокси-N-(1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (9,2 г, выход: 68 %) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ИЭР-МС (М+Н)⁺: 209,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,10 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,13 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H).

4. Синтез 4-хлор-N-(1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин



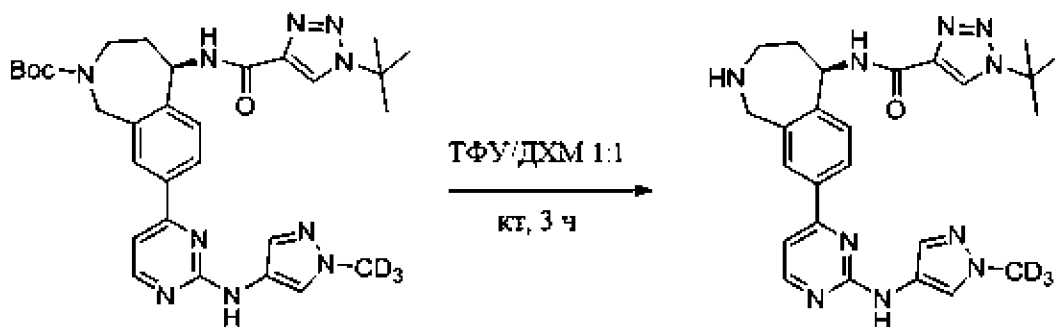
В 4-метокси-N-(1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (9,1 мг, 43,7 ммоль) добавляют HBr (90 мл, 38%-ный водный). Реакционную смесь нагревают до 100 °С и перемешивают при этой температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют *в вакууме*, подвергают азеотропной перегонке с толуолом (3 x 100 mL) и сушат при 50 °С в течение ночи для получения соли HBr (16 г) в виде твердого вещества желтого/коричневого цвета. Затем соль растворяют в POCl₃ (250 мл) и нагревают до 100 °С в течение 36 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме, подвергают азеотропной перегонке с толуолом (3 x 100 мл); полученный остаток разбавляют EtOAc (500 мл) и водой (100 мл), а слой отделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (3 x 100 мл), объединенные органические слои промывают рассолом (200 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют *в вакууме* для получения остатка, который растирают с EtOAc/гептанами (1:1) для получения 4-хлор-N-(1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин в виде твердого вещества белого цвета (7,4 г, выход: 80 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 213,0.

5. Синтез трет-бутил-(R)-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(2-((1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата



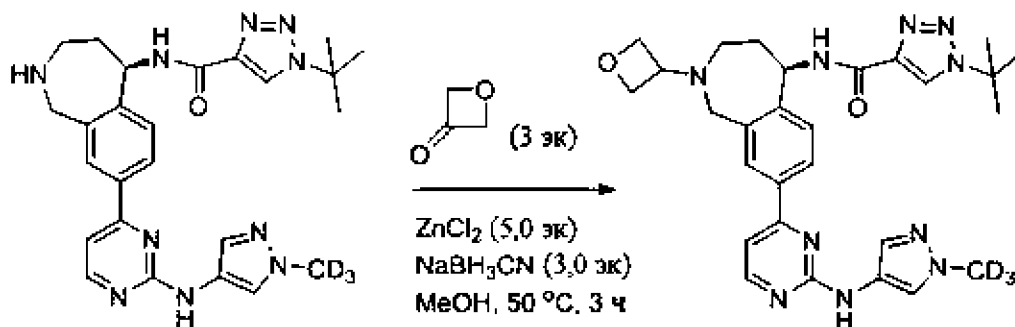
В раствор трет-бутил-(R)-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (4,6 г, 8,5 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (20 мл) добавляют 4-хлор-N-(1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (1,8 г, 8,5 ммоль), K₂CO₃ (2,4 г, 17 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,7 г, 0,85 ммоль). Смесь перемешивают при 100 °С в атмосфере азота в течение 16 ч. После охлаждения до кт смесь разбавляют EtOAc (300 мл) и промывают насыщенным рассолом (100 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (3 x 100 мл), органические фазы объединяют, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют *в вакууме* для получения остатка. Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией на силикагеле (градиент гептанов/EtOAc = от 100:0 до 0:100) для получения трет-бутил-(R)-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(2-((1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (3,2 г, выход: 55 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 590,4.

6. Синтез (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида



В раствор трет-бутил-(R)-5-(1-(трет-бутил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-*d*3)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-карбоксилата (3,2 г, 5,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавляют ТФУ (40 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. Растворитель удаляют и неочищенный материал повторно растворяют в MeOH (30 мл)/воде (20 мл). Смесь подщелачивают NH_4OH до $\text{pH} = 8-9$ и экстрагируют CH_2Cl_2 (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом (100 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме для получения (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-*d*3)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид в виде твердого вещества желтого цвета (3,0 г, выход: 86 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 490,2.

7. (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-*d*3)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид



(R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-*d*3)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (2,6 г, 15,9 ммоль) растворяют в MeOH (160 мл) и обрабатывают оксетан-3-оном (1,15 г, 16,0 ммоль), ZnCl_2 (3,6 г, 26,5 ммоль) и NaBH_3CN (1,0 мг, 15,9 ммоль). Смесь перемешивают при 50 °C в течение 16 ч, концентрируют в вакууме и неочищенный материал очищают хроматографией на силикагеле (градиент $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:10$) для получения твердого вещества желтого цвета, который дополнительно очищают путем растворения в MeOH (100 мл) и CH_2Cl_2 (500 мл) и промывают водой (100 мл) и насыщенным рассолом (100 мл); органический слой отделяют, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме для получения (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-*d*3)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид в виде твердого вещества желтого цвета (2,32 г, 67 %, выход: 55 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 546,3. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,46 (s, 1H), 8,98 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,61-4,47 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,66 (s, 9H).

Пример 27с. Получение кристаллической формы А и кристаллической формы G соединения 27

Соединение (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (1200 г, 2,47 моль) загружают в 20-

литровый реактор при комнатной температуре (25 °C), после чего загружают 24 л 1,2-дихлорметана при 25 °C. В раствор добавляют оксетан-3-он (534 г, 24,7 моль), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (523 г, 2,47 моль) и AcOH (24 мл, 0,17 экв.). В реактор при комнатной температуре порциями добавляют дополнительное количество $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1046 г, 4,94 моль). Смесь перемешивают при 25 °C в течение 16 ч. В реактор при комнатной температуре медленно добавляют воду, охлажденную до температуры замерзания (12 кг). Органический слой отделяют, и водный раствор экстрагируют дихлорметаном три раза (3 x 12 л). Объединенные органические слои промывают рассолом (20 л), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 20:1$) для получения (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (соединение 27).

Очищенное соединение 27 (950 г) и EtOH (5 л) интенсивно перемешивают в течение 4 ч, и суспензию фильтруют и промывают 1 л EtOH . Полученный влажный осадок сушат в вакууме при 45 °C в течение ~ 24 ч до достижения постоянной массы для получения кристаллической формы А (960 г, выход: 85,7 %, чистота 99 %).

300,2 мг кристаллической формы А отвешивают в 20-мл стеклянную ампулу, после чего добавляют 6 мл изопропилацетата (ИПАц) для получения суспензии. Образец перемешивают на магнитной мешалке при 50 °C при скорости ~1000 об/мин в течение трех дней. Спустя три дня твердые вещества отделяют путем фильтрования, и затем сушат при комнатной температуре в вакууме в течение 5 ч для получения кристаллической формы G.

В альтернативном варианте, к 2,1 г кристаллической формы А добавляют 15 объемов дихлорметана (мл/г). Полученную смесь перегоняют с помощью ловушки Дина-Старка при атмосферных условиях $T_j - T_r = 20 \text{ K}$ и $T_{j\text{max}} = 110 \text{ °C}$, причем T_j = температура рубашки, T_r = температура реакционной смеси/реактора и $T_{j\text{max}}$ = максимальная температура рубашки. 5 мл или 2 объема дихлорметана удаляют, после чего добавляют 2 объема изопропилацетата (ИПАц). Перегонку продолжают при условиях $T_j - T_r = 40 \text{ K}$ и $T_{j\text{max}} = 110 \text{ °C}$ до удаления 10 мл или 5 объемов растворителя(ей). Затем добавляют 5 объемов ИПАц с последующей непрерывной перегонкой для удаления еще 10 мл или 5 объемов растворителя(ей). Добавляют 5 объемов ИПАц, после чего добавляют дополнительные 30 мл ИПАц. Полученную смесь перемешивают, а температура изменяется циклично в течение выходных от 20 °C до 60 °C для получения суспензии, и форму G выделяют из суспензии.

Порошковая рентгеновская дифракция

Кристаллическую структуру соединения исследуют с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра XRD-D8 с помощью излучения $\text{Cu K}\alpha$ (Брюкер, Мэдисон, Висконсин). Прибор оборудован длинной острофокусной рентгеновской трубкой. Напряжение и сила тока установлены на 40 кВ и 40 мА, соответственно. Щель расходимости и щель рассеивания установлены на 1°, а приемная щель установлена на 0,15 мм. Дифрагированное излучение регистрируется детектором Lynxeye. Применяется непрерывное сканирование θ -2 θ при 1,6°/мин от 3 до 42° 2 θ . Образец готовят для анализа путем помещения его на пластину с нулевым фоном.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРД) кристаллической формы А изображена на Фиг. 1, а основные пики приведены в Таблице 1. Порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРД) кристаллической формы G изображена на Фиг. 4, а основные пики приведены в Таблице 2.

Таблица 1. Перечень пиков ПРД для кристаллической формы А

Угол 2 θ	Чистая интенсивность	Относительная интенсивность
4,31	53,6	0,08
5,68	700,9	1,00
7,94	247,9	0,35
8,73	136,1	0,19
9,65	176,0	0,25
11,89	168,3	0,24
13,05	91,4	0,13
14,79	118,9	0,17
15,17	61,7	0,09
16,08	171,5	0,24
4,31	53,6	0,08
5,68	700,9	1,00
7,94	247,9	0,35
8,73	136,1	0,19
9,65	176,0	0,25
16,96	164,8	0,24
17,82	132,6	0,19
18,21	488,1	0,70
19,02	208,4	0,30
20,45	143,8	0,21
21,23	116,4	0,17
16,96	164,8	0,24
22,42	248,8	0,35
22,80	79,2	0,11
23,79	136,4	0,19
25,61	103,5	0,15

Таблица 2. Перечень пиков ПРД для кристаллической формы G

Угол 2 θ	Чистая интенсивность	Относительная интенсивность
3,62	1071,5	0,58
8,92	96,8	0,05
10,96	184,5	0,10
12,59	206,5	0,11
14,53	81,6	0,04
15,41	252,1	0,14
16,33	133,3	0,07
18,44	294,9	0,16

20,18	701,1	0,38
21,79	1860,2	1,00
23,36	205,8	0,11
25,40	502,9	0,27
26,78	34,5	0,02
34,18	28,8	0,02

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) и термогравиметрический анализ (ТГА)

Термические свойства соединения исследуют с помощью дифференциального сканирующего калориметра Discovery (ДСК) (TA Instruments) и термогравиметрического анализатора Discovery (ТГА) (TA Instruments). Образец помещают в закрытый алюминиевый тигель для ДСК анализа и в открытый алюминиевый тигель для ТГА анализа. Термический анализ проводят при линейном градиенте от 25 °С до 300 °С при 10 °С в минуту и для ДСК исследования, и для ТГА. Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для кристаллической формы А показывает, что форма А имеет температуру начала разложения 175,6 °С и температуру плавления 186 °С (Фиг. 2).

Анализ ДСК для кристаллической формы G показывает, что форма G имеет температуру начала разложения 215,4 °С и температуру плавления 217,3 °С (Фиг. 5).

ТГА анализ для формы А соединения 27 показывает потерю массы 3,16 %, указывая на то, что форма А представляет собой гидрат (Фиг. 3).

ТГА анализ формы G соединения 27 не показывает потерю массы до плавления, указывая на то, что форма G является безводной (Фиг. 5).

ЯМР для твердого тела

Спектр ^{13}C -ЯМР с ПП/ВМУ (перекрестной поляризацией/вращением под магическим углом) для твердого тела получают на спектрометре Tecmag Redstone spectrometer при 363 МГц в Spectral Data Services of Champaign, IL. Каждый образец помещают в 7-мм (OD) циркониевый ротор, закрытый заглушкой kel-F для последующего получения данных. Все три образца заполняют ротор приблизительно наполовину. Спектр ^{13}C -ЯМР с ПП/ВМУ получают с помощью датчика Doty XC 7 мм ПП/ВМ при частоте наблюдения 91 МГц (вращение 7 кГц, ширина импульса 1Н 5,0 мкс, ширина спектра 29,8 кГц, время исследования 0,0344 сек, ширина импульса ПП 2 мс, релаксационная задержка 5,0 сек, количество сканирований 1296). Спектр привязан к химическому сдвигу внешнего образца глицинкарбонилуглерода при 176 ppm и обработан с помощью Nuts (уширение линии 10 Гц). Перечень пиков и наложение спектра обработаны с помощью MNOVA.

^{13}C -ЯМР с ПП/ВМУ для твердого тела для формы А и формы G изображен на Фиг. 3В и Фиг. 6В, соответственно. Диагностические химические сдвиги приведены в таблице 3.

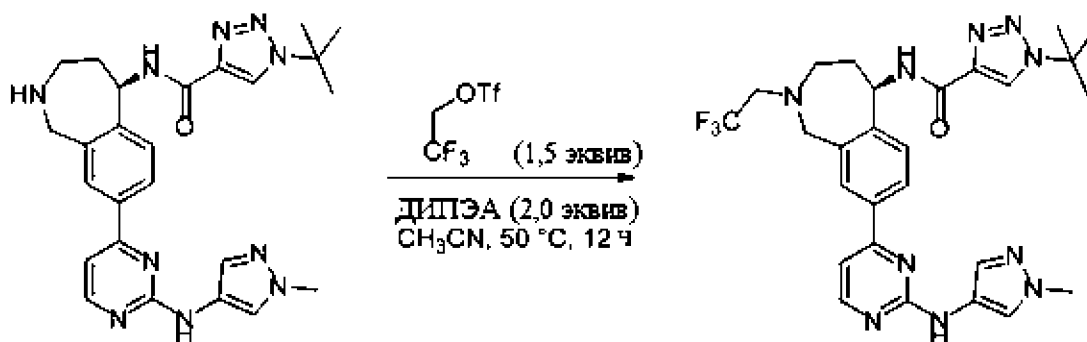
Таблица 3. Диагностические химические сдвиги на ^{13}C -ЯМР с ПП/ВМУ для твердых форм соединения 27

Отнесение пика*	Форма А (ppm)	Форма G (ppm)
карбонил	163,2	163,6
		163,2

ароматические углероды	159,5	
	157,9	159,4
	156,2 (плечо)	147,0
	143,7	146,0
	142,5 (плечо)	141,5
	135,8	140,6
	134,4	137,1
	132,3	136,0
	130,5	130,2
	129,6	125,9
	126,9	125,0
	124,7	120,7
	123,6	105,9
	106,1	104,4
	105,1	
алифатические углероды	77,4	77,7
	75,9	76,8
	60,7	75,5
	59,5	61,4
	55,9	60,9
	51,6	58,2
	50,3	54,4
	39,5	51,7
	37,9	49,9
	35,2	40,0
	30,1	37,3
	29,1	30,0

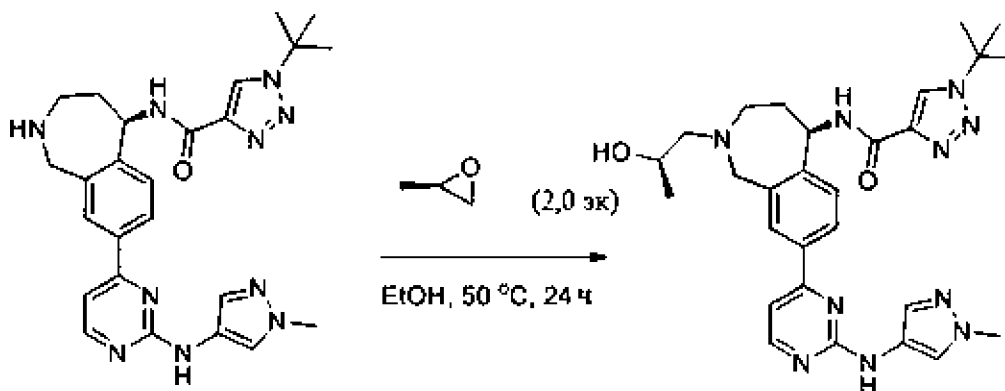
*Это предварительное отнесение, основанное на химической структуре и расчете химических сдвигов с помощью ChemDraw, и спектров ^{13}C -ЯМР в растворе ДМСО.

Пример 28. (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (соединение 28)



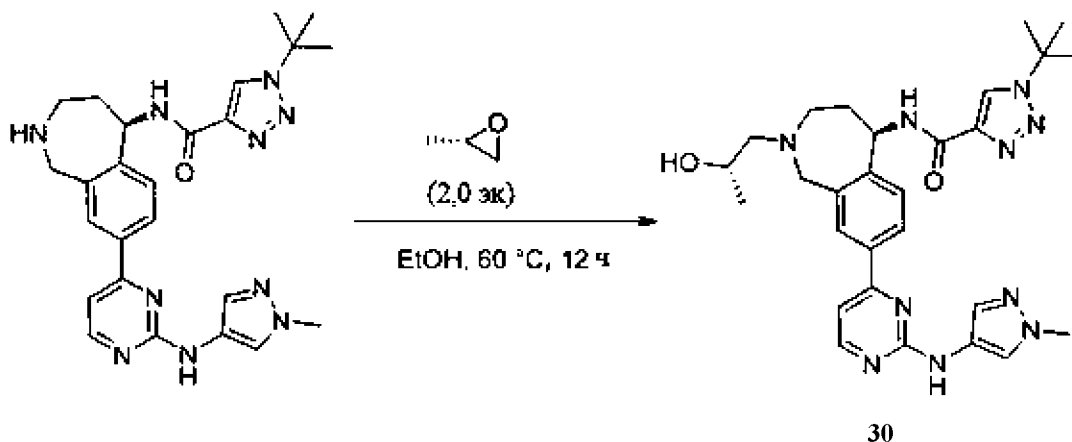
В раствор (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (200 мг, 0,4 ммоль) в CH_3CN (5 мл) добавляют 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (190 мг, 0,6 ммоль). Смесь перемешивают при 50 °C в течение 12 ч. После концентрирования реакционной смеси остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 1:1) для получения (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (85 мг, выход: 36 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 569,3. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,54 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,03-7,99 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 9H).

Пример 29. 1-(трет-бутил)-N-((R)-2-((R)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (соединение 29)



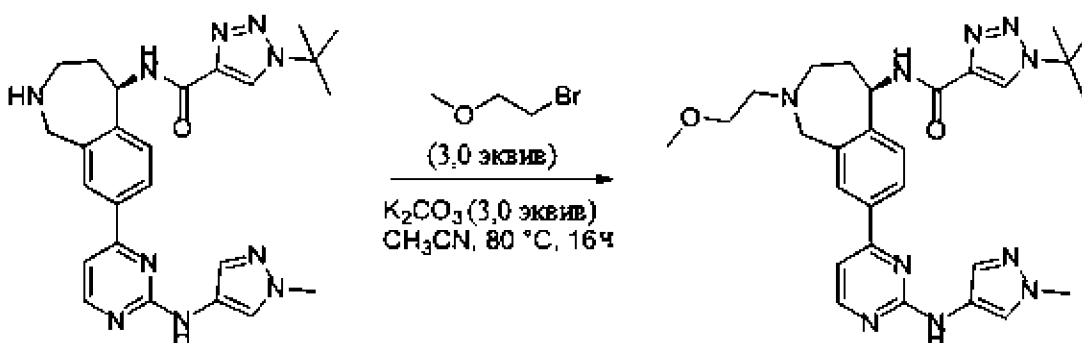
В раствор (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (250 мг, 0,51 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляют (R)-2-метилоксиран (58 мг, 1,0 ммоль). Смесь перемешивают при 50 °C в течение 24 ч. После концентрирования остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1:2) для получения 1-(трет-бутил)-N-((R)-2-((R)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида в виде твердого вещества белого цвета (110 мг, выход: 40 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 545,3. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,46 (d, $J = 10$ Гц, 1H), 4,13-4,00 (m, 2H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,02 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H).

Пример 30. 1-(трет-бутил)-N-((R)-2-((S)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (соединение 30)



Синтез 1-(трет-бутил)-N-((R)-2-((S)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида аналогичен синтезу 1-(трет-бутил)-N-((R)-2-((R)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (Примере 29). Неочищенный продукт очищают препаративной ТСХ (ДХМ/МеОН = 10:1) для получения 1-(трет-бутил)-N-((R)-2-((S)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (97 мг, выход: 44 %). ИЭР-МС (М+Н)⁺: 545,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,54 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,01-7,97 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,57 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,47-2,45 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,74 (s, 9H), 1,16 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

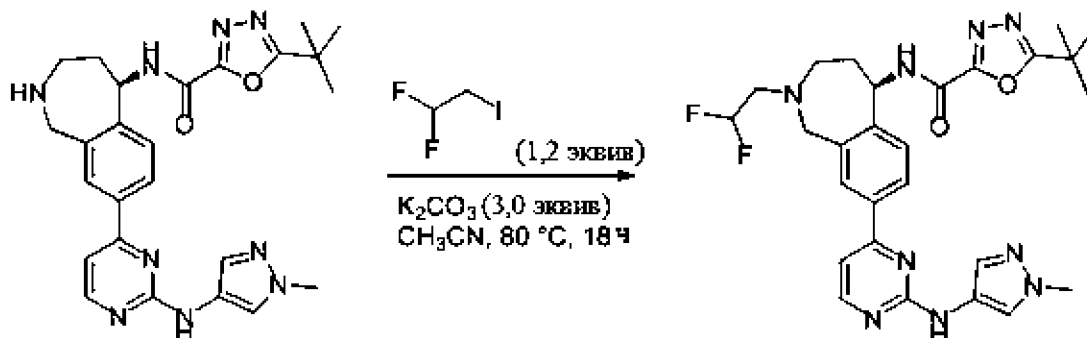
Пример 31. (R)-1-(трет-бутил)-N-(2-(2-метоксиэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (соединение 31)



В раствор (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (140 мг, 0,29 ммоль) в МеОН (10 мл) добавляют 1-бром-2-метоксиэтан (121 мг, 0,87 ммоль) и K₂CO₃ (120 мг, 0,87 ммоль). Смесь перемешивают при 80 °C в течение 16 ч. После разбавления водой (20 мл) смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывают H₂O (20 мл x 2), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный материал очищают препаративной ТСХ (ДХМ:МеОН = 20:1) для получения (R)-1-(трет-бутил)-N-(2-(2-метоксиэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (66 мг,

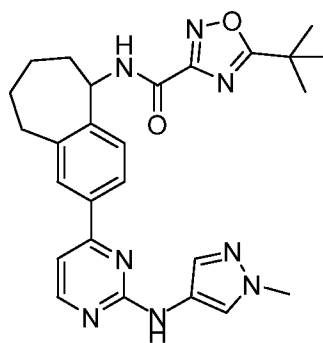
выход: 42 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 545,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,60 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,19-4,07 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,57 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,70 (s, 9H).

Пример 32. (R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2,2-дифторэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (соединение 32)



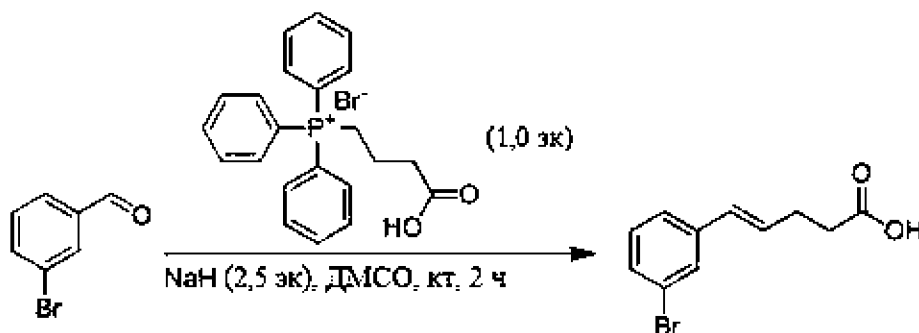
В раствор (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (105 мг, 0,21 ммоль) в CH₃CN (8 мл) добавляют 1,1-дифтор-2-йодэтан (23 мкл, 0,26 ммоль) и карбонат калия (89 мг, 0,64 ммоль). Смесь перемешивают при 80 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат концентрируют и неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05 % ТФУ в качестве подвижной фазы) для получения (R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2,2-дифторэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид в виде твердого вещества желтого цвета (30 мг, выход: 25 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 552,0. ¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄)δ: 8,42 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 6,40 (tt, J = 53,5 Гц, 3,6 Гц, 1H), 5,70 (dd, J = 9,8 Гц, 2,5 Гц, 1H), 4,83 (br d, J = 14,3 Гц, 1H), 4,67 (br d, J = 14,3 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,67 (m, 2H), 3,59 (dt, J = 15,0 Гц, 3,4 Гц, 2H), 2,52-2,31 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Пример 33. 5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (соединение 33)



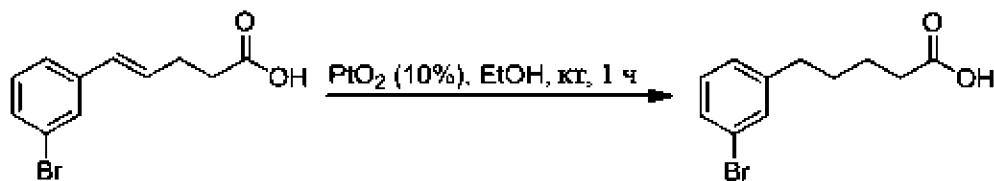
33

1. Синтез (E)-5-(3-бромфенил)пент-4-еновая кислота



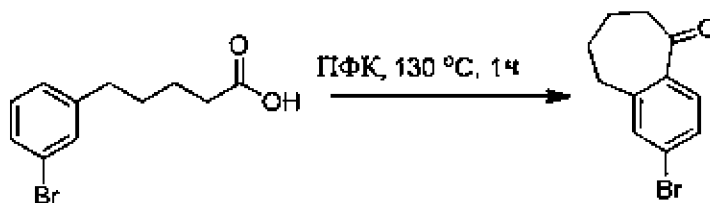
В раствор (3-карбокситропил)трифенилфосфоний бромида (12,87 г, 30 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДМСО (50 мл) при 0 °С порциями добавляют NaH (3 г, 75 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего по каплям добавляют 3-бромбензальдегид (5,5 г, 30 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение еще 2 ч и затем выливают в воду (200 мл) и экстрагируют EtOAc (100 мл). Водный раствор подкисляют концентрированной HCl и экстрагируют EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывают рассолом (100 мл x 3). Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2:1) для получения (E)-5-(3-бромфенил)пент-4-еновой кислоты (4,4 г, выход: 58 %) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. ИЭР-МС (M+H)⁺: 254,9. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,48 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,39-6,35 (m, 1H), 6,23-6,19 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 4H).

2. Синтез 5-(3-бромфенил)пентеновой кислоты



В раствор (E)-5-(3-бромфенил)пент-4-еновой кислоты (2,4 г, 9,4 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (20 мл) добавляют PtO₂ (200 мг, 10 %). Смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывают и полученный фильтрат концентрируют для получения целевого соединения 5-(3-бромфенил)пентеновой кислоты (2,1 г, выход: 87 %) в виде твердого вещества желтого цвета, который применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС (M+H)⁺: 256,9. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 7,24 (s, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 2,50 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,20 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,53-1,51 (m, 4H).

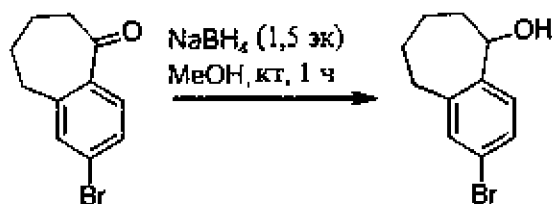
3. Синтез 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-она



Смесь 5-(3-бромфенил)пентеновой кислоты (2,1 г, 8,2 ммоль, 1,0 экв.) и ПФК (5 мл) при 130 °С перемешивают в течение 1 ч. После охлаждения смесь подщелачивают до pH = 7~8 с помощью NaOH (1 H). Смесь экстрагируют EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические слои концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (градиент: 5 % В увеличивается до 95 % В, А: 0,5 % NH₃ в воде, В: CH₃CN) для получения 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-она (1,1 г, выход: 56 %) в виде бесцветной

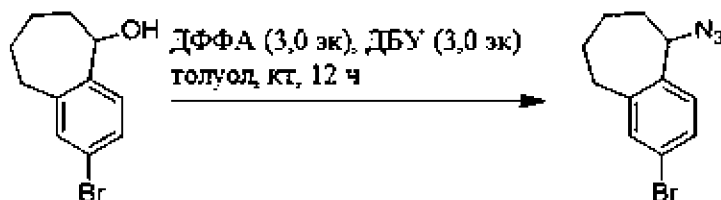
маслянистой жидкости. ИЭР-МС (M+H)⁺: 239,0. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,59 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 2,89 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,72 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 1,90-1,79 (m, 4H).

4. Синтез 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ола



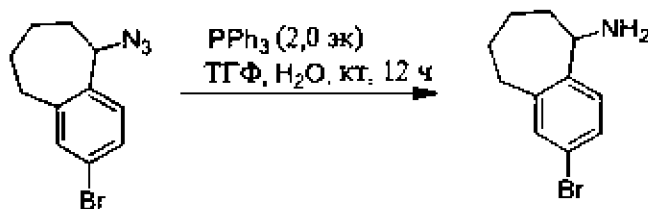
В раствор 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-она (600 мг, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляют NaBH₄ (144 мг, 3,8 ммоль, 1,5 экв.) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После выпаривания растворителя остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан = 1:5) для получения 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ола (600 мг, выход: 99 %) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (M+H-17)⁺: 222,9. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,34-7,30 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 2,88-8,82 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 4H).

5. Синтез 5-азидо-2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен



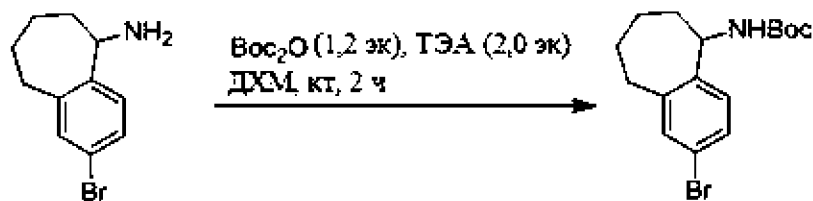
Раствор 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ола (600 мг, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10 мл) охлаждают на ледяной бане в атмосфере N₂ и обрабатывают одной порцией ДФФА (2,06 г, 7,5 ммоль, 3,0 эквив.) с последующим добавлением ДБУ (1,14 г, 7,5 ммоль, 3,0 экв.). Температуру реакции поддерживают при 0 °C в течение 1 ч, а затем нагревают до комнатной температуры в течение 12 ч. Смесь разбавляют EtOAc (100 мл) и промывают 2 Н HCl (2 x 50 мл) и рассолом, и органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют, затем концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование ПЭ) для получения 5-азидо-2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулена (350 мг, выход: 45 %) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. ИЭР-МС (M+H-N₃)⁺: 223,0. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,31-7,29 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,72 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,90-1,59 (m, 5H).

6. Синтез 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-амина



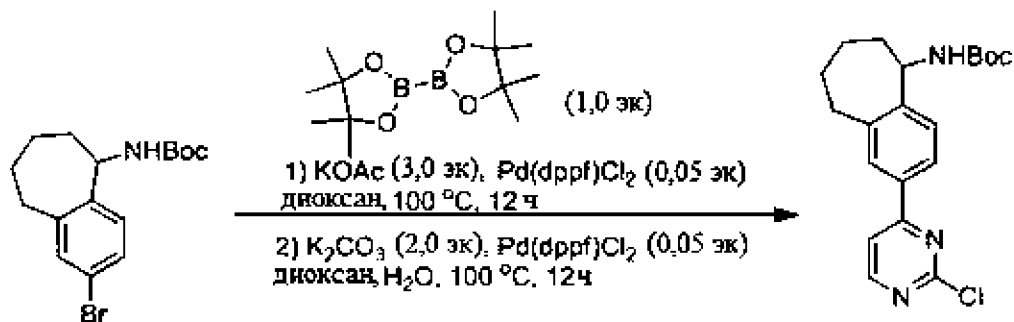
В раствор 5-азидо-2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулена (375 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляют PPh₃ (741 мг, 2,8 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь подкисляют до pH = 1 с помощью HCl (1 Н) и экстрагируют EtOAc (100 мл). Отделенный водный слой подщелачивают до pH = 10 с помощью NaOH (1 Н). Полученный осадок собирают и сушат для получения 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-амина (360 мг, выход: 100 %) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (M+H-17)⁺: 222,9

7. Синтез (2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата



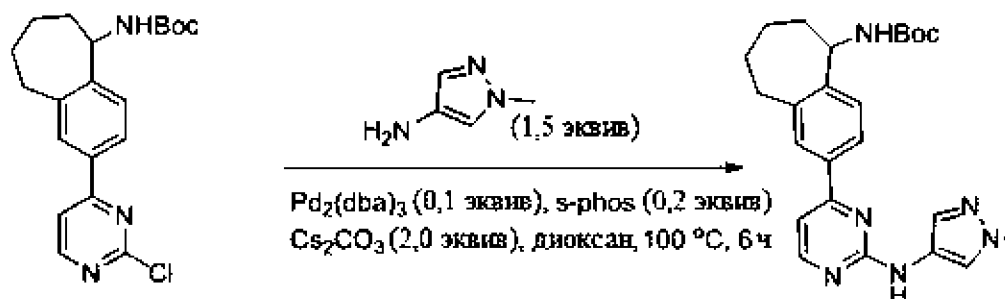
В смесь трет-бутил-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата (360 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (5 мл) и триэламина (303 мг, 3,0 ммоль, 2,0 экв.) добавляют Boc_2O (394 мг, 1,8 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После разбавления EtOAc (100 мл) смесь промывают водой (100 мл x 2). Органический слой концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 30:1) для получения (2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата (310 мг, выход: 61 %) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (M-55): 284,0. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,29-7,23 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,92-4,82 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 5H), 1,44 (s, 9H).

8. Синтез трет-бутил-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата



Синтез трет-бутил-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата аналогичен синтезу 4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Смесь концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 4:1) для получения трет-бутил-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата (200 мг, выход: 66 %) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (M+H) $^+$: 374,1

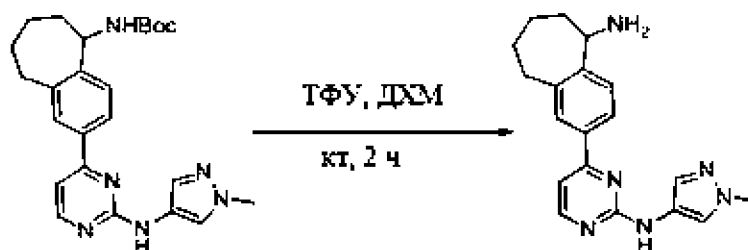
9. Синтез трет-бутил-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата



Смесь трет-бутил-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата (500 мг, 1,34 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-амина (195 мг, 2,01 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (120 г, 0,13 ммоль), S-phos (111 мг, 0,27 ммоль) и Cs_2CO_3 (870 мг, 2,68 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) перемешивают в атмосфере N_2 при 100 °C в течение 6 ч. Смесь фильтруют сквозь слой целита, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc) для получения трет-бутил-(2-(2-((1-

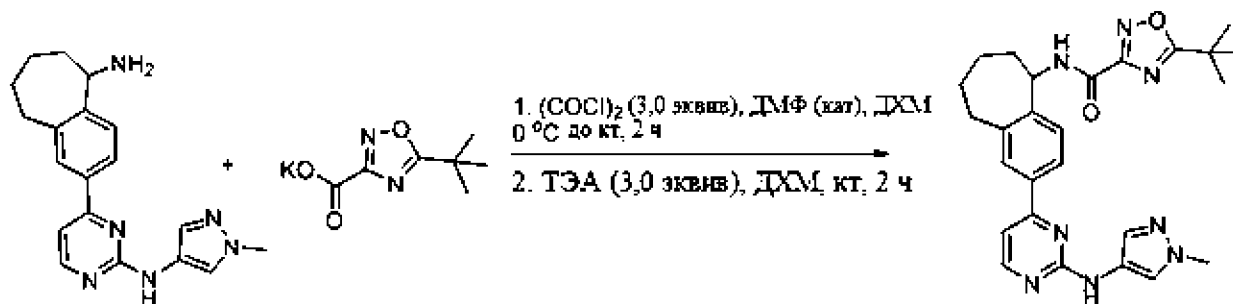
метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета (480 мг, выход: 83 %). ИЭР-МС (М+Н)⁺: 435,3. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,46 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,88-7,80 (m, 3H), 7,38-6,85 (m, 4H), 4,97-4,94 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,96-2,94 (m, 2H), 1,93-1,64 (m, 6H), 1,47 (s, 9H).

10. Синтез 4-(5-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин



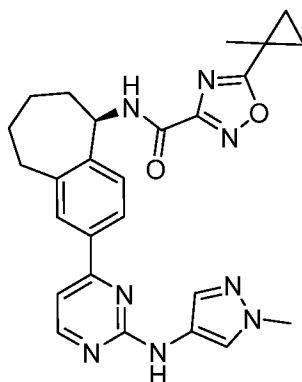
Смесь трет-бутил-(2-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата (240 мг, 0,55 ммоль) в ТФУ (4,0 мл) и CH₂Cl₂ (4,0 мл) перемешивают при кт в течение 2 ч. Затем реакцию смесь концентрируют для получения соединения 4-(5-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (250 мг, неочищенный) в виде маслянистой жидкости желтого цвета, которое применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС (М+Н)⁺: 335,3

11. Синтез 5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида



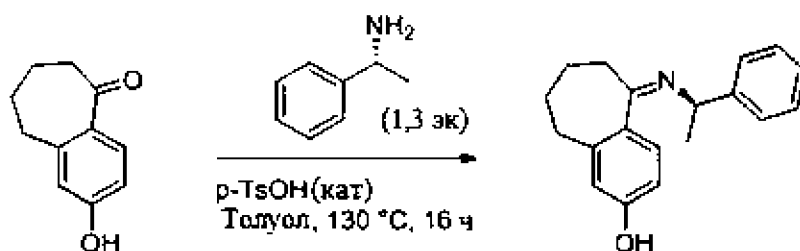
Синтез 5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида аналогичен синтезу 8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида)-4,5-дигидро-1Н-бензо[d]азепин-2(3Н)-карбоксилата в Примере 2. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05 % NH₄HCO₃ в качестве подвижной фазы) для получения 5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (120 мг, выход: 42 %). ИЭР-МС (М+Н)⁺: 487,3. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,43 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,98-7,96 (m, 2H), 7,51-7,30 (m, 3H), 6,74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,09-3,03 (m, 2H), 2,10-1,43 (m, 6H), 1,54 (s, 9H).

Пример 34. (R)-N-(2-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (соединение 34)



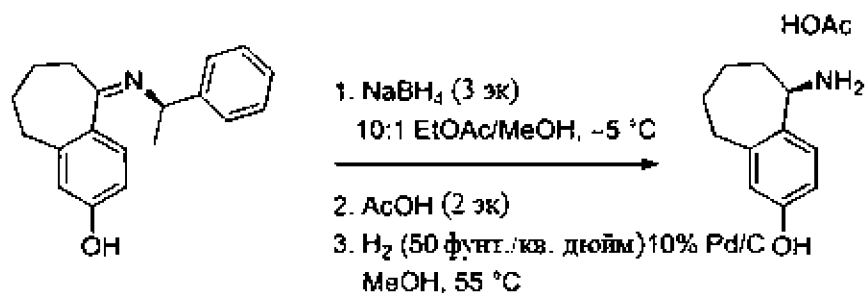
34

1. Синтез (R,Z)-5-((1-фенилэтил)имино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ола



Суспензию смеси 2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-она (Herdman C.A. *et al.*, Structural interrogation of benzosuberone-based inhibitors of tubulin polymerization, *Bioorganic & Medical Chemistry*, 23(24), 7497-7520, 2015) (10 г, 57 ммоль), (R)-(+)- α -метилбензиламина (9,0 г, 74 ммоль) и *p*-толуолсульфоновой кислоты (0,48 г, 2,84 ммоль) в 150 мл толуола нагревают с обратным холодильником в аппарате Дина-Старка. Спустя 16 ч аппарат Дина-старка убирают и нагревание с обратным холодильником продолжают пока не перегонят ~80 мл толуола, во время чего кристаллизуется твердое вещество. Смесь охлаждают до 0 °C, выдерживают при 0 °C в течение 2 ч, и затем фильтруют для получения (R,Z)-5-((1-фенилэтил)имино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ола в виде твердого вещества желто-коричневого цвета (после сушки - 13,5 г, выход: 85 %). Неочищенный продукт применяют на следующем этапе без дополнительной очистки.

2. Синтез (R)-5-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-олацетата

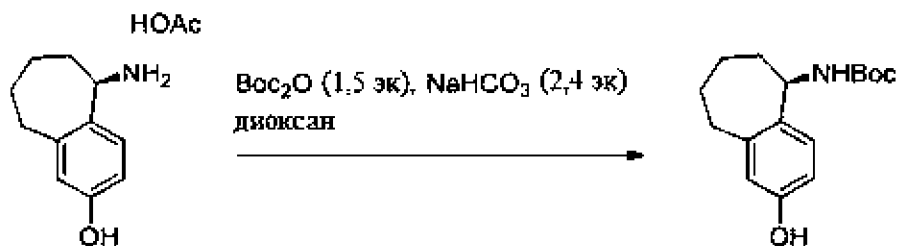


Суспензию (R,Z)-5-((1-фенилэтил)имино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ола (13,5 г, 48 ммоль) в 10:1 EtOAc/MeOH (148 мл) охлаждают до -5 °C. Порциями добавляют твердый NaBH₄ (5,45 г, 144 ммоль), при одновременном поддержании температуры ниже 5 °C. Смесь перемешивают при -5 °C в течение 40 мин. Спустя 1 ч добавляют воду (135 мл), а затем 5 Н HCl до pH ~6. Слои разделяют, и водную фазу экстрагируют 135 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывают рассолом (100 мл), сушат (Na₂SO₄) и фильтруют для получения раствора (R)-5-(((R)-1-фенилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ола, который применяют далее.

В раствор (R)-5-(((R)-1-фенилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ола (48 ммоль) в EtOAc (~185 мл) добавляют уксусную кислоту (5,8 г, 96 ммоль). Затем раствор концентрируют и применяют далее.

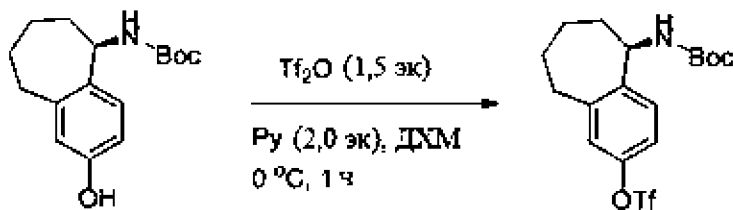
Добавляют MeOH (200 мл), а затем 10 % Pd/C (1,4 г, 10 % мас.). Смесь перемешивают в атмосфере H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм) при 55 °C в течение 16 ч. Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют. Добавляют метил-трет-бутиловый эфир (100 мл), а затем петролейный эфир (100 мл). Смесь перемешивают при 25 °C в течение 2 ч и фильтруют. После сушки при 50 °C выделяют (R)-5-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-олацетат (9,9 г, выход: 87 % для трех этапов).

3. Синтез (R)-(2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата



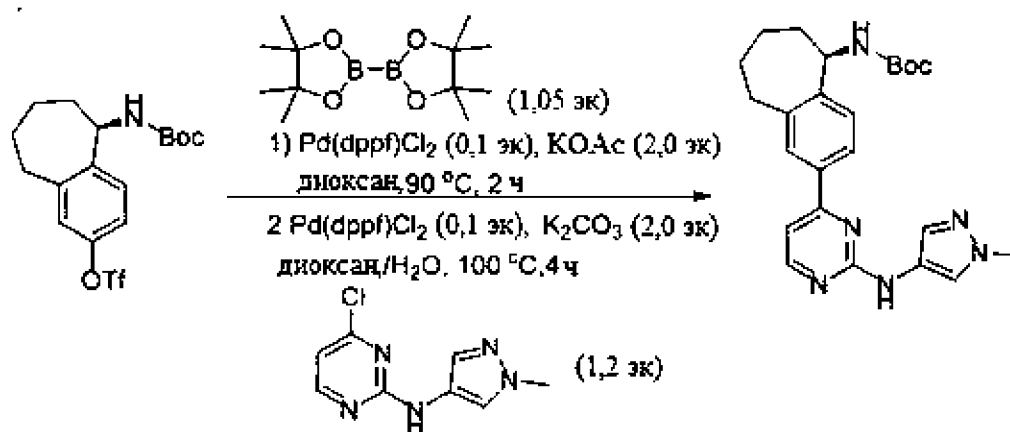
В раствор (R)-5-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-олацетата (9,9 г, 42 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляют водный NaHCO₃ (1 Н, 100 мл, 100 ммоль), а затем Boc₂O (13,7 г, 63 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют EtOAc (150 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (150 мл). Объединенные органические слои сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Добавляют МТБЭ (150 мл), а затем петролейный эфир (150 мл). После перемешивания в течение 2 ч смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют для получения маслянистой жидкости. Неочищенный материал очищают колоночной хроматографией на силикагеле для получения (R)-(2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета (7,8 г, выход: 67%, ee: 98,5%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)δ: 9,06 (s, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 2,65 (br s, 2H), 1,99-1,64 (m, 4H), 1,48-1,25 (m, 11H).

4. Синтез (R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-илтрифторметансульфоната



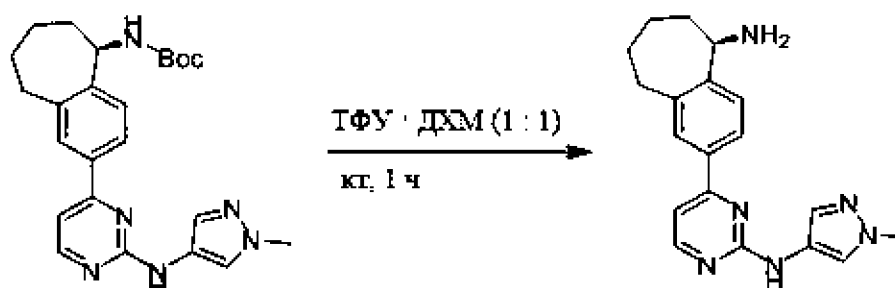
В раствор (R)-(2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата (1,0 мг, 3,6 ммоль) и пиридина (570 мг, 7,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0 °C добавляют Tf₂O (1,5 г, 5,4 ммоль). Смесь перемешивают при 0 °C в течение 1 ч. После разбавления водой (20 мл) смесь экстрагируют ДХМ (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывают водным NaHSO₄ (0,5 Н, 20 мл), чтобы довести водный слой до pH = 5-6, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС (M+H)⁺: 410,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,31 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 4,93-4,88 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 1,91-1,68 (m, 6H), 1,45 (s, 9H).

5. Синтез трет-бутил-(R)-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата



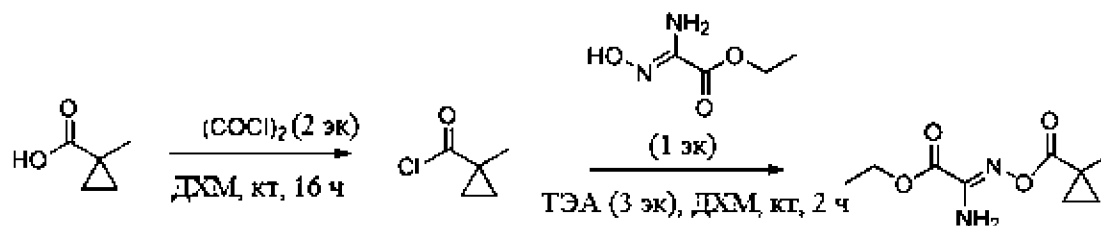
Синтез трет-бутил-(R)-2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата аналогичен синтезу трет-бутил-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепине-2(3H)-карбоксилата (Пример 2, Этап 11). Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH = 20:1) для получения трет-бутил-(R)-2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета (420 мг, выход: 68 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 435,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,41-8,37 (m, 1H), 7,88-7,77 (m, 3H), 7,55-7,36 (m, 4H), 7,05 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,18-2,17 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 5H), 1,28-1,24 (m, 9H).

6. Синтез (R)-4-(5-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин



Синтез (R)-4-(5-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид, описанному в Примере 2, Этапе 12. Неочищенный продукт применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС (M+H)⁺: 335,2

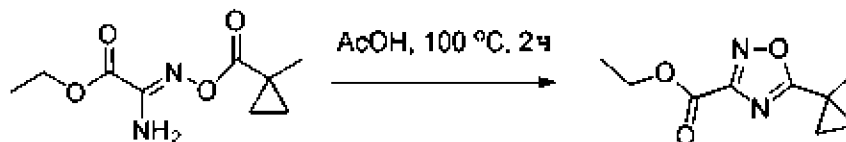
7. Синтез этил-(Z)-2-амино-2-(((1-метилциклопропан-1-карбонил)окси)имино)ацетата



В раствор 1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты (2 г, 20 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляют (COCl)₂ (5 г, 40 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч, а затем концентрируют для получения промежуточного ацилхлорида. В раствор этил-(Z)-2-амино-2-(гидроксиимино)ацетата (2,6 г, 20 ммоль) и

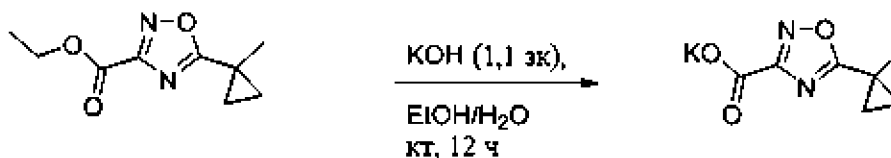
триэтиламина (6 г, 60 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют раствор промежуточного ацилхлорида в ДХМ (20 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 2 ч, промывают водой, сушат Na_2SO_4 , концентрируют для получения этил-(Z)-2-амино-2-(((1-метилциклопропан-1-карбонил)окси)имино)ацетата в виде твердого вещества белого цвета (3,0 г, выход: 63 %). ИЭР-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 215,1

8. Синтез этил-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата



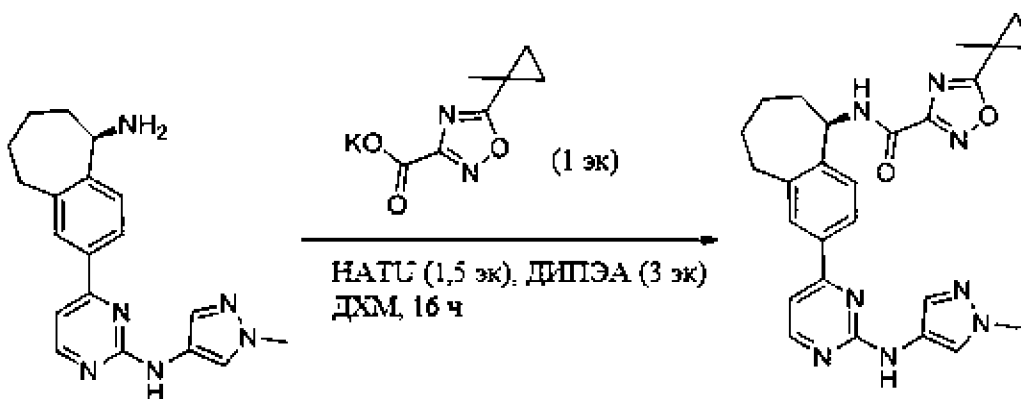
Раствор этил-(Z)-2-амино-2-(((1-метилциклопропан-1-карбонил)окси)имино)ацетата (3,0 г, 14 ммоль) в AcOH (20 мл) перемешивают при 100 °C в течение 2 ч, а затем концентрируют. Остаток разбавляют ДХМ (20 мл), промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (3 x 10 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc = 10:1) для получения этил-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (1,1 г, выход: 52 %). ИЭР-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 197,1.

9. Синтез 5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата калия



Этил 5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата (1,0 г, 5,0 ммоль) и KOH (308 мг, 5,5 ммоль) растворяют $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 20 мл). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 12 ч, а затем концентрируют для получения 5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата калия в виде твердого вещества желтого цвета (1,1 г, выход: 95 %). ИЭР-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 169,1.

10. Синтез N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (I-IM_6)

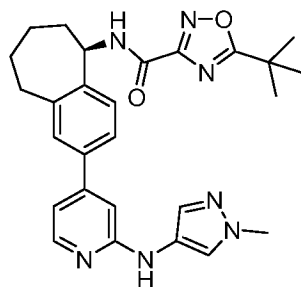


34

В раствор 5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата калия (123 мг, 0,6 ммоль), ДИПЭА (232 мг, 0,75 ммоль) и HATU (342 мг, 0,9 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют (R)-4-(5-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин (150 мг, 0,50 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. После разбавления водой (60 мл) смесь экстрагируют ДХМ (80 мл x 2). Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ для получения (R)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-

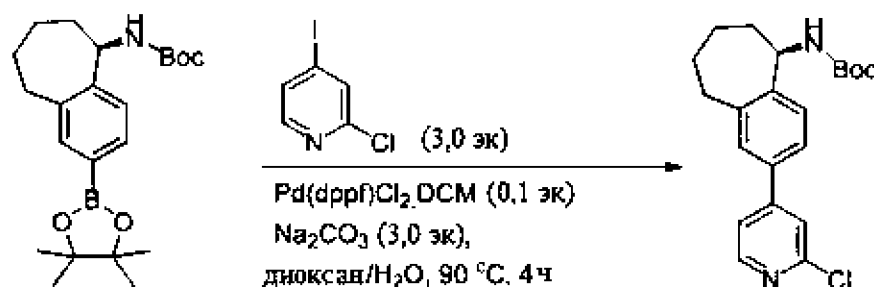
6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид в виде твердого вещества белого цвета (60 мг, выход: 30 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 485,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,40 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,43 (d, J = 10 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,09-1,86 (m, 5H), 1,64 (s, 3H), 1,54-1,45 (m, 3H), 1,21-1,18 (m, 2H).

Пример 35. (R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (соединение 35)



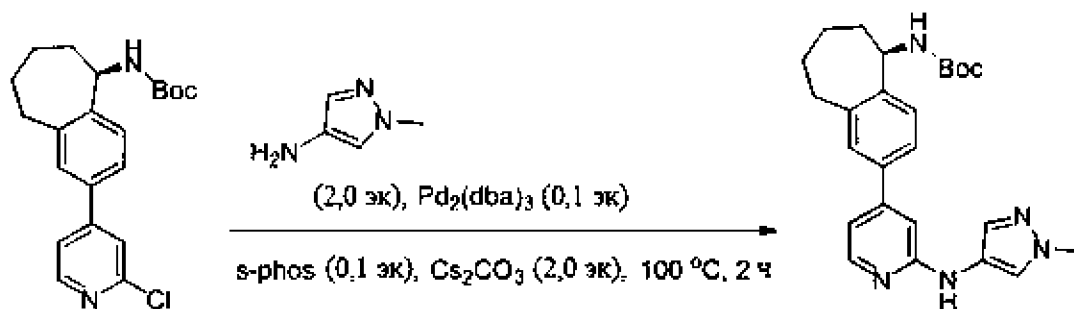
35

1. Синтез трет-бутил-(R)-(2-(2-хлорпиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата



Синтез трет-бутил-(R)-(2-(2-хлорпиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата аналогичен синтезу трет-бутил-1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепине-3(2H)-карбоксилата (Пример 1, Этап 12). Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/EtOAc = 1/50) для получения трет-бутил-(R)-(2-(2-хлорпиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета (350 мг, выход: 44 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 373,2.

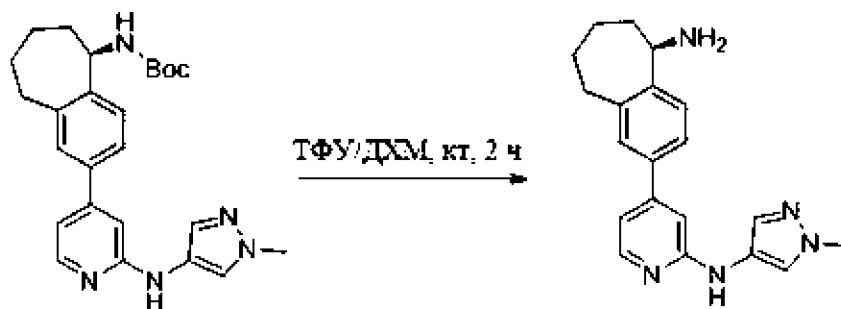
2. Синтез трет-бутил-(R)-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата



В раствор трет-бутил-(R)-(2-(2-хлорпиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата (400 мг, 1,1 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляют 1-метил-1H-пиразол-4-амин (210 мг, 2,1

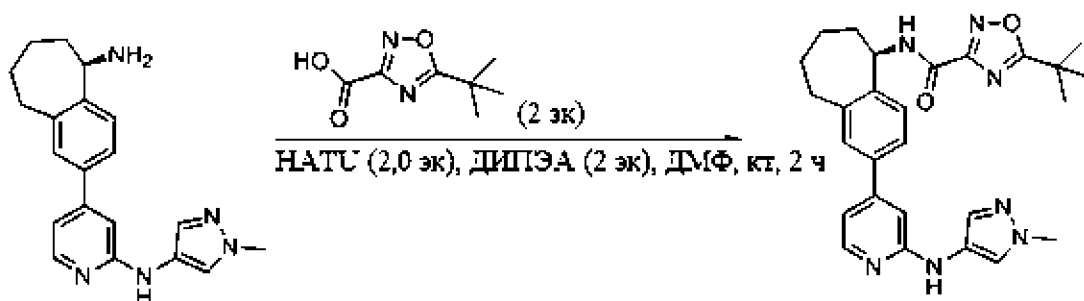
ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (100 мг, 0,11 ммоль), SPhos (45 мг, 0,11 ммоль) и Cs_2CO_3 (680 мг, 2,1 ммоль). Смесь нагревают до 100 °С в течение 2 ч и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{EtOAc} = 1/50$) для получения трет-бутил-(R)-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата (330 мг, выход: 71 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 434,2.

3. Синтез (R)-4-(5-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин



Синтез (R)-4-(5-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоамида (Пример 1, Этап 13). Неочищенный продукт (R)-4-(5-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-амин в виде твердого вещества желтого цвета (200 мг, выход: 79 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 334,2.

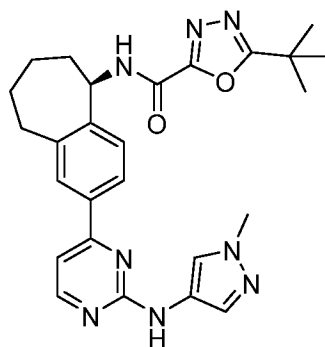
4. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида (I-IM_65)



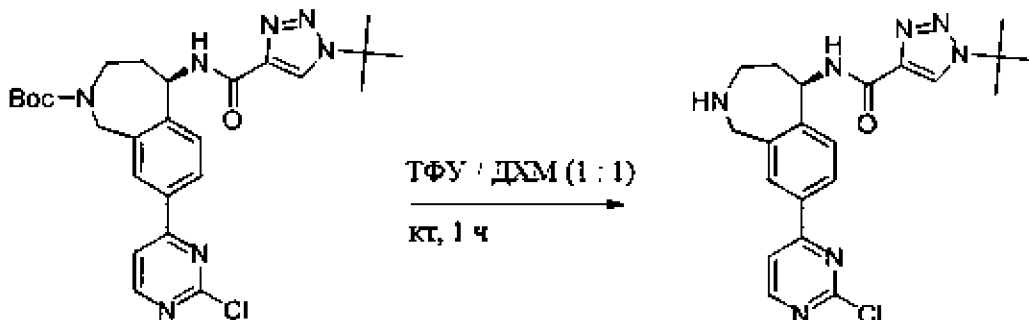
35

Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида аналогичен синтезу N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида, описанному в Примере 34, Этапе 10. Смесь очищают препаративной ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения (R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида в виде твердого вещества желтого цвета (100 мг, выход: 88 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 486,3. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,17-8,16 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,22-6,18 (m, 1H), 5,44-5,40 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 4H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Пример 36. (R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (соединение 36a)

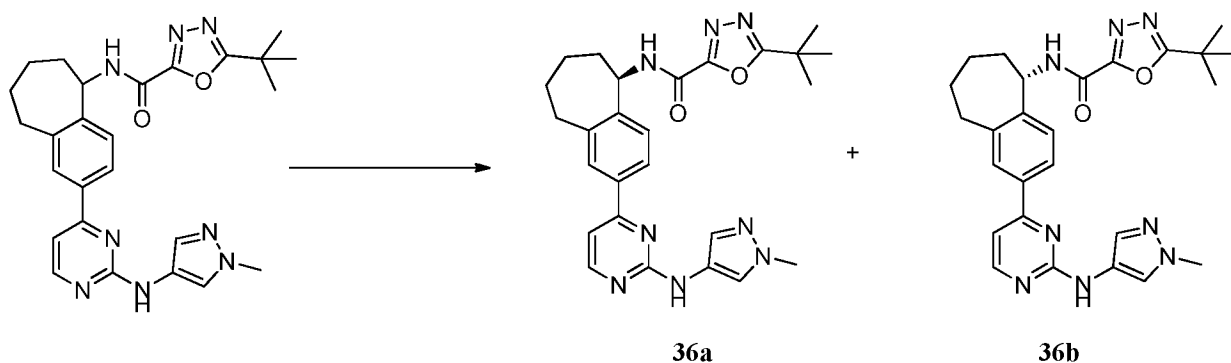


1. Синтез (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида



Синтез (R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида аналогичен синтезу (R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (Пример 9, Этап 4). Неочищенный продукт применяют на следующем этапе без очистки. ИЭР-МС (M+H)⁺: 427,2.

2. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (соединение 36a) и (S)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (соединение 36b)



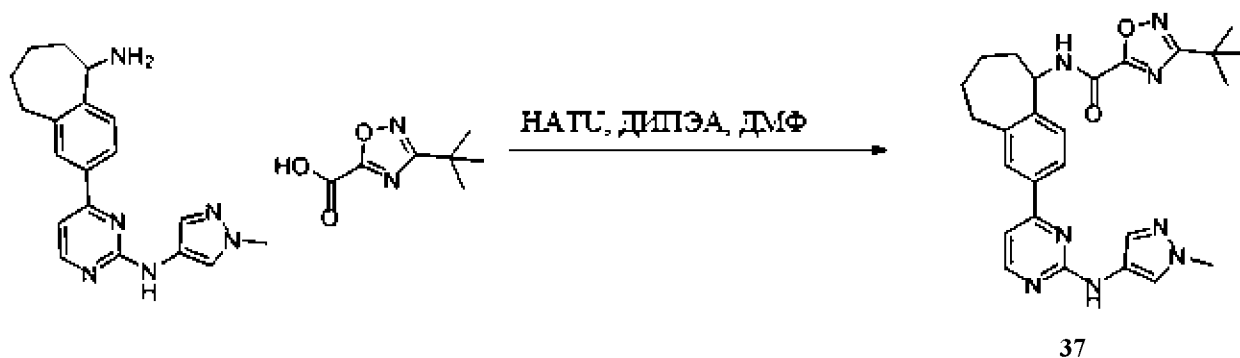
{2-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензоциклогептен-5-ил}амид 3-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоновой кислоты (76 мг) подвергают разделению с помощью СФХ (IA 2 x (2 x 15 см), 30 % этанол/CO₂, 100 Бар, 70 мл/мин, 220 нм, ввод. об.: 1 мл, 5 мг/мл, этанол), что дает 43 мг пика 1 (химическая чистота 99 %, ee >99%) и 36 мг пика 2 (химическая чистота 99 %, ee >99%).

Пик 1 обозначает (R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида: ЖХМС: Rt 1,23 мин, m/z

487,00. ^1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) 8,41 (d, $J = 5,27$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 11,80$ Гц, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,53$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 5,27$ Гц, 1H), 5,43 (d, $J = 9,29$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,96 - 3,24 (m, 2H), 1,74 - 2,25 (m, 5H), 1,51 (s, 9H), 1,28 - 1,43 (m, 1H).

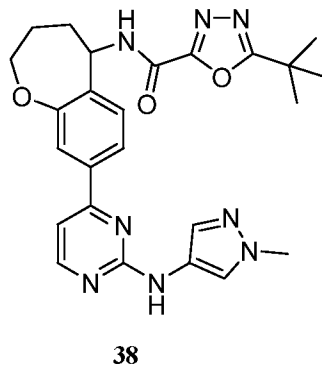
Пик 2 обозначает (S)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид: ЖХМС: Rt 1,23 мин, m/z 487,00. ^1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) 8,40 (d, $J = 5,27$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 12,05$ Гц, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,53$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 5,27$ Гц, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,93 - 3,21 (m, 2H), 1,78 - 2,23 (m, 5H), 1,51 (s, 9H), 1,31 (s, 1H).

Пример 37. 3-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид (соединение 37)

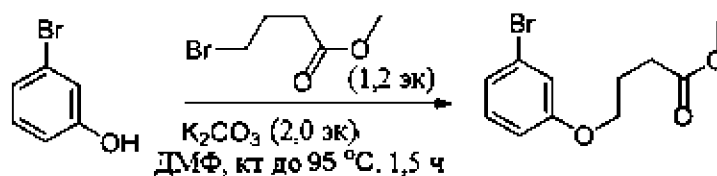


В раствор 3-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоновой кислоты (1,0 мг, 0,60 ммоль), N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (273 мг, 0,72 ммоль) и 4-(5-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (200 мг, 0,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,3 мл) добавляют N,N-диизопропилэтиламин (0,42 мл, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи и гасят MeOH. После обработки препаративная ВЭЖХ дает 3-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид в виде твердого вещества (186 мг, выход: 64 %). ЖХМС: Rt 1,38 мин, m/z 487,1. ^1H -ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) 8,29 (br. s., 1H), 7,97 - 8,09 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (br. s., 1H), 7,43 (d, $J = 8,78$ Гц, 2H), 5,41 (d, $J = 9,79$ Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,87 - 3,18 (m, 2H), 1,70 - 2,29 (m, 5H), 1,45 (s, 10H).

Пример 38. 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (соединение 38)

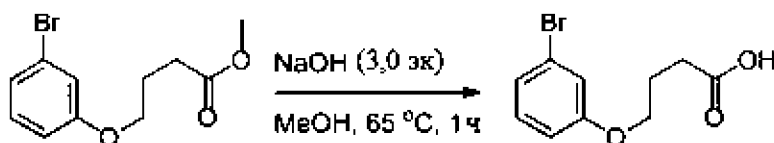


1. Синтез метил-4-(3-бромофенокси)бутаноата



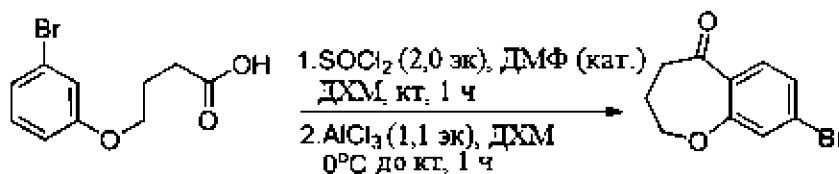
В раствор 3-бромфенола (3,44 г, 20,0 ммоль) и метил-4-бромбутаноата (4,32 г, 24,0 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют K_2CO_3 (5,52 г, 40,0 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 0,5 ч, и затем нагревают при перемешивании при 90°C в течение 1 ч. После разбавления EtOAc (200 мл), смесь промывают водой (3 x 50 мл), сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10:1) для получения метил-4-(3-бромфенокси)бутаноата в виде жидкости белого цвета (5,2 г, выход: 96 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 273,1.

2. Синтез 4-(3-бромфенокси)бутановой кислоты



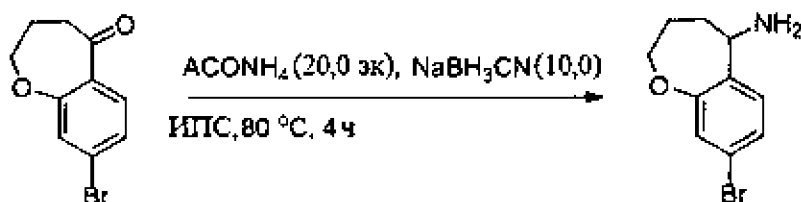
В раствор метил-4-(3-бромфенокси)бутаноата (4,9 г, 19 ммоль) в MeOH (40 мл) и H_2O (40 мл) добавляют NaOH (2,3 г, 57 ммоль). Смесь перемешивают при 65°C в течение 1 ч. Затем растворитель концентрируют при пониженном давлении. pH остатка доводят до 3 с помощью HCl (1 Н). Смесь экстрагируют EtOAc (3 x 100 мл x 3). Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении для получения 4-(3-бромфенокси)бутановой кислоты (4,8 г, выход: 98 %). Неочищенный продукт применяют на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС (M+H)⁺: 259,1. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,24-7,20 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 3,97 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,35 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,92-1,88 (m, 2H).

3. Синтез 8-бром-3,4-дигидробензо[b]оксепин-5(2H)-она



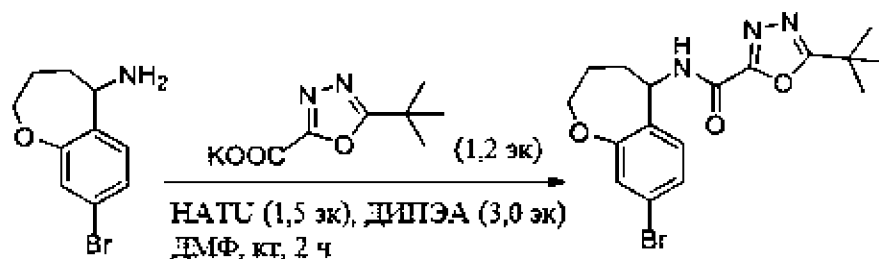
В раствор 4-(3-бромфенокси)бутановой кислоты (1,82 г, 7,04 ммоль) в ДХМ (35 мл) добавляют SOCl_2 (1,67 г, 14 ммоль) и ДМФ (кат.). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 1 ч. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении и сушат в вакууме в течение 2 ч. Остаток растворяют в ДХМ (35 мл) и охлаждают на ледяной бане. Добавляют AlCl_3 (1,02 г, 80 ммоль), и смесь перемешивают при температуре от 0°C до кт в течение 12 ч. Смесь выливают в конц. HCl (10 мл) и экстрагируют EtOAc (2 x 50 мл). Органические слои промывают водой (50 мл) и рассолом (50 мл), и сушат над сульфатом натрия. После концентрирования при пониженном давлении неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 4:1) для получения 8-бром-3,4-дигидробензо[b]оксепин-5(2H)-она в виде твердого вещества белого цвета (1,2 г, выход: 71 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 241,1. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,64 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 4,25 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,89 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H).

4. Синтез 8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-амина



В смесь 8-бром-3,4-дигидробензо[*b*]оксепин-5(2H)-она (1,2 г, 5,0 ммоль) в *i*-PrOH (50 мл) добавляют NH_4OAc (7,63 г, 100 ммоль) и NaBH_3CN (3,15 г, 50 ммоль). Смесь перемешивают при 80 °C в течение 4 ч. После охлаждения смесь подщелачивают до pH > 12 с помощью NaOH (1 Н). Смесь экстрагируют ДХМ (250 мл x 2). Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 20:1) для получения 8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-5-амин в виде твердого вещества белого цвета (900 мг, выход: 75 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3$)⁺: 225,1.

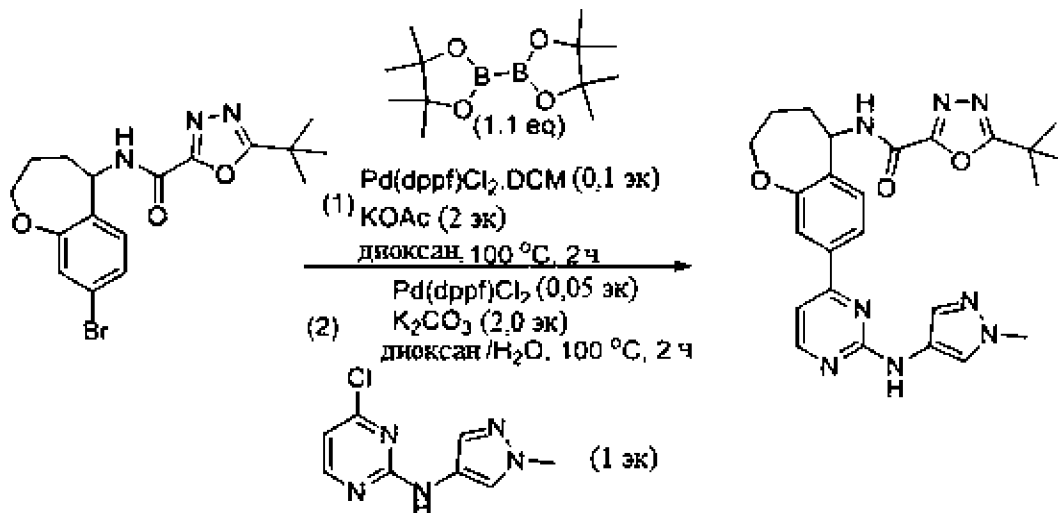
5. Синтез *N*-(8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-5-ил)-5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида



В раствор 8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[*c*]оксепин-5-амин (500 мг, 2,23 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляют 5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат калия (557 мг, 2,68 ммоль, 1,2 экв.), НАТУ (1,3 г, 3,35 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (863 мг, 6,69 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч. Раствор разбавляют EtOAc (150 мл) и промывают водой (50 мл и рассолом (2 x 50 мл). Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют посредством роторного испарителя. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05 % $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения

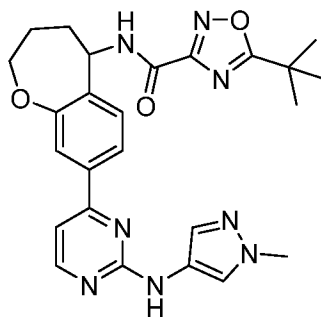
N-(8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-5-ил)-5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (210 мг, выход: 30 %) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 394,1.

6. Получение 5-(трет-бутил)-*N*-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида

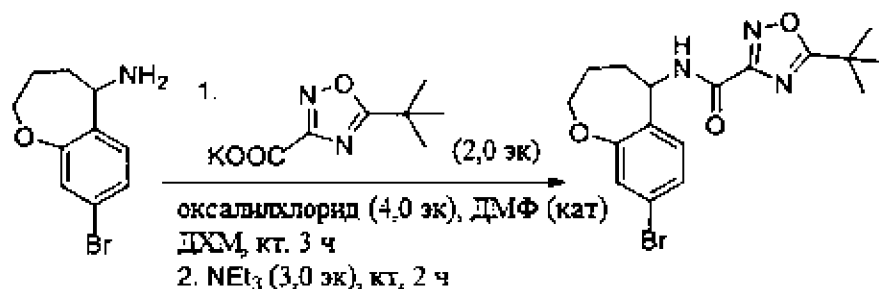


В смесь N-(8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)-5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (393 мг, 1,00 ммоль) и PinB-BPin (263 мг, 1,1 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере N₂ добавляют KOAc (196 мг, 2,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂•DCM (81 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивают в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 2 ч. После охлаждения добавляют 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (209 мг, 1,0 ммоль), K₂CO₃ (276 мг, 2,0 ммоль) и H₂O (2,5 мл). Смесь перемешивают в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 2 ч. После охлаждения смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH = 20:1) для получения 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (50 мг, выход: 21 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 489,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,26 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,35-5,32 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,00-1,98 (m, 4H), 1,36 (s, 9H).

Пример 39. Синтез 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-2-карбоксамида (соединение 39)

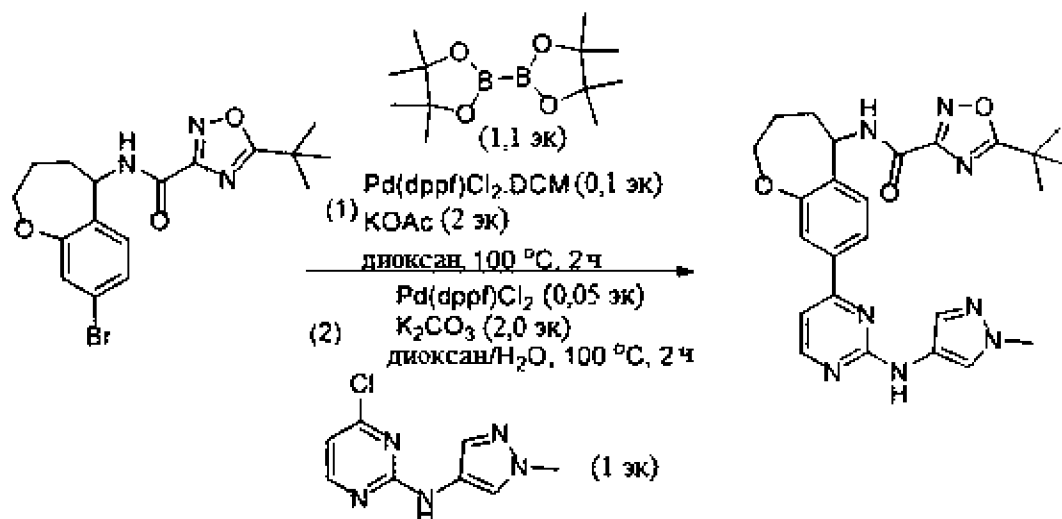


1. Синтез N-(8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-2-карбоксамида



Синтез N-(8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида аналогичен синтезу (R)-8-бром-5-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[c]азепин-2-карбоксилата в Примере 2, Способе 2, Этапа 2. Неочищенный материал очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 3:1) для получения N-(8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-2-карбоксамида (610 мг, выход: 85 %) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ИЭР-МС (M+H)⁺: 394,1.

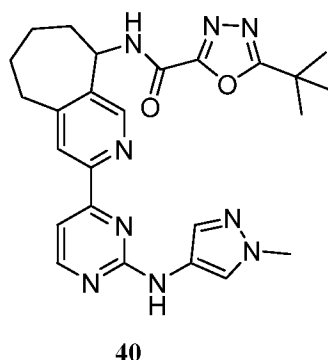
2. Получение 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-2-карбоксамида



39

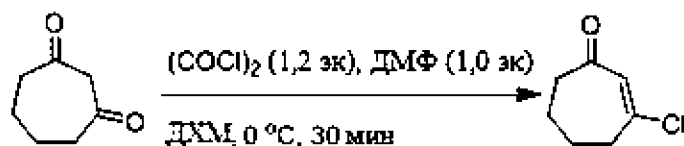
В смесь N-(8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-2-карбоамида (135 мг, 0,34 ммоль) и PinB-BPin (96 мг, 0,38 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (3 мл) в атмосфере N_2 добавляют KOAc (68 мг, 0,69 ммоль) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (24 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивают в атмосфере N_2 при 100 °C в течение 2 ч. После охлаждения добавляют 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (71 мг, 0,34 ммоль), K_2CO_3 (95 мг, 0,69 ммоль) и H_2O (0,8 мл). Смесь перемешивают в атмосфере N_2 при 100 °C в течение 2 ч. После охлаждения смесь концентрируют и очищают с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 20:1) для получения 5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-2-карбоамида в виде твердого вещества желтого цвета (77 мг, выход: 46 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 489,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,35 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,46-5,44 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Пример 40. 5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[c]пиридин-9-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоамида (соединение 40)



40

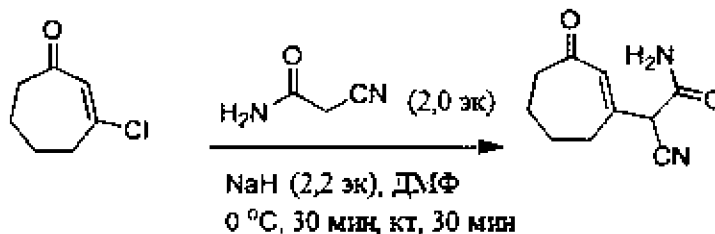
1. Синтез 3-хлорциклогепт-2-ен-1-она



В раствор циклогептан-1,3-диона (20,0 г, 0,16 моль) и ДМФ (11,6 г, 0,16 моль) в ДХМ (500 мл) при 0 °C по каплям добавляют оксалилхлорид (24,4 г, 0,19 моль). После перемешивания при 0 °C в течение 30 мин

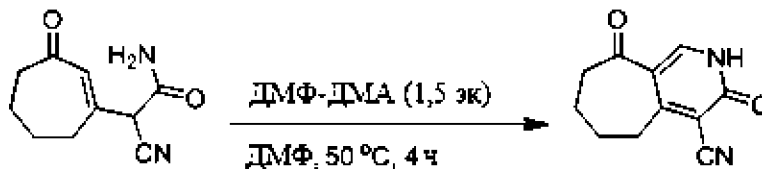
реакционную смесь промывают водой (3 x 500 мл). Затем водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром (4 x 300 мл). Объединенные фазы ДХМ и диэтилового эфира сушат над MgSO_4 и концентрируют для получения 3-хлорциклогепт-2-ен-1-она (неочищенный, 22,8 г, применяется на следующем этапе) в виде маслянистой жидкости коричневого цвета. ИЭР-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 145,1.

2. Синтез 2-циано-2-(3-оксоциклогепт-1-ен-1-ил)ацетамида



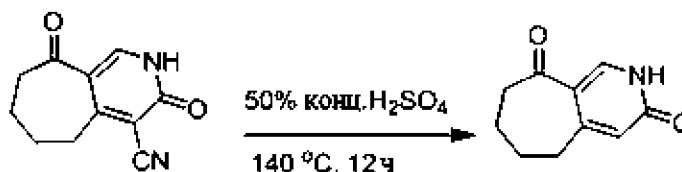
В раствор 2-цианоацетамида (26,9 г, 0,32 моль) в ДМФ (300 мл) при 0 °C одной порцией добавляют NaN (60 % в минеральном масле, 14,1 г, 0,35 моль). После перемешивания при 0 °C в течение 30 мин по каплям добавляют раствор 3-хлорциклогепт-2-ен-1-она (22,8 г, 0,16 моль) в ДМФ (100 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, и ДМФ удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде (350 мл). Раствор промывают этилацетатом (4 x 150 мл), доводят до pH 2-3 с помощью 3,0 Н водной HCl и экстрагируют 10 % MeOH/ДХМ (6 x 300 мл). Объединенные экстракты последних сушат над MgSO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир = 4:1) для получения 2-циано-2-(3-оксоциклогепт-1-ен-1-ил)ацетамида в виде маслянистой жидкости желтого цвета (22,0 г, выход: 73 % для двух этапов). ИЭР-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 193,1.

3. Синтез 3,9-диоксо-3,5,6,7,8,9-гексагидро-2H-циклогепта[с]пиридин-4-карбонитрила



В раствор 2-циано-2-(3-оксоциклогепт-1-ен-1-ил)ацетамида (22,0 г, 0,11 моль) в ДМФ (150 мл) по каплям в течение 0,5 ч добавляют ДМФ-ДМА (22,8 мл, 0,17 моль). Реакционную смесь перемешивают при 50 °C в течение 4 ч и концентрируют при пониженном давлении. Полученную маслянистую жидкость коричневого цвета растворяют в водном NaOH (1,0 Н, 200 мл), промывают хлороформом (5 x 150 мл) и медленно при 0 °C подкисляют HCl (6,0 Н) до pH 2-3. Твердое вещество коричневого цвета 3,9-диоксо-3,5,6,7,8,9-гексагидро-2H-циклогепта[с]пиридин-4-карбонитрил (17,0 г, выход: 74 %) собирают фильтрованием и сушат в вакууме. ИЭР-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 203,1. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,16 (s, 1H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H).

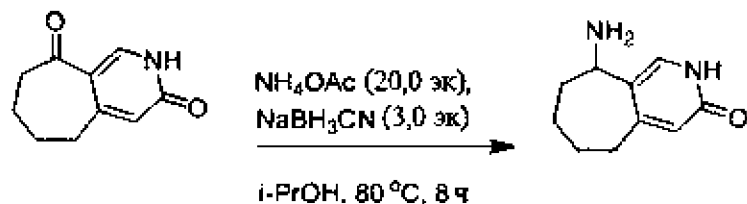
4. Синтез 5,6,7,8-тетрагидро-2H-циклогепта[с]пиридин-3,9-диона



Раствор 3,9-диоксо-3,5,6,7,8,9-гексагидро-2H-циклогепта[с]пиридин-4-карбонитрила (17,0 г, 0,084 моль) в 50%-ной концентрированной серной кислоте (100 мл) перемешивают при 140 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь медленно при 0 °C нейтрализуют 50%-ным гидроксидом натрия до pH 7-8. Воду удаляют

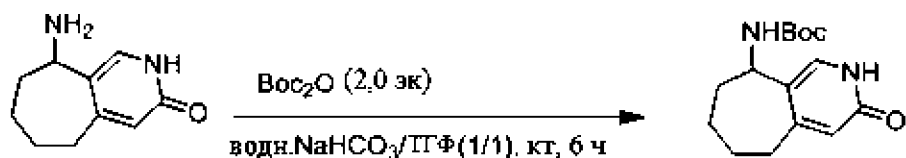
при пониженном давлении. Остаток растворяют в теплом хлороформе, а нерастворимое твердое вещество удаляют фильтрованием. Фильтрат концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH = 20:1) для получения 5,6,7,8-тетрагидро-2H-циклогепта[с]пиридин-3,9-диона в виде твердого вещества желтого цвета (9,5 г, выход: 63 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 178,1.

5. Синтез 9-амино-2,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-циклогепта[с]пиридин-3-она



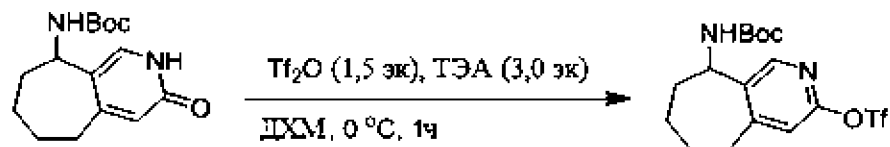
Смесь 5,6,7,8-тетрагидро-2H-циклогепта[с]пиридин-3,9-диона (7,0 г, 39,5 ммоль), NH₄OAc (60,8 г, 790,0 ммоль) и NaBH₃CN (7,4 г, 118,5 ммоль) в i-PrOH (150 мл) нагревают до 80 °С в течение 8 ч и охлаждают до кт. Раствор применяют на следующем этапе без очистки. ИЭР-МС (M+H)⁺: 179,2.

6. Синтез трет-бутил-(3-оксо-3,5,6,7,8,9-гексагидро-2H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата



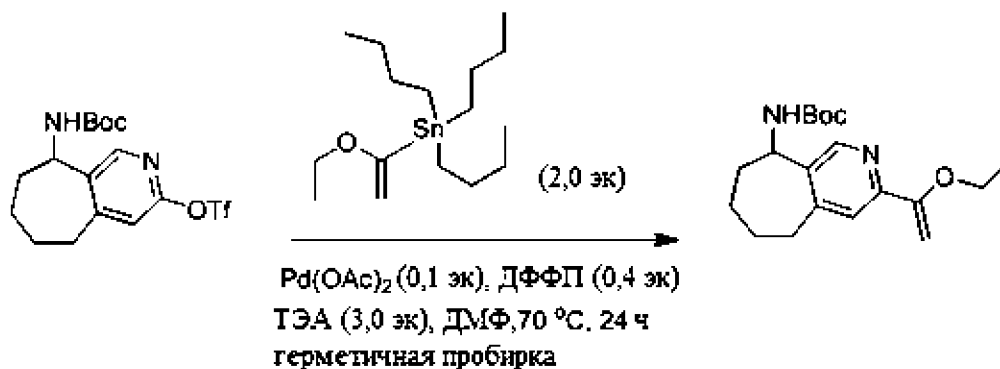
В предыдущий раствор добавляют NaHCO₃ (водный, 50 мл), ТГФ (50 мл) и Boc₂O (17,2 г, 79,0 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 6 ч. После концентрирования и разбавления водой (100 мл) смесь экстрагируют ДХМ (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом (200 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH = 20:1) для получения трет-бутил-(3-оксо-3,5,6,7,8,9-гексагидро-2H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета (6,2 г, выход: 56 % для двух этапов). ИЭР-МС (M+H)⁺: 279,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,25 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,30 (brs, 1H), 2,65-2,63 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,39-1,35 (m, 2H).

7. Синтез 9-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-3-илтрифторметансульфоната



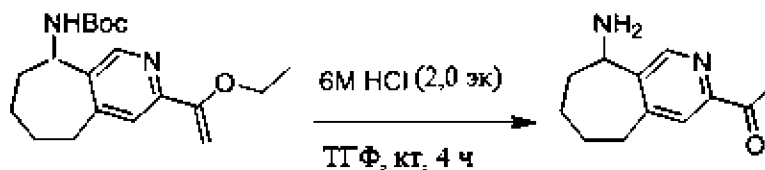
В раствор трет-бутил-(3-оксо-3,5,6,7,8,9-гексагидро-2H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата (6,2 г, 22,3 ммоль) и триэтиламина (6,8 г, 66,9 ммоль) в ДХМ (150 мл) при 0 °С по каплям добавляют Tf₂O (9,4 г, 33,5 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч. Раствор разбавляют водой (150 мл) и экстрагируют ДХМ (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/MeOH = 4:1) для получения 9-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-3-илтрифторметансульфоната в виде твердого вещества желтого цвета (5,7 г, выход: 63 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 411,1.

8. Синтез трет-бутил-(3-(1-этоксивинил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата



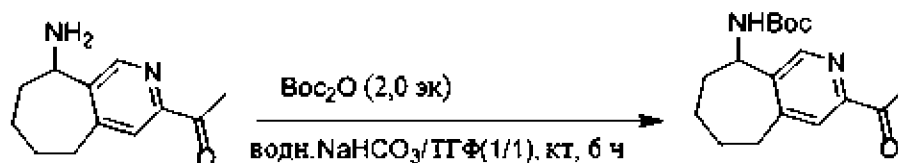
Смесь 9-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-3-илтрифторметансульфоната (2,4 г, 5,85 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станната (4,3 г, 11,7 ммоль), триэтиламина (1,8 г, 17,6 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (131 мг, 0,58 ммоль) и ДФФП (903 мг, 2,34 ммоль) в 50 мл ДМФ перемешивают в атмосфере азота при 70 °С в течение 2 ч в герметичной пробирке. Смесь разбавляют EtOAc (200 мл) и промывают водой (3 x 100 мл). Органическую фазу сушат с Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 4:1) для получения трет-бутил-(3-(1-этоксивинил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета (1,0 г, выход: 51 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 333,2.

9. Синтез 1-(9-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-3-ил)этан-1-она



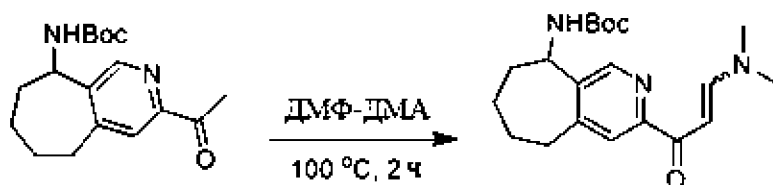
В раствор трет-бутил-(3-(1-этоксивинил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата (1,0 г, 3,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляют HCl (1 мл, 6,0 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Раствор применяют на следующем этапе без очистки. ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 205,1.

10. Синтез трет-бутил-(3-ацетил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата



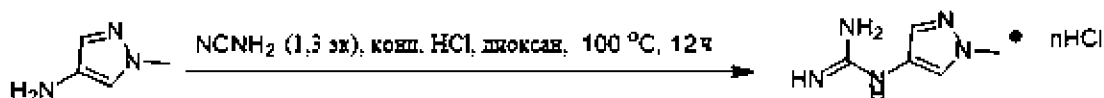
Синтез трет-бутил-(3-ацетил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата аналогичен синтезу трет-бутил-(3-оксо-3,5,6,7,8,9-гексагидро-2H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата (Пример 40, Этап 6). Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 4:1) для получения трет-бутил-(3-ацетил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета (550 мг, выход: 60 % для двух этапов). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 305,2. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ : 8,54 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,99-4,97 (m, 2H), 2,91-2,90 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,94-1,74 (m, 4H), 1,62-1,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

11. Синтез трет-бутил-(3-(3-диметиламино)акрилоил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата



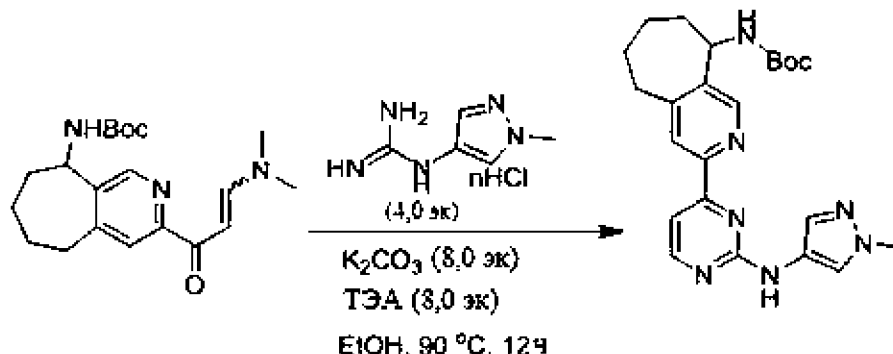
Раствор трет-бутил-(3-ацетил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата (550 мг, 1,8 ммоль) в ДМФ-ДМА (10 мл) перемешивают при 100 °С в течение 2 ч. После концентрирования неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой ($\text{CH}_3\text{CN}/0,05\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в воде) для получения трет-бутил-(3-(3-диметиламино)акрилоил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата (380 мг, выход: 61 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 360,2.

12. Синтез 1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)гуанидин гидрохлорида



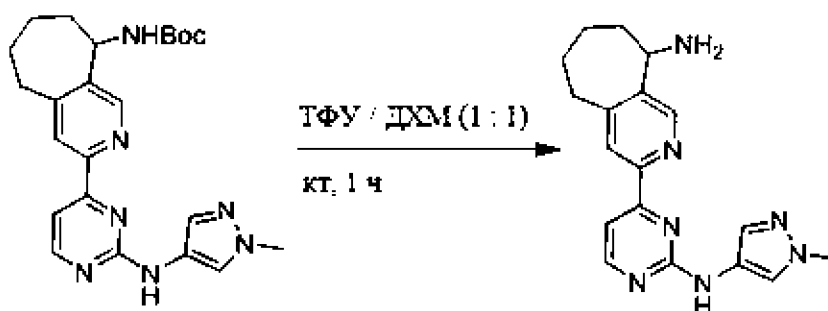
В раствор 1-метил-1H-пиразол-4-амина (500 мг, 5 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляют цианамид (273 г, 6,5 ммоль, 1,3 экв.) и конц. HCl (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при 100 °С в течение 12 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из соразтворителя MeOH и Et₂O. 1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)гуанидин гидрохлорид (600 мг, выход: 55 %) получают в виде твердого вещества желтого цвета. ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 140,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 7,78 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

13. Синтез трет-бутил-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата



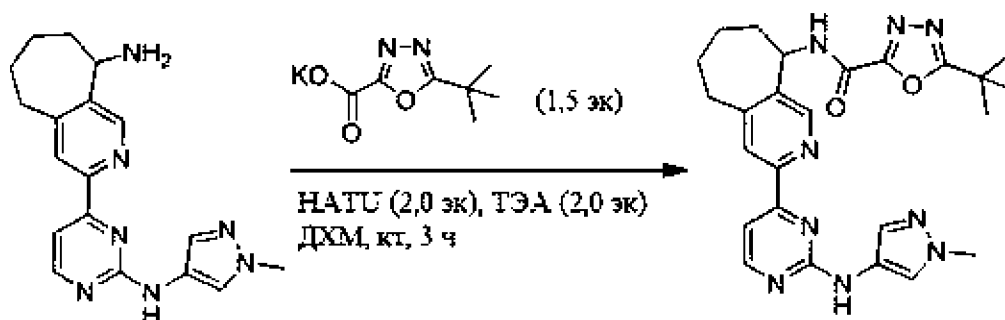
Смесь 1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)гуанидин гидрохлорида (588 мг, 4,23 ммоль), K₂CO₃ (1,2 г, 8,46 ммоль) и триэтиламина (855 мг, 8,46 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивают при кт в течение 1 ч, затем добавляют трет-бутил-(3-(3-диметиламино)акрилоил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамат (380 мг, 1,06 ммоль), и смесь нагревают до 90 °С в течение 12 ч. После концентрирования неочищенный продукт очищают ВЭЖХ с обращенной фазой ($\text{CH}_3\text{CN}/0,05\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в воде) для получения трет-бутил-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата (240 мг, выход: 52 %). ИЭР-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 436,2. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,57 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,00 (br, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,01-1,82 (m, 5H), 1,51-1,46 (m, 10H).

14. Синтез 3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-амина



В раствор трет-бутил-3-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[с]пиридин-9-амина (240 мг, 0,55 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют ТФУ (5 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. После концентрирования остаток подщелачивают NaHCO_3 (водным) и экстрагируют ДХМ (3 x 30 мл), сушат и концентрируют для получения 3-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[с]пиридин-9-амина в виде твердого вещества желтого цвета (170 мг, выход: 92 %, применяется на следующем этапе без дополнительной очистки). ИЭР-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 336,2.

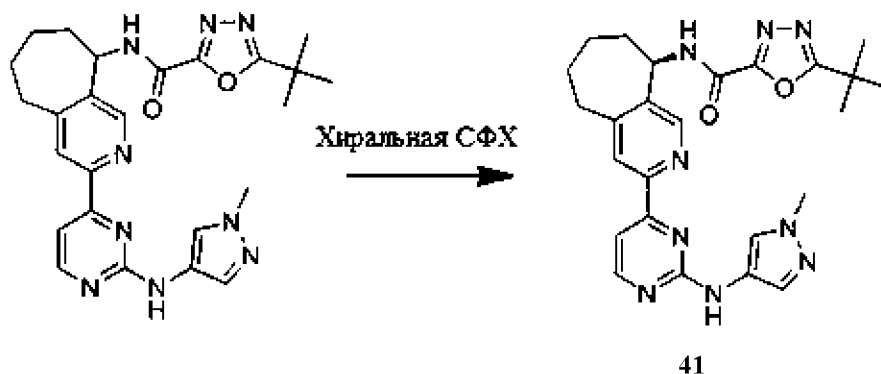
15. Синтез 5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (I-IM_29)



40

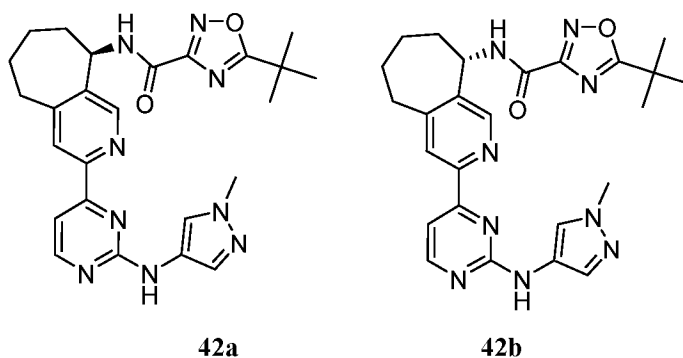
В раствор 3-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[с]пиридин-9-амина (80 мг, 0,24 ммоль) и триэтиламина (49 мг, 0,48 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют HATU (182 мг, 0,48 ммоль) и 5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата калия (75 мг, 0,36 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 3 ч. Затем добавляют воду (30 мл), и смесь экстрагируют ДХМ (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH = 10:1) для получения 5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (60 мг, выход: 51 %). ИЭР-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 487,9. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,52 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,47-5,45 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,13-1,98 (m, 5H), 1,51-1,49 (m, 10H).

Пример 41. (R)-5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (соединение 41)

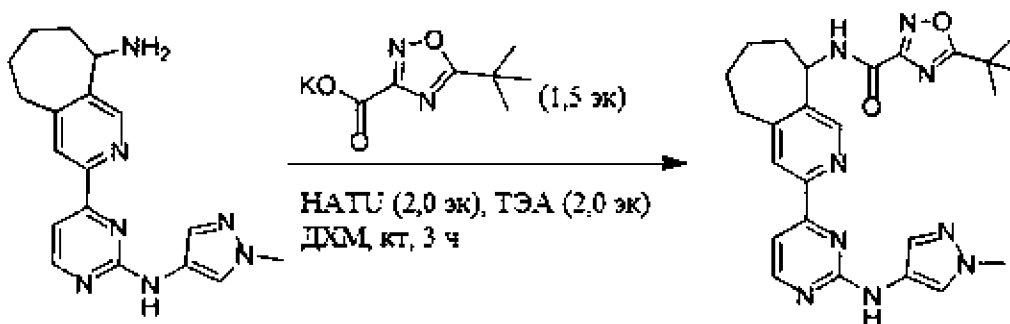


5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (216 мг, 0,44 ммоль) подвергают разделению с помощью хиральной СФХ (CHIRALPAK AS-H 30 x 250 мм, 5 мкм; соразтворитель: 20% метанол + 0,1 % ДЭА в CO₂ (скорость потока: 100 г/мин); противодавление в системе: 120 Бар) для получения (R)-5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид (93 мг, выход: 43 %) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (M+H)⁺: 488,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: ppm 8,52 (s, 1 H), 8,49 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,55 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 5,46 (br d, J=9,5 Гц, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,07 (br t, J=4,4 Гц, 2 H), 2,12 (br d, J=8,8 Hz, 2 H), 1,91 - 2,05 (m, 3 H), 1,44 - 1,57 (m, 10 H).

Пример 42: (R)-5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (соединение 42a) и (S)-5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (соединение 42b)



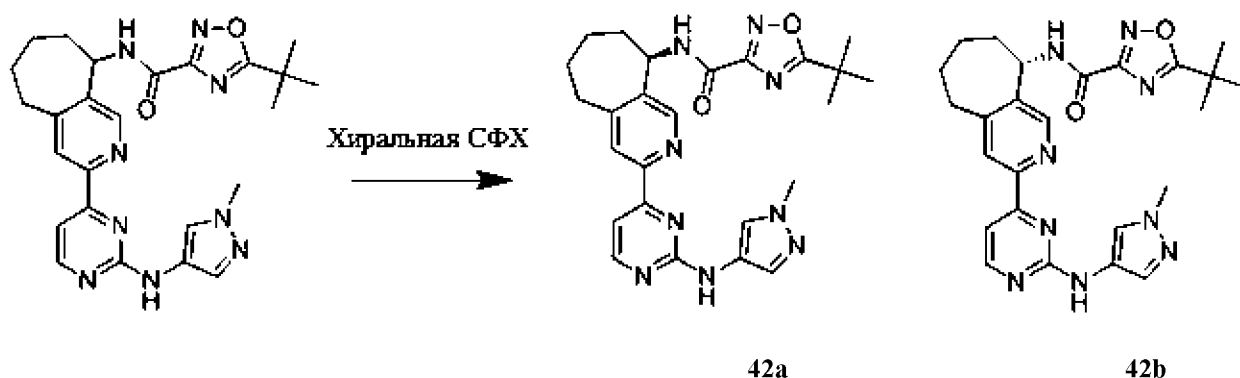
1. Синтез 5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



Синтез 5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-(3-(2-

((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида (Пример 40, Этап 15). Фильтрат очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH = 10:1) для получения 5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета (55 мг, выход: 47 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 487,9. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,50 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,49-5,47 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,12-1,97 (m, 5H), 1,52-1,50 (m, 10H).

2. Синтез (R)-5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (I-IM_31) и (S)-5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (соединение 42)

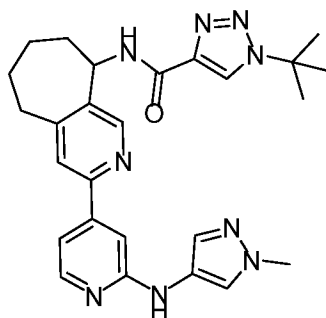


5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (40 мг, 0,08 ммоль) подвергают разделению с помощью хиральной СФХ (CHIRALPAK AS-H 30 x 250 мм, 5 мкм; соразтворитель: 30% метанол + 0,1 % ДЭА в CO₂ (скорость потока: 100 г/мин); противодавление в системе: 120 Бар) для получения (R)-5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (11 мг, выход: 27 %) и (S)-5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (10 мг, выход: 26 %) в виде твердых веществ белого цвета.

(R): ИЭР-МС (M+H)⁺: 488,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,51 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,55 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 5,48 (br d, J=9,3 Гц, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,01 - 3,11 (m, 2 H), 1,90 - 2,14 (m, 5 H), 1,50 - 1,53 (m, 9 H).

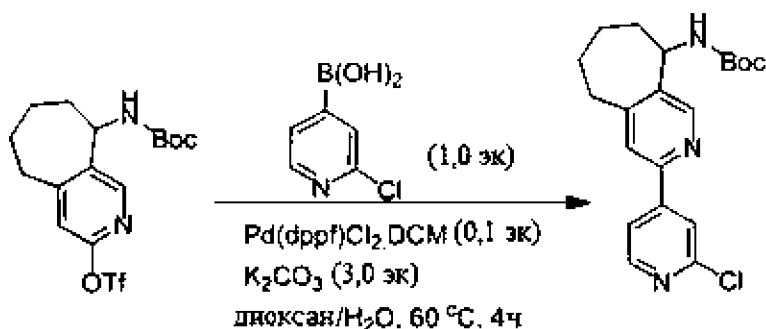
(S): ИЭР-МС (M+H)⁺: 488,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,50 - 8,51 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,53 - 7,56 (m, 1 H), 5,47 (br d, J=9,5 Гц, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,02 - 3,13 (m, 2 H), 1,91 - 2,16 (m, 5 H), 1,50 - 1,52 (m, 10 H).

Пример 43. 1-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (соединение 43)



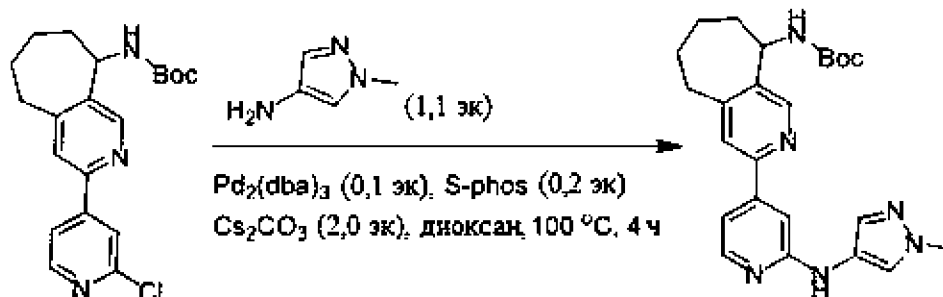
43

1. Синтез трет-бутил-(3-(2-хлорпиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата



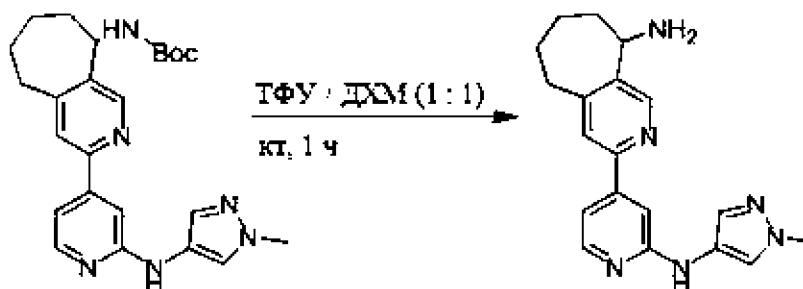
Синтез трет-бутил-(3-(2-хлорпиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата аналогичен синтезу трет-бутил-1-(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепине-3(2H)-карбоксилата (Пример 1, Этап 12). Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 3:1) для получения трет-бутил-(3-(2-хлорпиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета (170 мг, выход: 42 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 374,2.

2. Синтез трет-бутил-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата



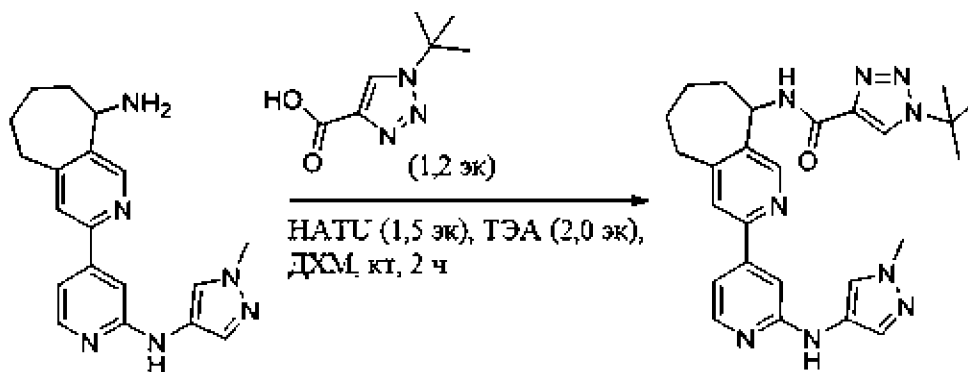
Синтез трет-бутил-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата аналогичен синтезу (R)-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата (Пример 35, Этап 2). Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/EtOAc = 1:1) для получения трет-бутил-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета (140 мг, выход: 71 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 435,2.

3. Синтез (3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-амин



Синтез (3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-амин аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоамида (Пример 1, Этап 13). Неочищенный продукт (3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-амин получен в виде твердого вещества желтого цвета (100 мг, выход: 94 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 335,2.

4. Синтез 1-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксиамида



43

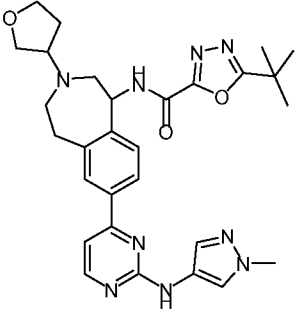
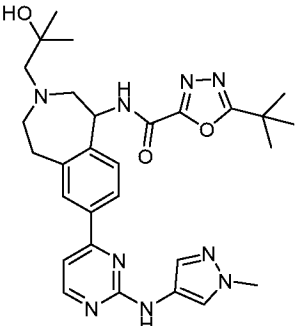
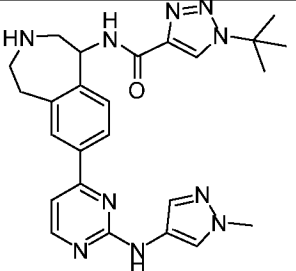
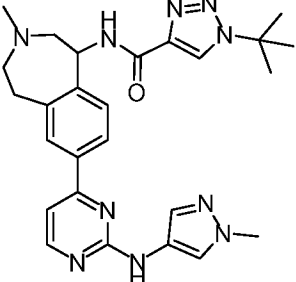
Синтез 1-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксиамида аналогичен синтезу 5-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксиамида в Примере 40, Этапе 15. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH = 15:1) для получения 1-(трет-бутил)-N-(3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[с]пиридин-9-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксиамида в виде твердого вещества желтого цвета (46 мг, выход: 32 %). ИЭР-МС (M+H)⁺: 486,3. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD)δ: 8,53-8,49 (m, 2H), 8,16 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 5,45-5,43 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 5H), 1,74 (s, 9H), 1,59-1,50 (m, 1H).

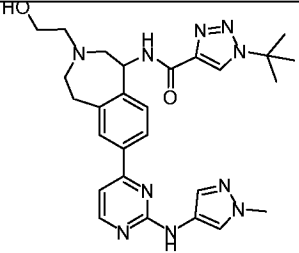
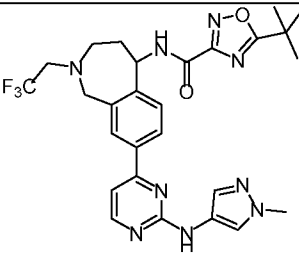
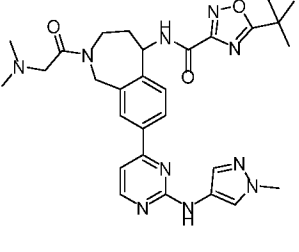
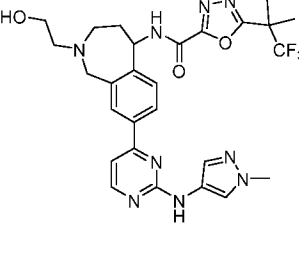
Примеры 44-154.

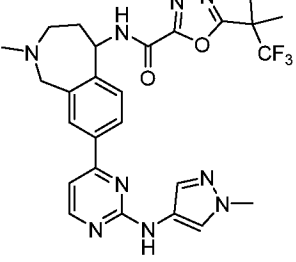
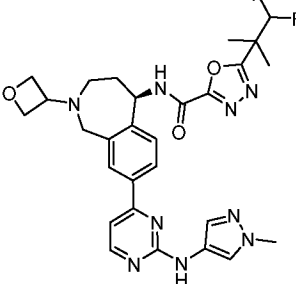
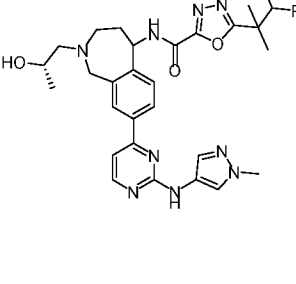
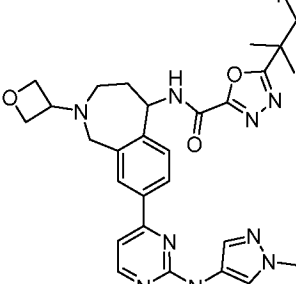
Следующие соединения синтезированы согласно методикам, аналогичным методиками, описанным в Примерах 1-43.

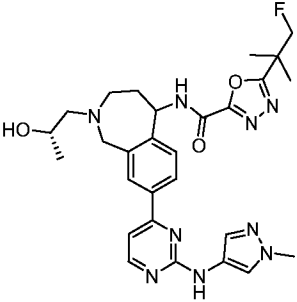
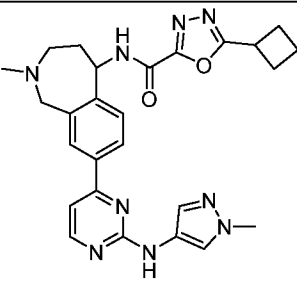
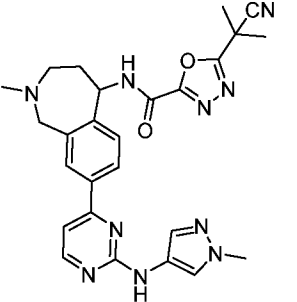
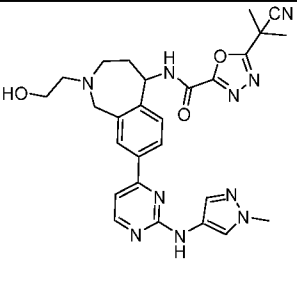
Соединение №	Химические название	Строение	¹ H-ЯМР и МС

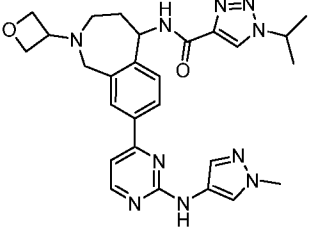
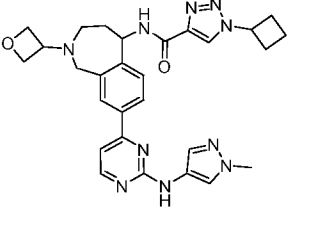
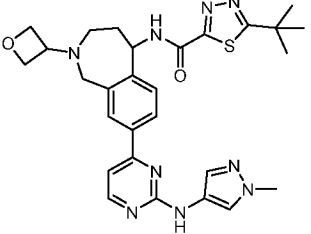
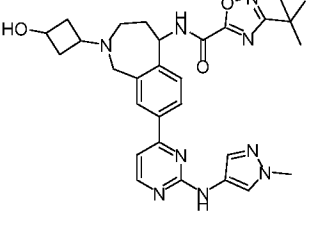
44	(S)-5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		ЖХМС: Rt 0,89 мин, m/z 488,00. ¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,38 (d, J = 5,27 Гц, 1H), 7,83 - 8,04 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,97 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,34 (d, J = 6,46 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,81 - 3,28 (m, 6H), 1,43 - 1,54 (m, 9H).
45	(R)-5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		ЖХМС: Rt = 0,89 мин, m/z 488,00. ¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,32 - 8,46 (m, 1H), 7,89 - 8,05 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,97 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 5,33 Гц, 1H), 5,34 (d, J = 6,46 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,91 - 3,28 (m, 6H), 1,45 - 1,55 (m, 9H).
46	5-(трет-бутил)-N-(3-(2-гидроксиэтил)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,28-8,26 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 3H), 2,61-2,57 (m, 1H), 1,34 (s, 9H). ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 532,3.
47	5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,41 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,99-7,93 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,47-5,45 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 566,2.
48	5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,29 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,85-7,80 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 5,16-5,15 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 3H), 4,55-4,51 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 544,3.

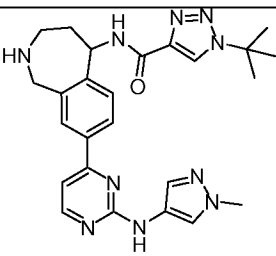
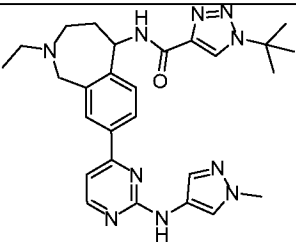
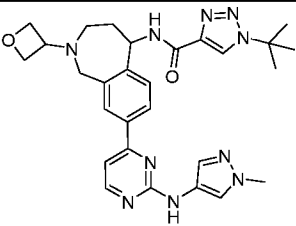
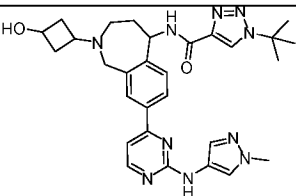
49	5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,39 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,24-5,22 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,15-2,97 (m, 2H), 2,82-2,62 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 558,3.
50	5-(трет-бутил)-N-(3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,40 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,97-7,89 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 5,22-5,20 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 3H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,60 (s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,32-1,31 (m, 6H). ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 560,3.
51	1-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,48 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,98-7,93 (m, 3H), 7,65 (br, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,35-5,34 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,28-2,99 (m, 6H), 1,73 (s, 9H). ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 487,2.
52	1-(трет-бутил)-N-(3-метил-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,45 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,33-5,31 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,92-2,59 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,72 (s, 9H). ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 501,3.

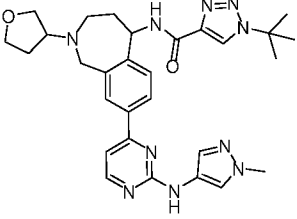
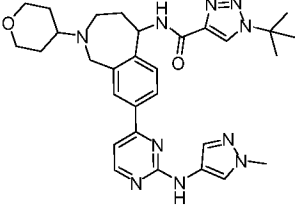
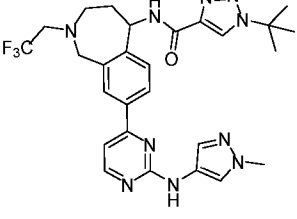
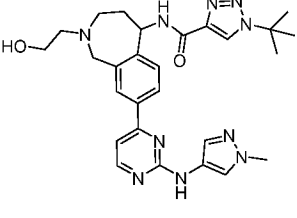
53	<i>1-(трет-бутил)-N-(3-(2-гидроксиэтил)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид</i>		¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,44 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,98-7,91 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,21-5,25 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,19-3,02 (m, 4H), 2,86-2,64 (m, 4H), 1,71 (s, 9H). ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 531,3.
54	<i>5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</i>		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 570,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,31 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,93-7,88 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 5,51 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,30-3,27 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).
55	<i>5-(трет-бутил)-N-(2-(2-(диметиламино)ацетил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</i>		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 573,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,33-8,29 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02-7,86 (m, 2H), 7,56-7,34 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 5,61-5,50 (m, 1H), 5,03-4,94 (m, 2H), 4,77-4,36 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 3H), 3,83-3,35 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,17-2,12 (m, 6H), 1,42 (s, 9H).
56	<i>N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-5-ил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид</i>		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 586,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,43 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,59-5,57 (m, 1H), 4,64 (br, 1H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,76 (s, 6H).

57	N-(2-метил-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 556,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,52 (br, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,61-5,56 (m, 1H), 3,94-3,92 (m, 5H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,71 (s, 6H).
58	(R)-5-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 580,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99-7,98 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,15 (t, J = 55,6 Гц, 1H), 5,60-5,56 (m, 1H), 4,78-4,75 (m, 1H), 4,70-4,66 (m, 3H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,60 (s, 6H).
59	5-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((S)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 582,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,03-8,00 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,15 (t, J = 55,6 Гц, 1H), 5,57 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,44 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,31-2,25 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,0 Гц, 3H).
60	5-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 562,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,29 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,46 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,75-4,57 (m, 1H), 4,56-4,55 (m, 4H), 4,43 (s, 1H), 3,85-3,66 (m, 6H), 2,96-2,92 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,41 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 1,19 (m, 2H).

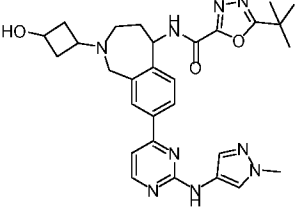
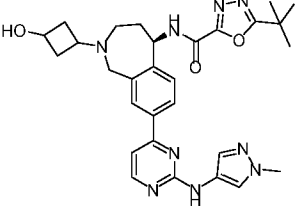
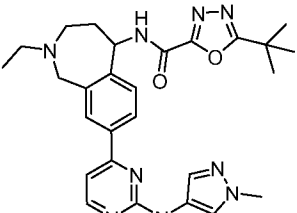
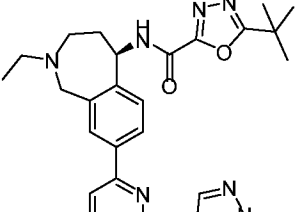
61	5-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((S)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 564,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 8,31-8,29 (m, 1H), 7,89-7,88 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,11-7,10 (m, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 4,53 (d, J = 47,2 Гц, 2H), 4,11-3,86 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,35-2,17 (m, 3H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,44 (s, 6H), 1,07-1,03 (m, 3H).
62	5-циклобутил-N-(2-метил-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 500,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,31-8,28 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 5,43 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,15-1,89 (m, 4H).
63	5-(2-цианопропан-2-ил)-N-(2-метил-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 513,6. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,59-8,58 (m, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,85-7,81 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,58 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 3,93-3,92 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,91 (s, 6H).
64	5-(2-цианопропан-2-ил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 543,6. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,40 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,01-7,98 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,57 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,31-2,27 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,94 (s, 6H).

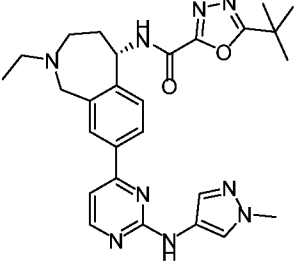
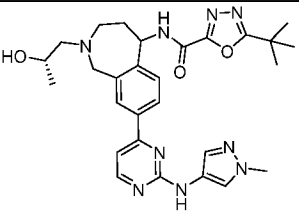
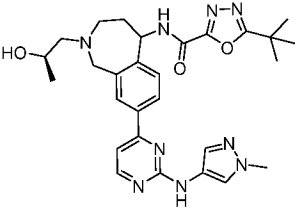
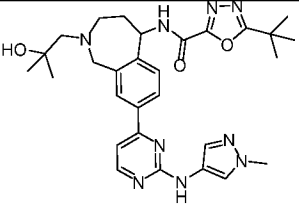
65	<i>1-изопропил-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид</i>		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 529,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆)δ: 9,49 (s, 1H), 9,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,03-7,81 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,44 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,59 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 4,56-4,41 (m, 3H), 3,93-3,59 (m, 6H), 2,98-2,70 (m, 2H), 2,19-2,03 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,8 Гц, 6H).
66	<i>1-циклобутил-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид</i>		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 540,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆)δ: 9,49 (s, 1H), 9,07 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,44 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 5,25-5,16 (m, 1H), 4,59 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 4,54-4,47 (m, 3H), 3,88-3,62 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 4H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 3H).
67	<i>5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид</i>		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 560,0. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,0 Гц, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,62-5,58 (m, 1H), 4,77-4,68 (m, 4H), 3,92-3,86 (m, 6H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).
68	<i>3-(трет-бутил)-N-(2-(3-гидроксициклобутил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид</i>		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 558,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,61 (br, 1H), 8,43 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,85-7,82 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,61 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,07-3,73 (m, 6H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,73-2,49 (m, 3H), 2,37-

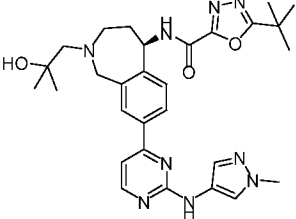
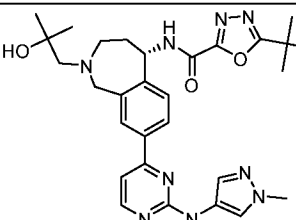
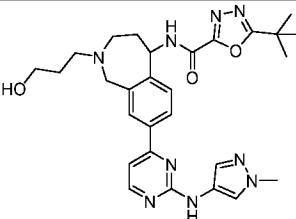
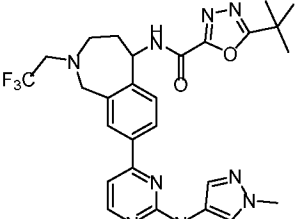
	1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид		2,30 (m, 1H), 2,12-1,85 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).
69	1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 487,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,40 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,03 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,63 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 4,16-4,14 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,42-3,32 (m, 2H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,71 (s, 9H).
70	1-(трет-бутил)-N-(2-этил-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 514,8. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84-7,24 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,61 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,20 (t, J = 7,2 Гц, 3H).
71	1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 542,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,52 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,98-7,97 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,76 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 4,71-4,69 (m, 3H), 3,99-3,82 (m, 6H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,74 (s, 9H).
72	1-(трет-бутил)-N-(2-(3-гидроксициклобутил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 556,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,04-7,02 (s, 2H), 5,59 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,03-3,79 (m, 6H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,76-2,63 (m, 4H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,15-1,93 (m, 3H), 1,68 (s, 9H).

73	1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 556,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ: 8,47 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,98-7,95 (m, 3H), 7,62 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,57-5,55 (m, 1H), 4,09-3,94 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,28-3,06 (m, 3H), 2,32-1,94 (m, 4H), 1,74 (s, 9H).
74	1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 570,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ: 8,41 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,65 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,10-4,05 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,95-1,70 (m, 4H), 1,69 (s, 9H).
75	1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 568,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ: 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,61 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,33-4,12 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,71 (s, 9H).
76	1-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 531,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ: 8,50 (br, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,61 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,80-3,79 (m, 2H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,30-

			2,27 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,70 (s, 9H).
77	1-(трет-бутил)-N-(2-((R)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 544,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆)δ: 9,50 (s, 1H), 9,00 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,95 (s, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 4,35-3,94 (m, 3H), 3,82-3,76 (m, 4H), 3,31-3,13 (m, 2H), 2,36-2,11 (m, 3H), 1,79-1,73 (m, 1H), 1,65 (s, 9H), 1,03 (t, J = 5,2 Гц, 3H).
78	5-(трет-бутил)-N-(2-((R)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 546,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,03-7,99 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 5,61-5,58 (m, 1H), 4,22-3,98 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,47-2,26 (m, 3H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,16-1,28 (m, 3H).
79	5-(трет-бутил)-N-(2-(2-метоксиэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 545,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,43 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,05-8,03 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,59 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,22-4,11 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,27-3,15 (m, 2H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).
80	5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 558,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,04-7,99 (m, 3H), 7,64-7,63 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,59 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,10-3,91 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,79-3,70 (m, 2H), 3,32-3,12 (m, 3H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

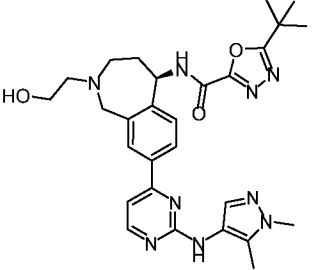
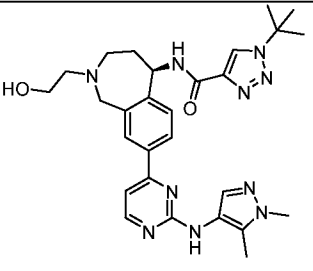
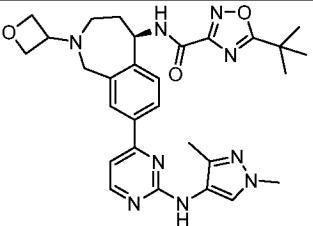
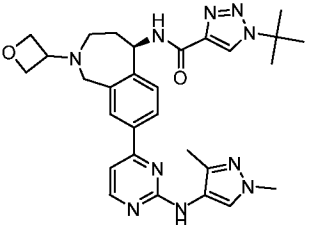
81	5-(трет-бутил)-N-(2-(3-гидроксициклобутил)-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 558,2. ¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,03-8,01 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,56-5,54 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 6H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,64-2,18 (m, 4H), 2,02-1,83 (m, 3H), 1,51 (s, 9H).
82	(R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(3-гидроксициклобутил)-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ЖХМС: Rt 2,9 мин, m/z 558,00. ¹ Н-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,41 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,07-7,94 (m, 3H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,22 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,54 (br d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,92-3,82 (m, 4H), 3,29-3,18 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 1H), 2,66-2,50 (m, 2H), 2,37-2,10 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,98-0,79 (m, 1H).
83	5-(трет-бутил)-N-(2-этил-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 516,2. ¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,56-5,54 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,30-3,07 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,28-2,00 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,19 (t, J = 7,2 Гц, 3H).
84	(R)-5-(трет-бутил)-N-(2-этил-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ЖХМС: Rt 2,7 мин, m/z 516,10. ¹ Н-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,38 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,53 (br d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,09 (ddd, J = 13,3 Гц, 10,4 Гц, 2,9 Гц, 1H), 2,64-2,50 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,17 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

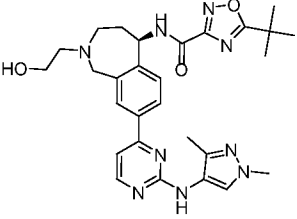
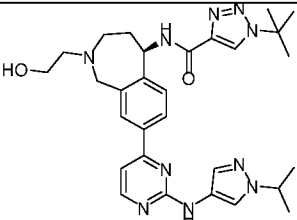
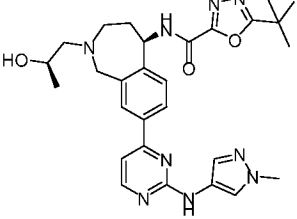
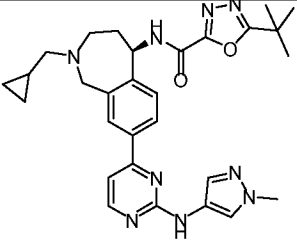
85	(S)-5-(трет-бутил)-N-(2-этил-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ЖХМС: Rt 3,9 мин, m/z 516,10. ¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,39 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,54 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,10 (ddd, J = 13,2 Гц, 10,5 Гц, 2,6 Гц, 1H), 2,66-2,50 (m, 2H), 2,25 (dtd, J = 14,0 Гц, 10,4 Гц, 3,4 Гц, 1H), 2,01 (dt, J = 14,4 Гц, 2,3 Гц, 1H), 1,49 (s, 9 H), 1,18 (t, J = 7,2 Гц, 3H).
86	5-(трет-бутил)-N-(2-((S)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 546,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,33 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,94-7,90 (m, 3H), 7,61 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 5,2, 1,6 Гц, 1H), 5,55-5,52 (m, 1H), 4,12-3,93 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,23-3,18 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,24-2,22 (m, 1H), 1,93-1,91 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,13-1,09 (m, 3H).
87	5-(трет-бутил)-N-(2-((R)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 545,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,30-8,28 (m, 1H), 7,91-7,69 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,46 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,11-3,85 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,10-3,06 (m, 2H), 2,33-2,14 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,05-1,00 (m, 3H).
88	5-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 559,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,27-8,25 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 5,46 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,11-3,97 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,13-2,12 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,09 (s, 6H).

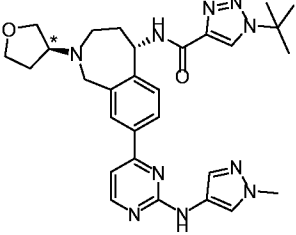
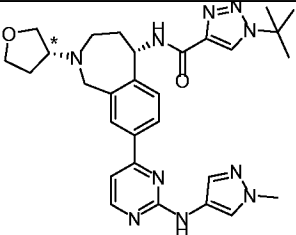
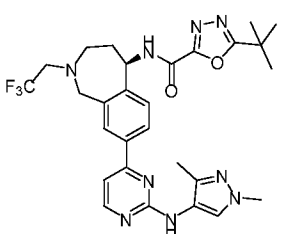
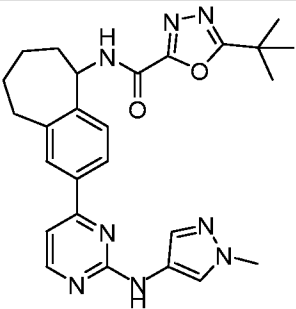
89a	{(R)-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-пиримидин-4-yl]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-2-бензазепин-5-ил}-амид 5-трет-бутил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоновой кислоты		ЖХМС: Rt 0,87 мин, m/z 560,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄): 8,42 (br. s., 1H), 7,90 - 8,13 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,03 Гц, 1H), 7,22 (br. s., 1H), 5,58 (d, J = 9,79 Гц, 1H), 4,07 - 4,34 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,45 (q, J = 14,31 Гц, 2H), 2,18 - 2,32 (m, 3H), 1,95 (d, J = 13,80 Гц, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,22 (br. s., 6H).
89b	(S)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ЖХМС: Rt 0,87 мин, m/z 560,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄): 8,43 (br. s., 1H), 8,02 (s, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,03 Гц, 1H), 7,23 (br. s., 1H), 5,58 (d, J = 9,54 Гц, 1H), 4,05 - 4,38 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,45 (q, J = 14,06 Гц, 2H), 2,27 (d, J = 2,51 Гц, 1H), 1,95 (d, J = 13,80 Гц, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,21 (s, 6H).
90	5-(трет-бутил)-N-(2-(3-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 545,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 8,29 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,51 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).
91	5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 570,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): 8,37 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,83-7,76 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,56-5,52 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,28-3,04 (m, 4H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

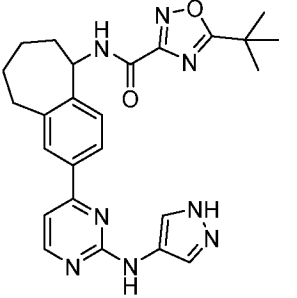
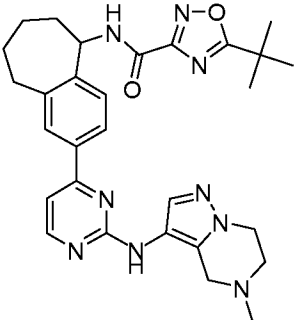
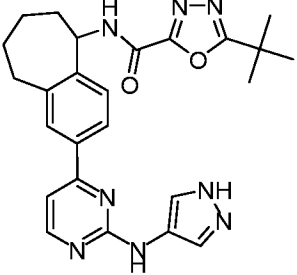
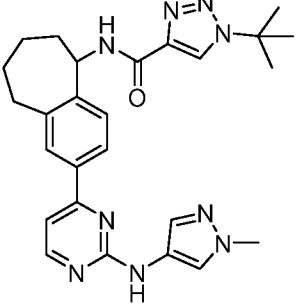
92	N-(8-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 530,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆)δ: 9,83 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 5,40 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 4,58 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 4,52-4,45 (m, 3H), 3,90-3,62 (m, 3H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).
93	(R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 557,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,36 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,29-4,13 (m, 4H), 3,77 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,35-3,33 (m, 2H), 2,95 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).
94	<i>(R)</i> -1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 556,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,45 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,49 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,13-3,99 (m, 4H), 3,65 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,86 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,62-2,52 (m, 4H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,65 (s, 9H).
95	N-(2-метил-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 530,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,39 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,00-7,97 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,53 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,18-4,06 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,13-1,10 (m, 2H).

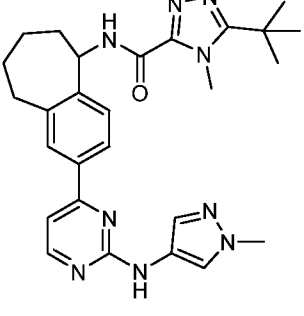
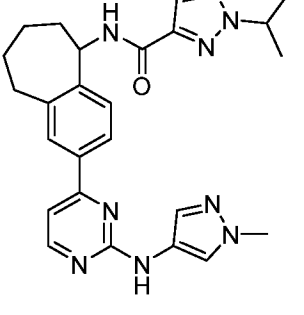
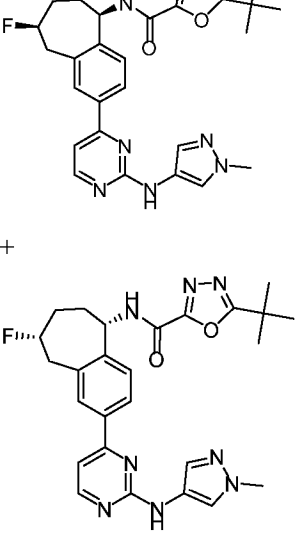
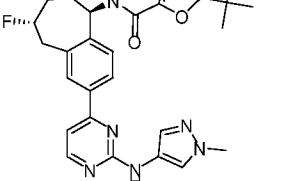
96	5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 572,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,05-8,03 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,21-3,97 (m, 6H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,32-3,14 (m, 3H), 2,33-1,96 (m, 4H), 1,51-1,47 (m, 12H).
97	5-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((R*)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ЖХМС: Rt 0,90 мин, m/z 572,10. ¹ H-ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,41 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,07-7,98 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,56 (br d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,23-4,07 (m, 4H), 4,13-3,90 (m, 2H), 3,82-3,63 (m, 2H), 3,27-3,05 (m, 2H), 2,42-2,11 (m, 2H), 2,11-1,90 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 12H).
98	5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 545,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,04-8,02 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,58-5,56 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 4H), 3,74 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,40-1,47 (m, 12H).
99	5-(трет-бутил)-N-(2-метил-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 502,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,43 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,07-8,05 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,56 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

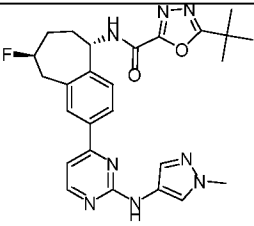
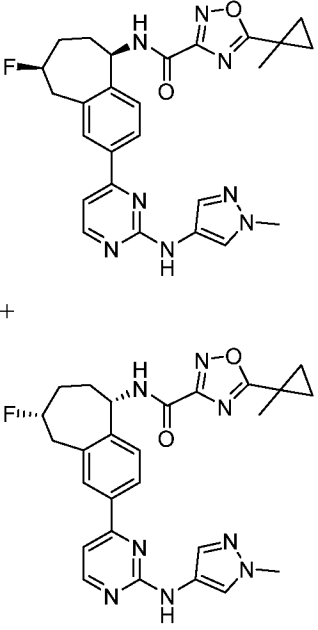
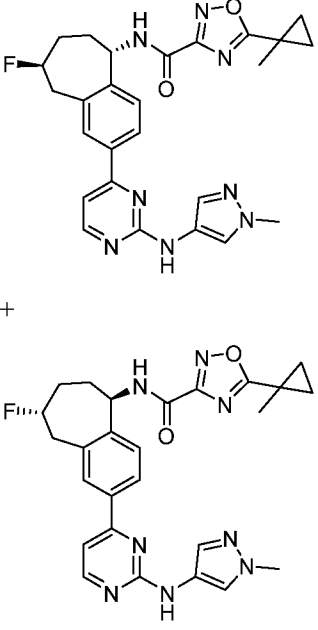
100	(R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 545,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,32 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,01-7,99 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,57-5,54 (m, 1H), 4,21-4,07 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).
101	(R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 544,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,47 (br, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,59 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,70 (s, 9H).
102	(R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 558,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,38 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,61 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,76 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 4,70-4,66 (m, 3H), 3,96-3,81 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,15 (s, 9H).
103	(R)-1-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 557,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,59 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,76 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 4,70-4,67 (m, 3H), 3,98-3,81 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,74 (s, 9H).

104	(R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 546,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,37 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,59 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).
105	(R)-1-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 559,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,51 (br, 1H), 8,41 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83-7,82 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,61 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,68 (s, 9H), 1,55 (d, J = 6,4 Гц, 6H).
106	5-(трет-бутил)-N-((R)-2-((R)-2-гидроксипропил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 546,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,39 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,00-7,97 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,57-5,55 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 2H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,13-1,12 (m, 3H).
107	(R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(циклопропилметил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 542,1. ¹ H-ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,45 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,28-8,23 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,28 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 5,72 (br s, 1H), 4,83-4,72 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87-3,67 (m, 2H), 3,25-3,14 (m, 1H), 2,46 (br s, 2H), 1,50 (s, 10H), 1,32-1,17 (m, 1H), 0,85 (br s, 2H), 0,52 (br s, 2H).

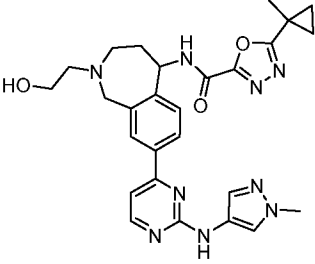
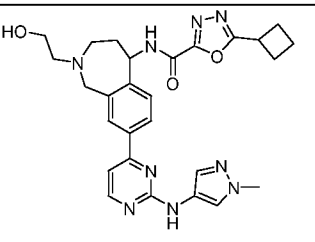
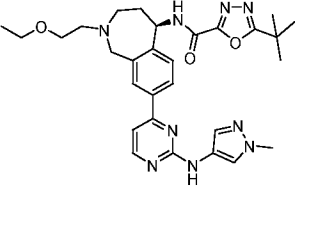
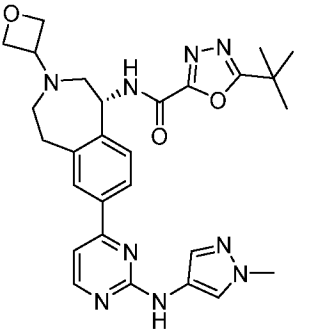
108	1-(трет-бутил)-N-((S)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((S*)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ЖХМС: Rt 0,82 min, m/z 557,00. ¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,11-8,00 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,66-5,54 (m, 1H), 4,58 (br s, 1H), 4,28-4,108 (m, 2H), 4,03 (td, J = 8,7 Гц, 3,8 Hz, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86-3,70 (m, 2H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,16-1,96 (m, 2H), 1,73 (m, 9H).
109	<i>1-(трет-бутил)-N-((S)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((R*)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид</i>		ЖХМС: Rt 0,82 min, m/z 557,10. ¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,51 (s, 1H), 8,46-8,37 (m, 1H), 8,09-8,00 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,59 (br d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,26-4,12 (m, 2H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,36-2,16 (m, 2H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,73 (s, 9H).
110	(R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 584,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,38 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,59 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).
111	5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ЖХМС: Rt 1,23 мин; (M+H) ⁺ 487,0. ¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 9,70 (br. s., 1H), 8,34 (d, J = 5,77 Гц, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,53 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,44 (t, J = 8,28 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,87 - 3,22 (m, 2H), 1,77 - 2,28 (m, 4H), 1,51 (s, 11H).

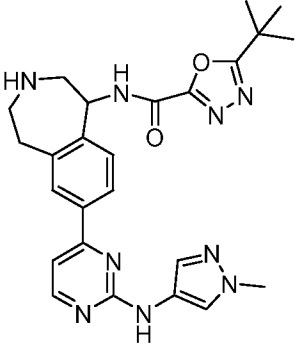
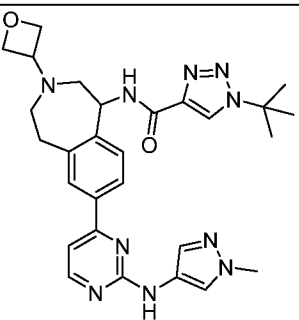
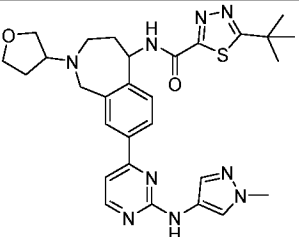
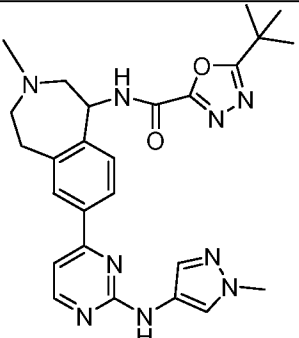
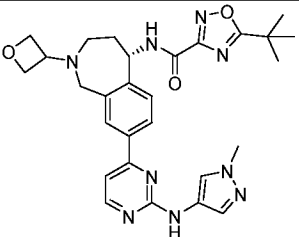
112	N-(2-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 473,1. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,07 (br, 1H), 7,96-7,95 (m, 2H), 7,76 (br, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,10-1,91 (m, 5H), 1,53 (s, 9H), 1,49-1,46 (m, 1H).
113	5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиазин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 542,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,34 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,45-5,42 (m, 1H), 4,23-4,21 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,02-2,99 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,06-1,92 (m, 5H), 1,54 (s, 9H), 1,51-1,42 (m, 1H).
114	N-(2-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 472,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆)δ: 12,46 (s, 1H), 9,89 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,96-7,91 (m, 3H), 7,63-7,62 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,28-5,24 (m, 1H), 2,97-2,96 (m, 2H), 2,00-1,77 (m, 5H), 1,42 (s, 9H), 1,33-1,30 (m, 1H).
115	1-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 486,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,39 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,05-1,88 (m, 6H), 1,72 (s, 9H).

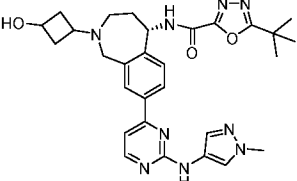
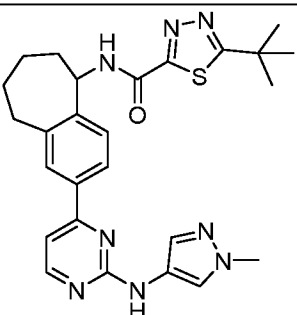
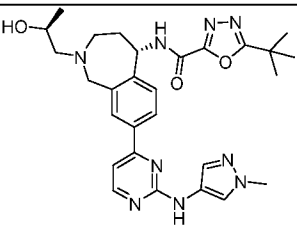
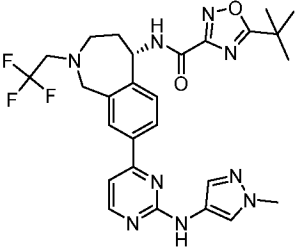
116	5-(трет-бутил)-4-метил-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 500,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,27 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,85-7,81 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,26-5,24 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,95-2,93 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 5H), 1,36-1,33 (m, 1H), 1,30 (s, 9H).
117	2-изопропил-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 472,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87-7,81 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,06 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,45-5,41 (m, 1H), 4,91-4,85 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,03-1,86 (m, 5H), 1,67-1,66 (m, 1H), 1,63 (d, J = 6,8 Гц, 6H).
118a*	Рацемическая смесь 5-(трет-бутил)-N-((5R,8S)-8-фтор-2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид и 5-(трет-бутил)-N-((5S,8R)-8-фтор-2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 505,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,44 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,90-7,88 (m, 3H), 7,60 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,38 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,91 (d, J = 47,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45-3,29 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 3H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).
118b*	Рацемическая смесь 5-(трет-бутил)-N-((5R,8R)-8-фтор-2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,44 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,92-7,88 (m, 3H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,40 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,70 (d, J = 48,0 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45-3,28 (m,

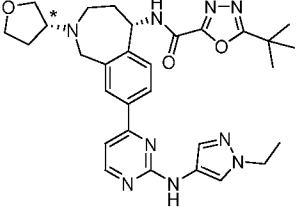
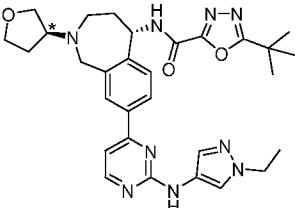
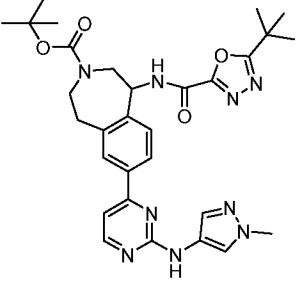
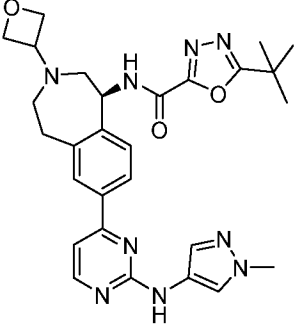
	1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида и 5-(трет-бутил)-N-((5S,8S)-8-фтор-2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида		2H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).
119**	Рацемическая смесь N-((5R,8S)-8-фтор-2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида и N-((5S,8R)-8-фтор-2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 503,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,44 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,90-7,88 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,07 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 48,8 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,39-3,33 (m, 2H), 2,33-2,17 (m, 3H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H).
120**	Рацемическая смесь N-((5S,8S)-8-фтор-2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида и N-((5R,8R)-8-фтор-2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 503,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,44 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,91-7,87 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,07 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,67 (d, J = 47,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45-3,26 (m, 2H), 2,34-2,17 (m, 3H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,55-1,53 (m, 2H), 1,13-1,12 (m, 2H).

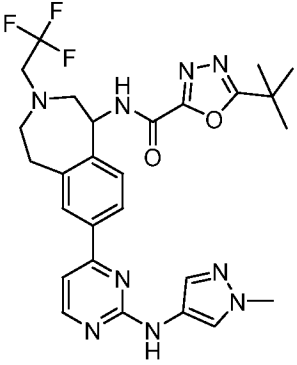
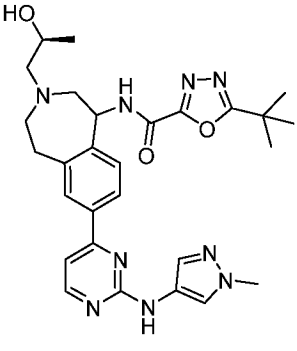
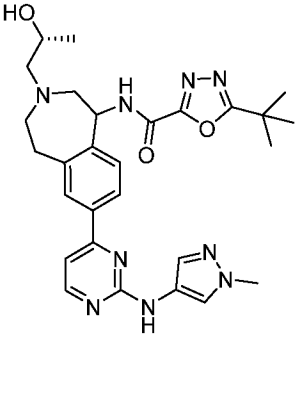
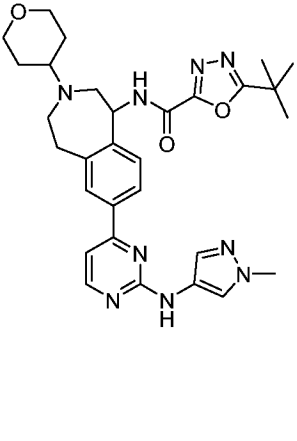
	(1-метилциклопропил)- 1,2,4-оксадиазол-3- карбоксамида		
121	1-(трет-бутил)-N-((5R)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 557,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,05-7,99 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,58 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,31-2,17 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,74 (s, 9H).
122	(R)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 485,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,39 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97-7,92 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,10-1,86 (m, 5H), 1,62 (s, 3H), 1,47-1,43 (m, 3H), 1,13-1,10 (m, 2H).
123	5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 488,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,40 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,02-7,98 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,60-5,58 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).
124*	5-(трет-бутил)-N-((R)-8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((S*)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ЖХМС: Rt 0,90 min, m/z 572,10. ¹ H-ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,41 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,07-7,98 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,56 (br d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,23-4,09 (m, 4H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,27-3,05 (m, 2H), 2,36-2,20 (m, 2H), 2,16-1,91 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 12H).

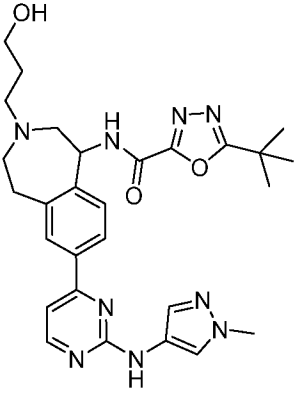
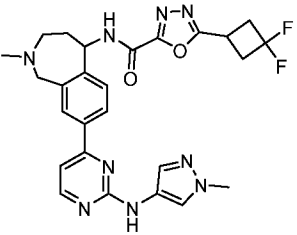
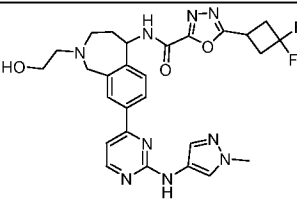
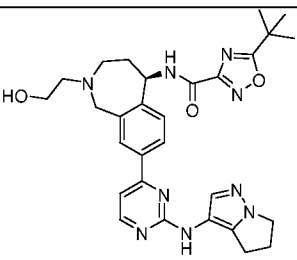
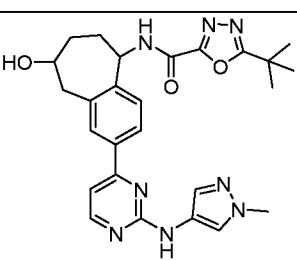
125	N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-5-(1-метилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 530,2. ¹ Н-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,39 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,00-7,97 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 5,53 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,18-4,06 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,13-1,10 (m, 2H).
126	5-циклобутил-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 529,7. ¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,80 (br, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81-3,69 (m, 3H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,81 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 2,52-2,32 (m, 5H), 2,17-2,02 (m, 3H), 1,60 (s, 9H).
127	(R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-этоксигидроксиэтил)-8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 560,1. ¹ Н-ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,39 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,54 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 4,15 (d, J=4,9 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,50 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,26 - 3,14 (m, 2H), 2,76 - 2,63 (m, 2H), 2,34 - 2,19 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,50 - 1,47 (m, 9H), 1,16 (t, J=7,0 Гц, 3H).
128	(R)-5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[д]азепин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ЖХМС: Rt 0,87 min, m/z 544,2. ¹ Н-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,39 (br. s., 1H), 7,81 - 8,04 (m, 3H), 7,64 (br. s., 1H), 7,50 (d, J = 8,03 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,25 (d, J = 6,53 Гц, 1H), 4,53 - 4,78 (m, 4H), 3,90 (br. s., 3H), 3,67 - 3,83 (m, 1H), 2,20 - 3,28 (m, 6H), 1,37 - 1,66 (m, 9H).

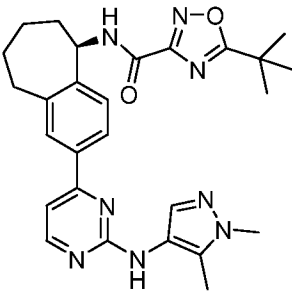
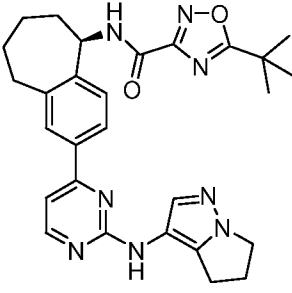
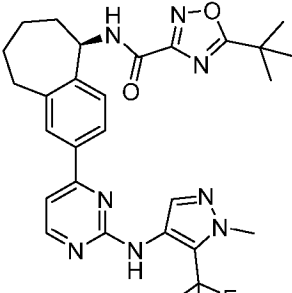
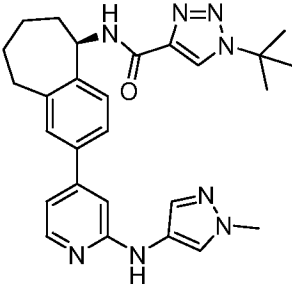
129	5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 488,00. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆)δ: 10,15 (d, J=8,0 Гц, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,21 (br s, 2H), 8,49 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,09 - 7,99 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,48 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,27 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,62 (br t, J=8,4 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 3,44 - 3,21 (m, 3H), 3,13 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 1,43 (s, 9H).
130	1-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 543,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,44 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,29-5,27 (m, 1H), 4,81-4,65 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,10-2,87 (m, 4H), 2,57-2,37 (m, 2H), 1,72 (s, 9H).
131	5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-5-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 574,0. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,38 (brs, 1H), 7,89-7,81 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,62-5,56 (m, 1H), 4,09-3,92 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,23-3,08 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,19-2,06 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).
132	5-(трет-бутил)-N-(3-метил-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 502,1.
133	(S)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 544,0. ¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,40 (d, J = 5,02 Гц, 1H), 7,87 - 8,09 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,28 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 5,27 Гц, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,55 -

	бензо[с]азепин-5-ил)- 1,2,4-оксадиазол-3- карбоксамид		4,77 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,75 - 3,85 (m, 3H), 2,75 - 3,10 (m, 2H), 1,89 - 2,42 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).
134	(S)-5-(трет-бутил)-N-(2-(3- гидроксициклобутил)-8- (2-((1-метил-1H-пиразол- 4-ил)амино)пиримидин-4- ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H- бензо[с]азепин-5-ил)- 1,3,4-оксадиазол-2- карбоксамид		ЖХМС: Rt 4,5 мин, m/z 558,00. ¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,41 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,47 - 7,45 (m, 1H), 7,22 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,58 - 5,48 (m, 1H), 4,58 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,25 - 3,21 (m, 1H), 2,97 - 2,91 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,97 - 0,86 (m, 1H).
135	5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1- метил-1H-пиразол-4- ил)амино)пиримидин-4- ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H- бензо[7]аннулен-5-ил)- 1,3,4-тиадиазол-2- карбоксамид		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 503,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,40 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,89-7,80 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 6H), 1,53 (s, 9H).
136	5-(трет-бутил)-N-((S)-2- ((S)-2-гидроксипропил)-8- (2-((1-метил-1H-пиразол- 4-ил)амино)пиримидин-4- ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H- бензо[с]азепин-5-ил)- 1,3,4-оксадиазол-2- карбоксамид		ЖХМС: Rt 0,85 мин, m/z 546,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,41 (br. s., 1H), 7,91 - 8,12 (m, 3H), 7,64 (br. s., 1H), 7,46 (d, J = 7,53 Гц, 1H), 7,20 (br. s., 1H), 5,57 (d, J = 9,79 Гц, 1H), 4,08 - 4,36 (m, 2H), 4,00 (br. s., 1H), 3,83 - 3,92 (m, 3H), 3,47 - 3,75 (m, 4H), 3,28 (br. s., 2H), 2,37 - 2,62 (m, 2H), 2,26 (br. s., 1H), 1,84 - 2,07 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 0,95 - 1,24 (m, 4H).
137	(S)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2- ((1-метил-1H-пиразол-4- ил)амино)пиримидин-4- ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)- 2,3,4,5-тетрагидро-1H- бензо[с]азепин-5-ил)- 1,2,4-оксадиазол-3- карбоксамид		ЖХМС: Rt 1,36 мин, m/z 570,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,40 (br. s., 1H), 7,98 (d, J = 5,27 Гц, 3H), 7,62 (br. s., 1H), 7,46 (br. s., 1H), 7,18 (br. s., 1H), 5,60 (d, J = 8,78 Гц, 1H), 4,26 - 4,45 (m, 1H), 4,02 - 4,20 (m, 1H), 3,89 (br. s., 3H), 3,39 (br. s., 1H), 3,11 (br. s., 2H), 2,24 (br. s., 1H), 1,97 (br. s., 1H), 1,52 (s, 9H).

138*	5-(трет-бутил)-N-((S)-8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((R*)-тетрагидрофуран-3-yl)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ЖХМС: Rt 0,90 min, m/z 572,0. ¹ H-ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,41 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,07 - 7,97 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,56 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 4H), 4,03 - 3,92 (m, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,27 - 3,07 (m, 2H), 2,36 - 2,14 (m, 2H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 12H).
139*	5-(трет-бутил)-N-((S)-8-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((S*)-тетрагидрофуран-3-yl)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ЖХМС: Rt 0,90 мин, m/z 572,0. ¹ H-ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,41 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,57 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 4H), 4,04 - 3,93 (m, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,25 - 3,07 (m, 2H), 2,35 - 2,13 (m, 2H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,51 - 1,43 (m, 12H).
140	трет-бутил-1-(5-(трет-бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамидо)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,4,5-тетрагидро-3H-бензо[d]азепин-3-карбоксилат		ИЭР-МС (M+H) ⁺ : 588,10. ¹ H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8,44 (d, J=5,3 Гц, 1H), 7,94 - 7,79 (m, 3H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,06 (d, J=5,3 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,46 - 5,30 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,37 - 4,18 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,44 (br d, J=13,3 Гц, 1H), 3,31 - 3,11 (m, 2H), 3,05 (br dd, J=6,5, 13,6 Гц, 1H), 1,56 - 1,33 (m, 18H).
141	(S)-5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ЖХМС: Rt 0,87 мин, m/z 544,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄)δ: 8,39 (d, J = 5,02 Гц, 1H), 7,85 - 8,03 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,03 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 5,27 Гц, 1H), 5,26 (d, J = 6,78 Гц, 1H), 4,72 (d, J = 7,28 Гц, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (d, J = 6,27 Гц, 1H), 2,21 - 3,29 (m, 6H), 1,47 (s, 9H).

142	5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 570,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,29 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,85-7,79 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,14-5,13 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,36-3,23 (m, 3H), 3,15-3,09 (m, 2H), 3,01-2,92 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).
143	5-(трет-бутил)-N-(3-((S)-2-гидроксипропил)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 546,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,95-8,79 (m, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,04 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,18-5,14 (m, 1H), 3,92-3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,39-2,43 (m, 8H), 1,43 (s, 9H), 1,23-1,21 (m, 3H).
144	5-(трет-бутил)-N-(3-((R)-2-гидроксипропил)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 546,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,40 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,97-7,90 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 5,26-5,24 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,26-1,23 (m, 3H).
145	5-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 572,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 9,02 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,03 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,41-3,25 (m, 5H), 2,92-2,67 (m, 4H), 1,76-1,63 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

146	5-(трет-бутил)-N-(3-(3-гидроксипропил)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 545,7. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 9,02 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,89-7,76 (m, 3H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,03 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 5H), 3,32-3,15 (m, 3H), 2,90-2,67 (m, 5H), 2,45-2,42 (m, 1H), 1,83-1,81 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).
147	5-(3,3-дифторциклобутил)-N-(2-метил-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 536,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,43-8,42 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,60-5,56 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 5H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 5H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H).
148	5-(3,3-дифторциклобутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 566,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,88 (br, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 5,61-5,57 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81-3,60 (m, 3H), 3,38-3,04 (m, 6H), 2,95-2,78 (m, 3H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H).
149	(R)-5-(трет-бутил)-N-(8-(2-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 558,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,35 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,59-5,55 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 4H), 3,74 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,27-3,13 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,67-2,62 (m, 4H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).
150	5-(трет-бутил)-N-(8-гидрокси-2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 503,2. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,74 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,88-7,85 (m, 3H), 7,76-7,59 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 5,41-5,37 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89-3,84

	1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид		(m, 1H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,24-1,96 (m, 4H), 1,49-1,44 (m, 9H).
151	(R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 501,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD)δ: 8,31 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,09-1,86 (m, 5H), 1,54 (s, 9H), 1,49-1,43 (m, 1H).
152	(R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 513,3. ¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆)δ: 9,57 (d, J=7,94 Гц, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,40 (d, J=5,49 Гц, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,62 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,94 Гц, 1H), 7,21 (d, J=4,88 Гц, 1H), 5,26 (t, J=8,85 Гц, 1H), 4,05 (t, J=7,33 Гц, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,54 - 2,51 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 3H), 1,88 - 1,68 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,36 - 1,26 (m, 1H).
153	(R)-5-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 555,3. ¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆)δ: 9,56 (d, J=8,55 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,43 (d, J=5,49 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (dd, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 5,25 (br t, J=8,85 Гц, 1H), 3,95 (s, 3 H), 2,99 - 2,86 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 3H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35 - 1,25 (m, 1H).
154	(R)-1-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид		ИЭР-МС (М+Н) ⁺ : 485,3. ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃)δ: 8,17-8,15 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,13-6,09 (m, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 4H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,71 (s, 9H), 1,63-1,55 (m, 1H).

*означает, что стереохимия у хирального центра указана произвольно.

**означает, что относительная стереохимия у двух хиральных центров для рацемической смеси указана произвольно, *т.е.*, транс- или цис-конфигурация у одного хирального центра относительно другого хирального центра указана произвольно.

Пример 155. Анализ ВТК киназы *in vitro*: АНАЛИЗ ВТК-POLYGAT-LS

Целью анализа ВТК *in vitro* является определение действия соединения против ВТК посредством измерения IC_{50} . Ингибирование соединения измеряют после мониторинга количества фосфорилированного меченного флуоресцентном пептида polyGAT (Invitrogen PV3611) в присутствии активного фермента ВТК (Upstate 14-552), АТФ и ингибитора. Реакцию с киназой ВТК проводят в черном 96-луночном планшете (costar 3694). При типичном анализе в каждую лунку добавляют 24 пк аликвоты мастер-микса АТФ/пептида (конечная концентрация; АТФ 10 мкМ, polyGAT 100 нМ) в киназном буфере (10 мМ Tris-HCl pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 200 мкМ Na₃PO₄, 5 мМ ДТТ, 0,01 % Triton X-100 и 0,2 мг/мл казеина). Далее добавляют 1 кл 4х-кратно разведенный (40X) титр соединения в 100 % растворителе ДМСО, затем добавляют 15 мкл смеси фермента ВТК в 1X киназном буфере (с конечной концентрацией 0,25 нМ). Образец для анализа инкубируют в течение 30 минут, после чего его останавливают 28 пл 50 мМ раствора ЭДТА. Аликвоты (5 мкл) реакционной смеси с киназой переносят в малообъемный белый 384-луночный планшет (Coming 3674) и добавляют 5 пл 2X буфера для обнаружения (Invitrogen PV3574 с 4 нМ антитела Tb-PY20, Invitrogen PV3552). Планшет накрывают и инкубируют в течение 45 минут при комнатной температуре. Измеряют флуоресценцию с временным разрешением

(ФБР) на Molecular Devices M5 (возбуждение 332 нм; излучение 488 нм; излучение флуоресцеина 518 нм). Величины IC_{50} рассчитывают с помощью аппроксимации по четырем параметрам, причем 100%-ную активность фермента определяют с помощью контрольного ДМСО, а 0%-ную активность с помощью контрольного ЭДТА.

В Таблице 1 приведены активности выбранных соединений по данному изобретению при анализе киназы ВТК *in vitro*, причем номер каждого соединения соответствует номерам соединений, приведенным в Примерах 1-154 в данном документе. “†” обозначает IC_{50} раную 1000 нМ или менее более чем 10 нМ; “††” обозначает IC_{50} равную 10 нМ или менее и более чем 1 нМ; и “†††” обозначает IC_{50} равную 1 нМ или менее.

Таблица 1.

IC_{50} (нМ)	Соединение №
†††	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14a, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24a, 25, 26a, 26b, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36a, 37, 38, 39, 40, 41, 42a, 44, 54, 55, 58, 59, 68, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89a, 90, 91, 92, 93, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 105, 106, 107, 111, 112, 114, 117, 119a, 116, 121, 122, 124, 125, 127, 135, 149, 150, 152, 153,
††	43, 45, 46, 47, 49, 48, 50, 51, 52, 53, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 74, 94, 95, 100, 103, 110, 113, 115, 123, 126, 128, 129, 130, 131,
†	14b, 24b, 36b, 85, 89b, 108, 109, 132, 133, 134, 136, 137, 138, 139, 141

Пример 156. Анализ PD *in vitro* в цельной крови человека

Гепаринизированную венозную кровь человека получают от Bioreclamation, Inc. или SeraCare Life Sciences и транспортируют в течение ночи. Цельную кровь аликвотируют в 96-луночный планшет и «добавляют» последовательные разведения исследуемого соединения в ДМСО или с ДМСО без лекарственного средства. Конечная концентрация ДМСО во все лунках составляет 0,1 %. Планшет инкубируют при 37 °C в течение 30 мин. Буфер для лизиса, содержащий ингибиторы протеазы и фосфатазы,

добавляют в образцы, содержащие лекарственное средство, и один образец, содержащих только ДМСО (+ PPi, высокий контроль), а буфер для лизиса, содержащий ингибиторы протеазы, добавляют в другие образцы, содержащие только ДМСО (-PPi, низкий контроль). Все образцы лизированной цельной крови подвергают полному поглощению ВТК и способу обнаружения фосфотирозина, описанному в US20160311802, включенном в данный документ посредством ссылки. Значения экстракорпорального жизнеобеспечения (ЭКЖ) строят в Призме, а кривая наилучшего приближения с ограничениями по максимуму и минимуму, определенными высоким и низким контролями + PPi и -PPi, применяют для оценки концентрации исследуемого соединения, что по интерполяции приводит к 50%-ному ингибированию сигнала ECL.

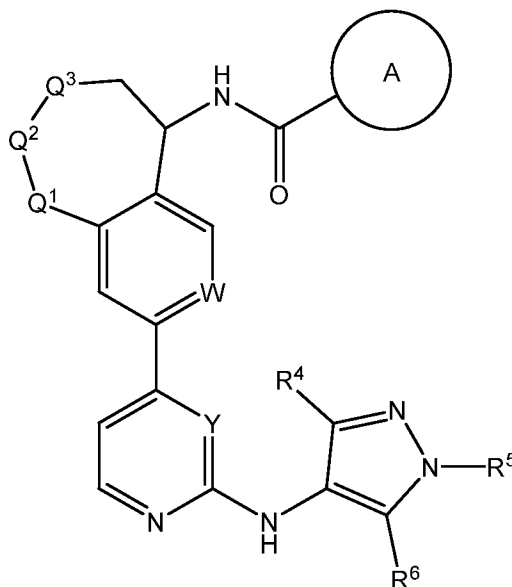
В Таблице 2 приведены активности выбранных соединений по данному изобретению при анализе киназы ВТК, причем номер каждого соединения соответствует номерам соединений, приведенным в Примерах 1-154, описанных в данном документе. “†” обозначает IC₅₀ раную 10000 нМ или менее и более чем 500 нМ; “††” обозначает IC₅₀ равную 500 нМ или менее и более чем 100 нМ; и “†††” обозначает IC₅₀ равную 100 нМ или менее.

Таблица 2.

IC ₅₀ (нМ)	Соединение №
†††	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14a, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24a, 25, 26a, 26b, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36a, 37, 39, 40, 41, 42a, 44, 56, 58, 60, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89a, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 112, 113, 114, 119a, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 152,
††	38, 42b, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 57, 59, 61, 66, 69, 70, 74, 102, 103, 115, 117, 118a, 118b, 127, 128, 129, 130, 131, 132,
†	14b, 24b, 36b, 43, 50, 85, 89b, 108, 109, 116, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 153,

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо А представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, содержащий 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, причем указанный 5-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или более R^1 ;

Q^1 , Q^2 и Q^3 каждый независимо выбирают из O, $N(R^2)$ и $CH-R^3$, причем по меньшей мере два из Q^1 , Q^2 и Q^3 представляют собой $C-R^3$;

W выбирают из CH и N;

Y выбирают из CH и N;

R^1 в каждом случае независимо выбирают из C_{1-6} -алкила и 3-5-членного карбоциклила, причем указанный C_{1-6} -алкил и 3-5-членный карбоциклил необязательно замещены одним или более R^{10} ;

R^{10} в каждом случае независимо выбирают из галогена, -CN, C_{1-6} -алкила и 3-5-членного карбоциклила;

R^2 выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоциклила, 4-6-членного моноциклического гетероциклила, -CN, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-S(O)_2R^{2a}$ и $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, причем указанные C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, 4-6-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещены одним или более R^{20} ;

R^{2a} в каждом случае независимо выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, причем указанные C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, 4-6-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{20} ;

R^{20} в каждом случае независимо выбирают из C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоциклила, 4-6-членного моноциклического гетероциклила, галогена, -CN, $-C(O)R^{20a}$, $-C(O)_2R^{20a}$, $-C(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-OC(O)R^{20a}$, $-OC(O)N(R^{20a})_2$, $-SR^{20a}$, $-S(O)R^{20a}$, $-S(O)_2R^{20a}$, $-S(O)N(R^{20a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{20a})_2$;

R^{20a} в каждом случае независимо выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила;

R^3 выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоциклила, 4-6-членного моноциклического гетероциклила, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{3a}$, $-C(O)_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3a}$, $-OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-S(O)N(R^{3a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{3a})_2$, причем указанные C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, 4-6-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещены одним или более R^{30} ;

R^{3a} в каждом случае независимо выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, причем указанные C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, 4-6-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{30} ;

R^{30} в каждом случае независимо выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоциклила, 4-6-членного моноциклического гетероциклила, галогена, $-CN$, $-C(O)R^{30a}$, $-C(O)_2R^{30a}$, $-C(O)N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$, $-N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$, $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$, $-OR^{30a}$, $-OC(O)R^{30a}$, $-OC(O)N(R^{30a})_2$, $-SR^{30a}$, $-S(O)R^{30a}$, $-S(O)_2R^{30a}$, $-S(O)N(R^{30a})_2$ и $-S(O)_2N(R^{30a})_2$;

R^{30a} в каждом случае независимо выбирают из H, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, 4-6-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила;

R^4 выбирают из H и C_{1-6} -алкила, причем указанный C_{1-6} -алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

R^5 выбирают из H и C_{1-6} -алкила, причем указанный C_{1-6} -алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

R^6 выбирают из H и C_{1-6} -алкила, причем указанный C_{1-6} -алкил необязательно замещен одним или более галогеном;

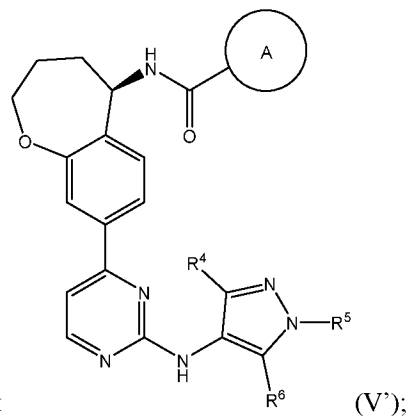
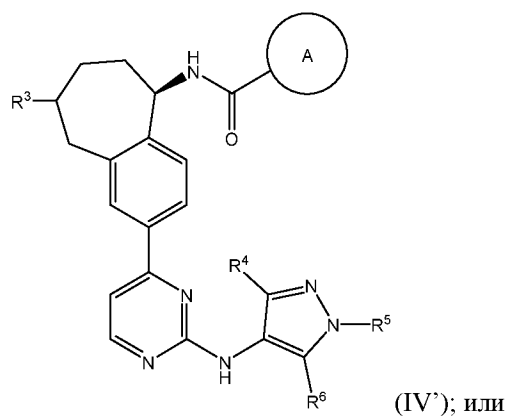
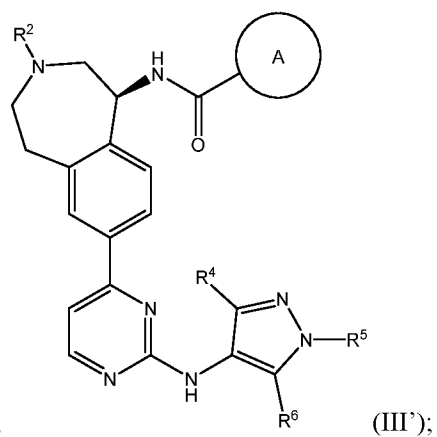
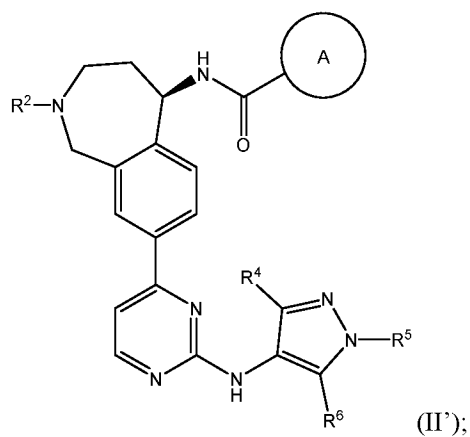
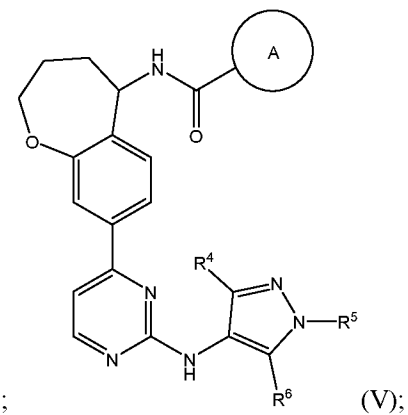
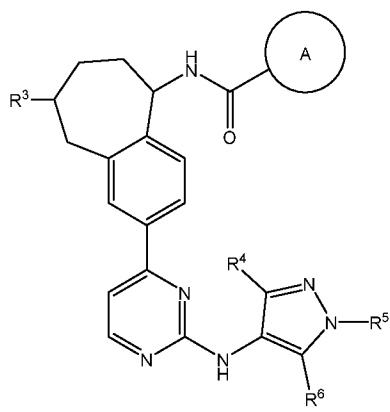
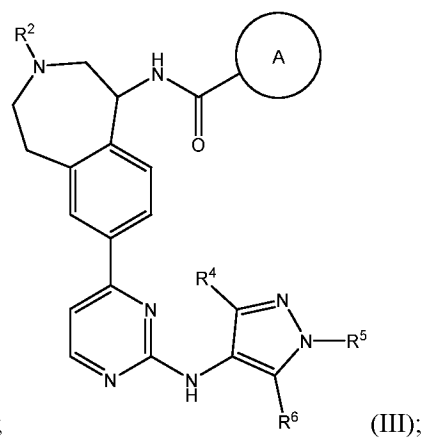
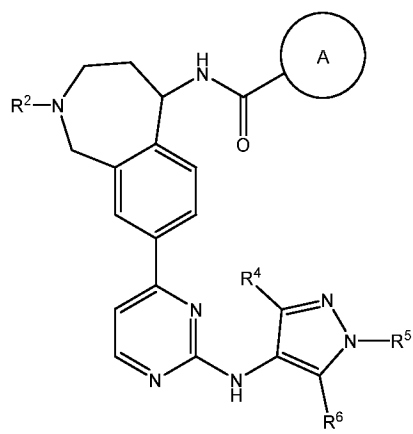
или R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из O, N и S, причем кольцо необязательно замещено одним или более R^{50} ; и

R^{50} представляет собой а C_{1-6} -алкил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что (i) каждый Q^1 , Q^2 и Q^3 независимо представляет собой $CH-R^3$; (ii) Q^2 представляет собой $N(R^2)$, а каждый Q^1 и Q^3 независимо представляет собой $CH-R^3$; (iii) Q^3 представляет собой $N(R^2)$, а каждый Q^1 и Q^2 независимо представляет собой $CH-R^3$; (iv) Q^1 представляет собой O, а каждый Q^2 и Q^3 независимо представляет собой $CH-R^3$.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что W представляет собой CH и Y представляет собой N.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение представлено одной из следующих формул:

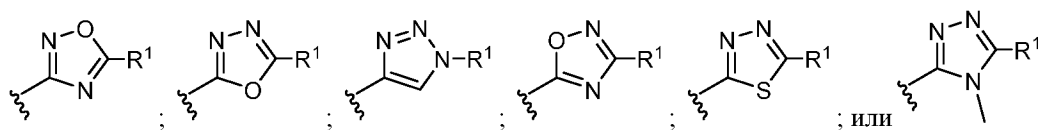


или ее фармацевтически приемлемой солью.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что **кольцо А** выбирают из 1,2,3-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,2,3-тиадиазола,

1,3,4-тиадиазола, 1,2,4-тиадиазола, 1,2,3-триазола и 1,2,4-триазола, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя R^1 .

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что **кольцо А** представлено одной из следующих формул



7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что:

R^1 в каждом случае независимо представляет собой C_{1-6} -алкил и C_{3-5} -циклоалкил, причем указанный C_{1-6} -алкил и C_{3-5} -циклоалкил необязательно замещены одним-трем R^{10} ; и

R^{10} в каждом случае независимо выбирают из галогена, $-CN$ и C_{1-6} -алкила;

R^2 выбирают из H , C_{1-6} -алкила, C_{4-6} -циклоалкила, насыщенного 4-6-членного моноциклического гетероцикла, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$, и $-S(O)_2R^{2a}$, причем указанные C_{1-6} -алкил, C_{4-6} -циклоалкил и насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл необязательно замещены одним-трем R^{20} ;

R^{2a} в каждом случае независимо выбирают из H , C_{1-6} -алкила, C_{4-6} -алкила и насыщенного 4-6-членного моноциклического гетероцикла, причем указанные C_{1-6} -алкил, 4-6-членный моноциклический карбоцикл и насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл в каждом случае необязательно и независимо замещены одним или более R^{20} ;

R^{20} в каждом случае независимо выбирают из C_{1-6} -алкила, C_{4-6} -циклоалкила, насыщенного 4-6-членного моноциклического гетероцикла, галогена, $-CN$, $-N(R^{20a})_2$ и $-OR^{20a}$; и

R^{20a} в каждом случае независимо представляет собой H или C_{1-6} -алкил.

8. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 в каждом случае независимо выбирают из $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CHF_2$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CH_3)_2CH_2F$, $-C(CH_3)_2CN$, 1-метилциклопропила, циклобутила и 3,3-дифторциклобутила;

R^2 выбирают из H , C_{1-6} -алкила, циклобутила, цикlopentила и циклогексила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$ и $-S(O)_2R^{2a}$, причем указанные C_{1-6} -алкил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил, оксетанил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил необязательно замещены одним-трем R^{20} ;

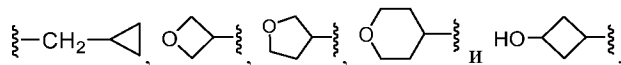
R^{2a} представляет собой C_{1-6} -алкил необязательно замещенный одним R^{20} ;

R^{20} в каждом случае независимо выбирают из C_{1-3} -алкила, циклопропила, циклобутила, цикlopentила, циклогексила, галогена, $-N(R^{20a})_2$ и $-OR^{20a}$; и

R^{20a} в каждом случае независимо представляет собой H и метил.

9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что:

R^2 выбирают из $-H$, $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$,



10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что:

R^3 выбирают из H , C_{1-6} -алкила, C_{4-6} -циклоалкила, насыщенного 4-6-членного моноциклического гетероцикла, галогена, $-OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$ и $-SR^{3a}$, причем указанные C_{1-6} -алкил, C_{4-6} -

циклоалкил и насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл необязательно замещены одним-тремя R^{30} ;

R^{3a} в каждом случае независимо представляет собой H или C_{1-6} -алкил, причем указанный C_{1-6} -алкил в каждом случае необязательно и независимо замещен одним R^{30} ; и

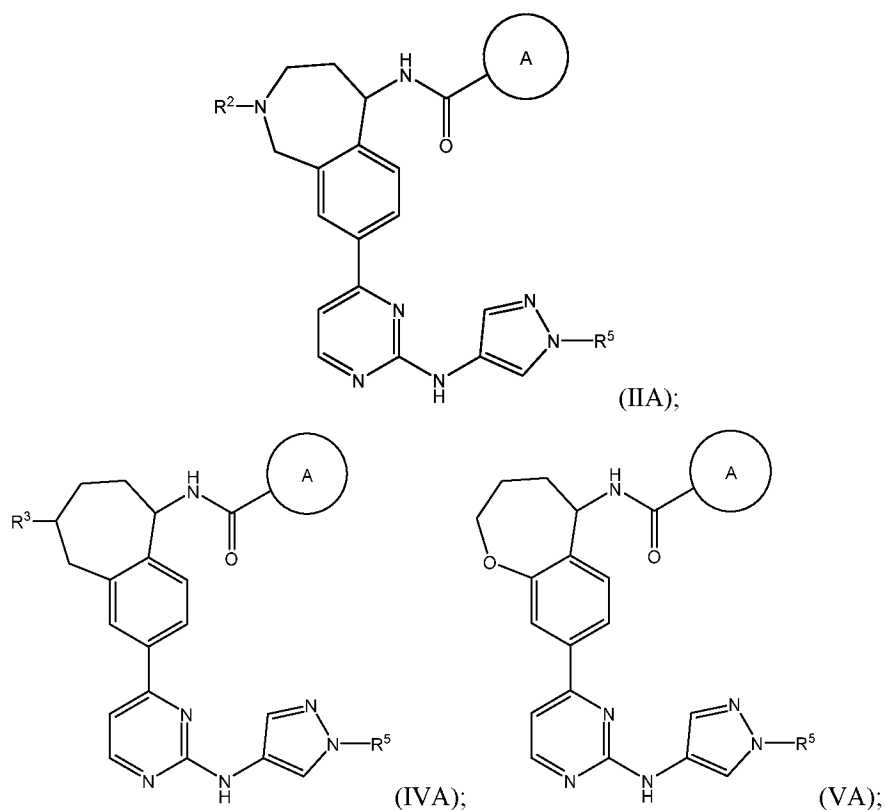
R^{30} в каждом случае независимо выбирают из C_{1-6} -алкила.

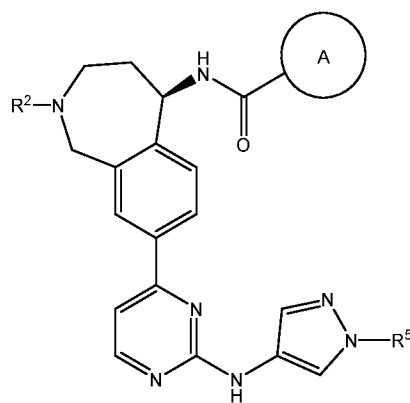
11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^3 выбирают из H, галогена и $-OR^{3a}$; и R^{3a} независимо представляет собой H или C_{1-3} -алкил.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой H или C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный одним-тремя фторами; R^5 представляет собой H или C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный одним-тремя фторами; и R^6 представляет собой H или C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный одним-тремя фторами.

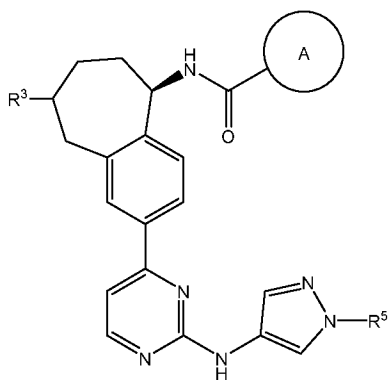
13. Соединение по любому из пп. 1-12, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из O, N и S, причем кольцо необязательно замещено одним R^{50} ; и R^{50} представляет собой C_{1-3} -алкил.

14. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение представлено следующими формулами:

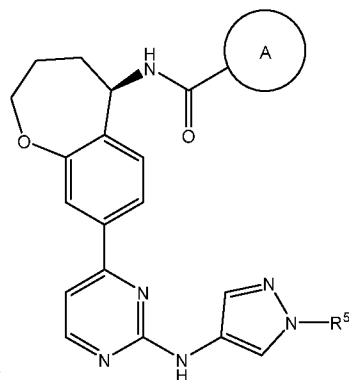




(IIA');



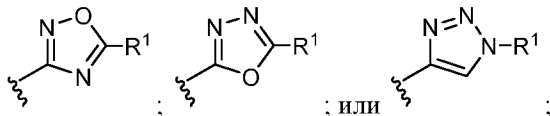
(IVA'); или



(VA');

или их фармацевтически приемлемыми солями, где:

кольцо **A** представлено одной из следующих формул:



R¹ представляет собой C₁₋₆-алкил;

R² представляет собой C₁₋₆-алкил, оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, причем указанный C₁₋₆-алкил необязательно замещен одним-трем **R²⁰**;

R²⁰ в каждом случае независимо представляет собой галоген или -OR^{20a};

R^{20a} представляет собой H или C₁₋₃-алкил;

R³ представляет собой H; и

R⁵ представляет собой представляет собой H или C₁₋₃-алкил.

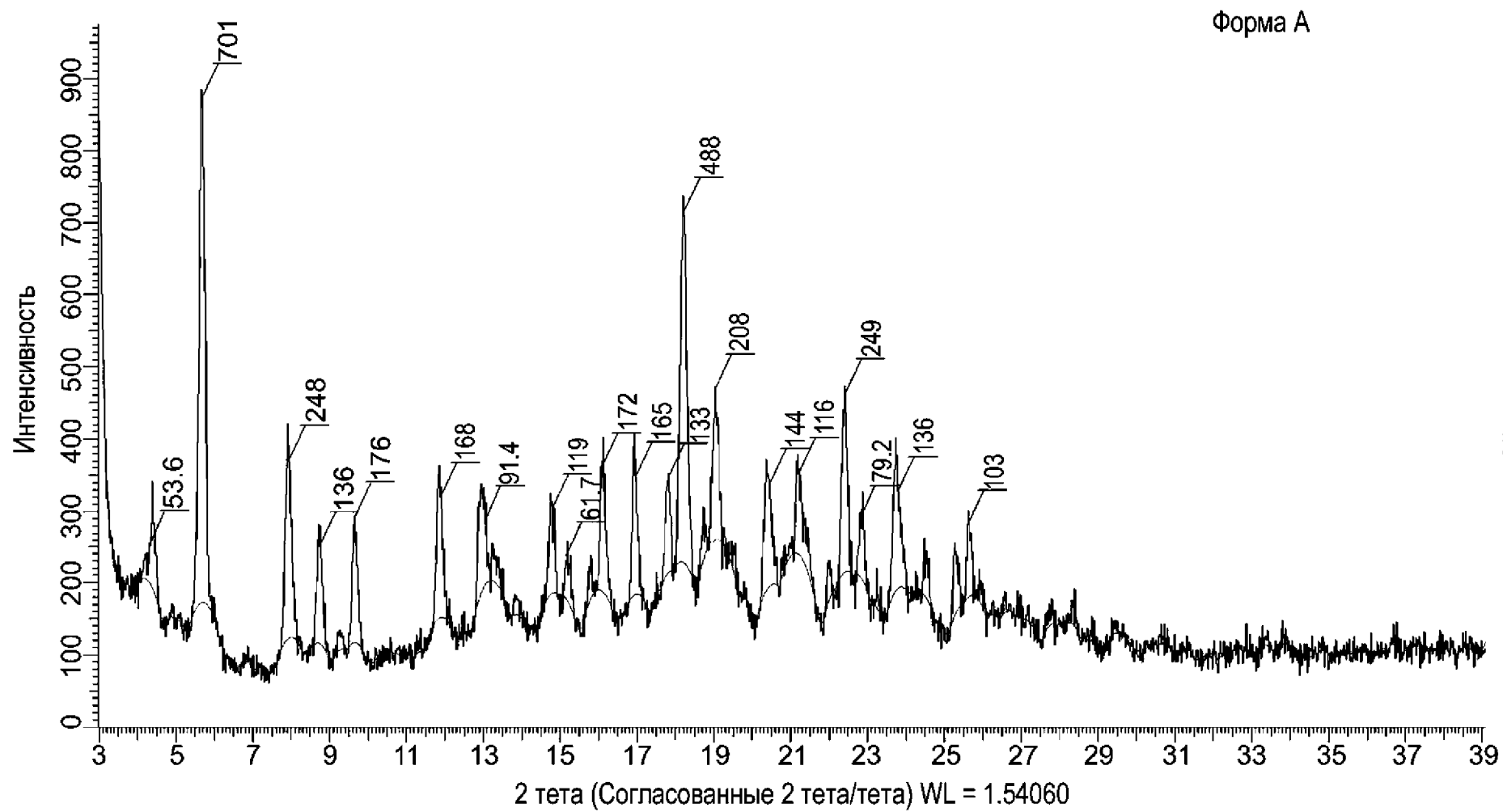
15. Соединение по п. 14, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что **R¹** представляет собой трет-бутил;

R² представляет собой , , -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, или -CH₂C(CH₃)OH;

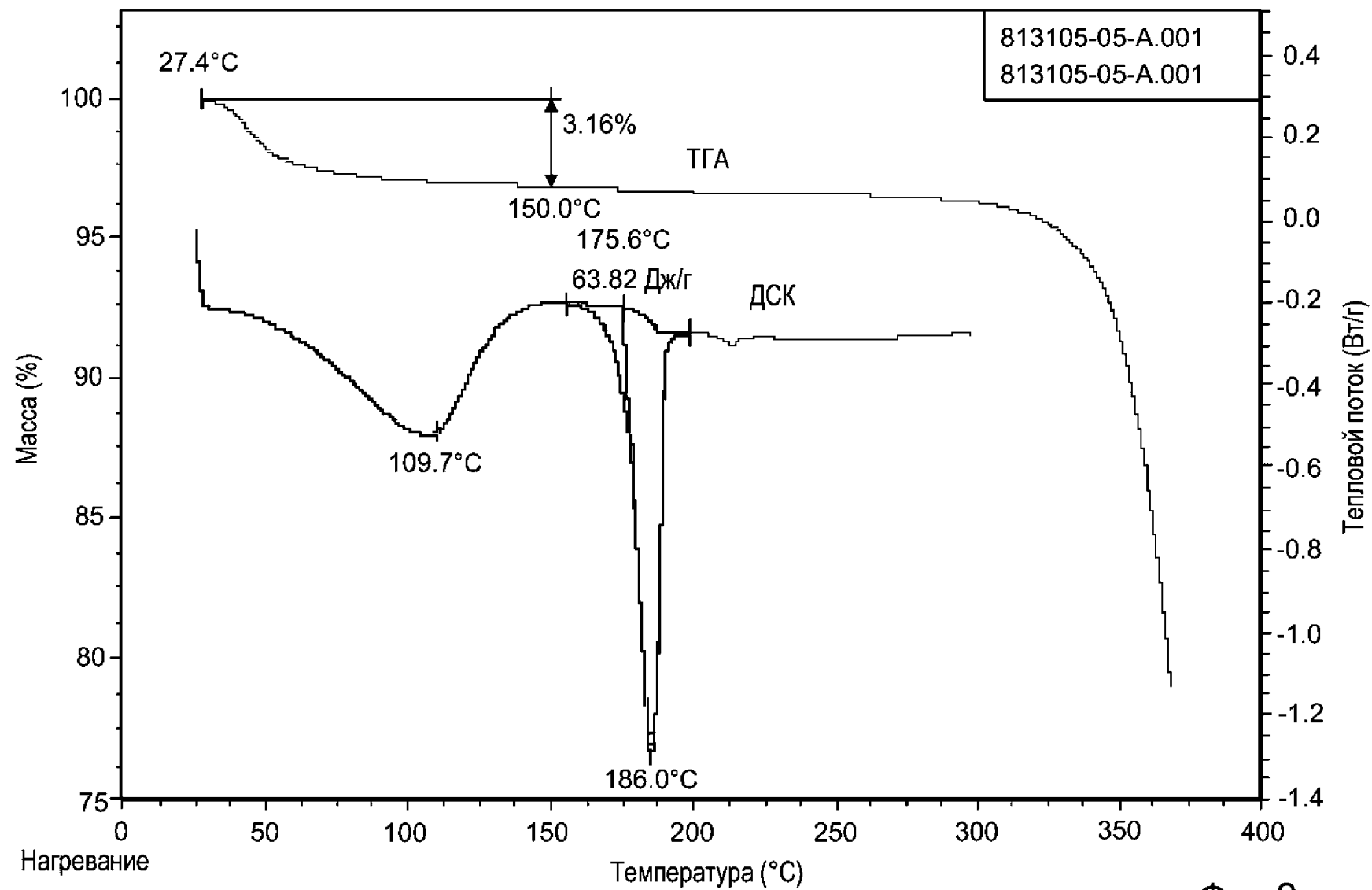
R³ представляет собой H; и **R⁵** представляет собой метил или изопропил.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

17. Способ лечения расстройства, реагирующего на ингибирование тирозинкиназы Брутона у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, и причем расстройство представляет собой аутоиммунное расстройство или рассеянный склероз.

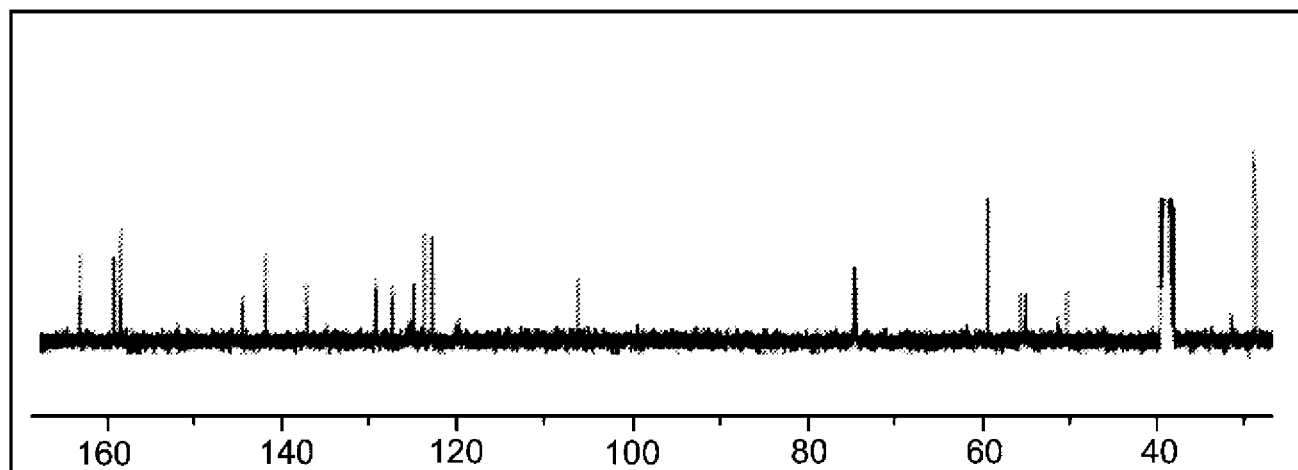


Фиг. 1

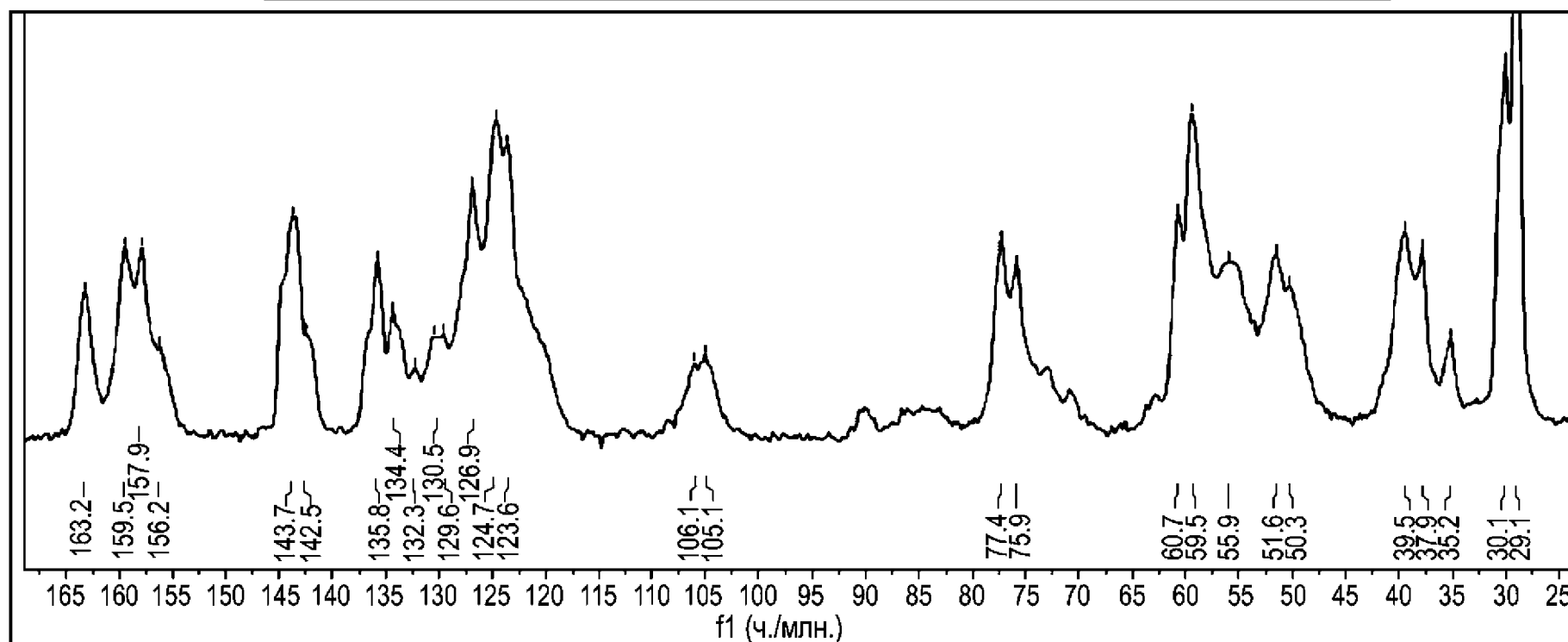


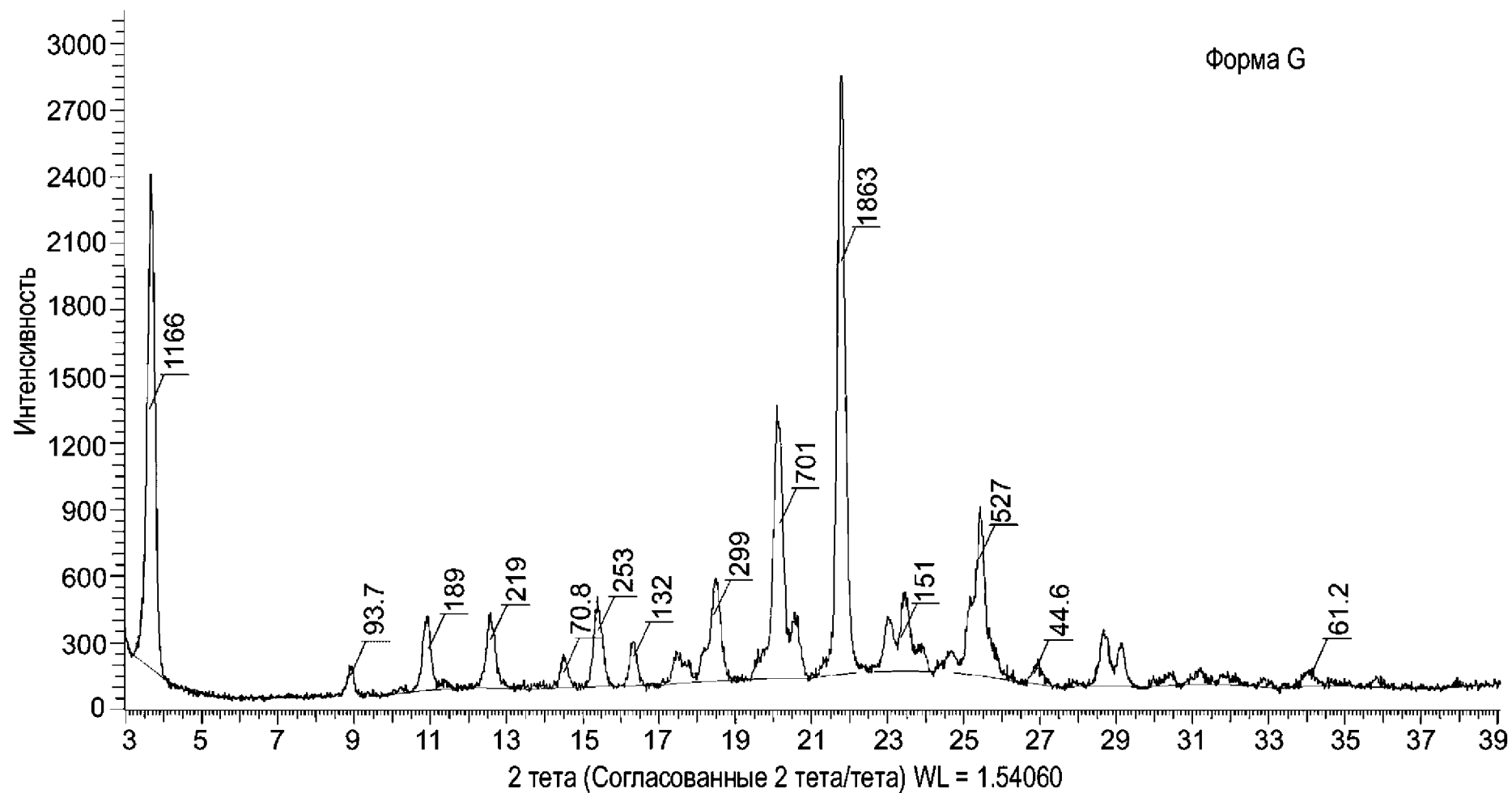
Фиг. 2

Фиг. 3А

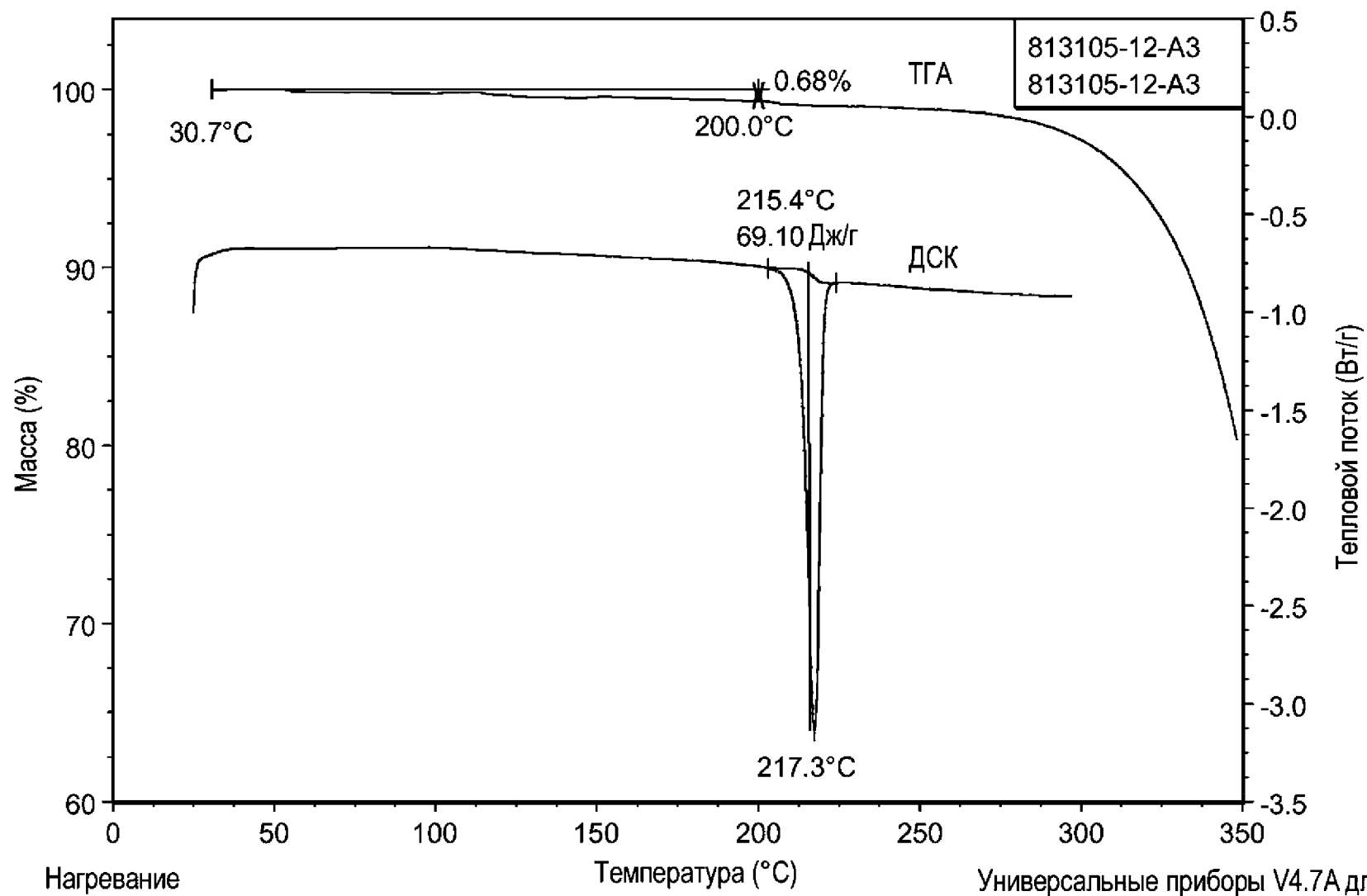


Фиг. 3В



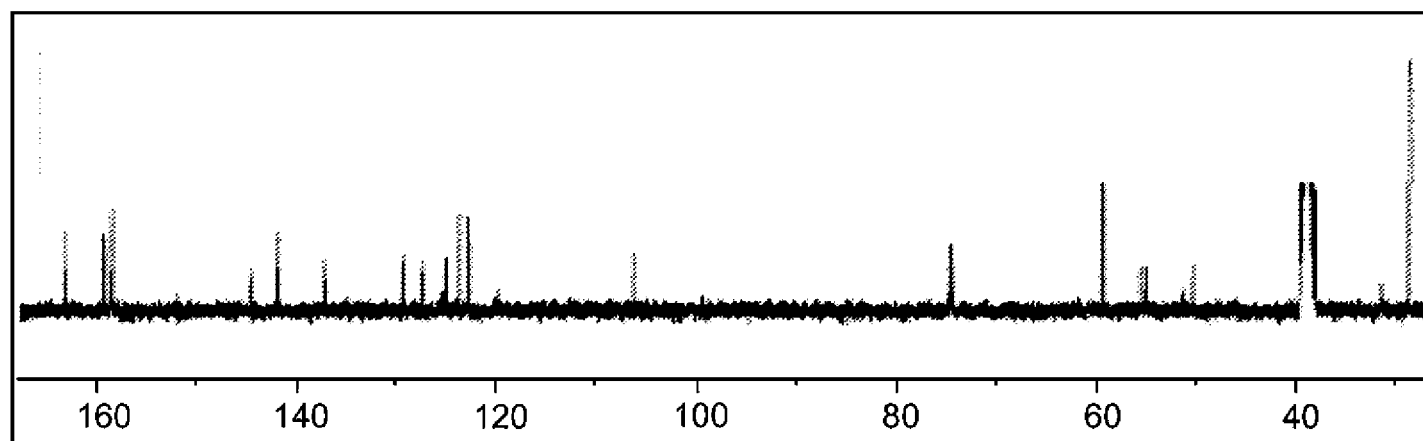


Фиг. 4

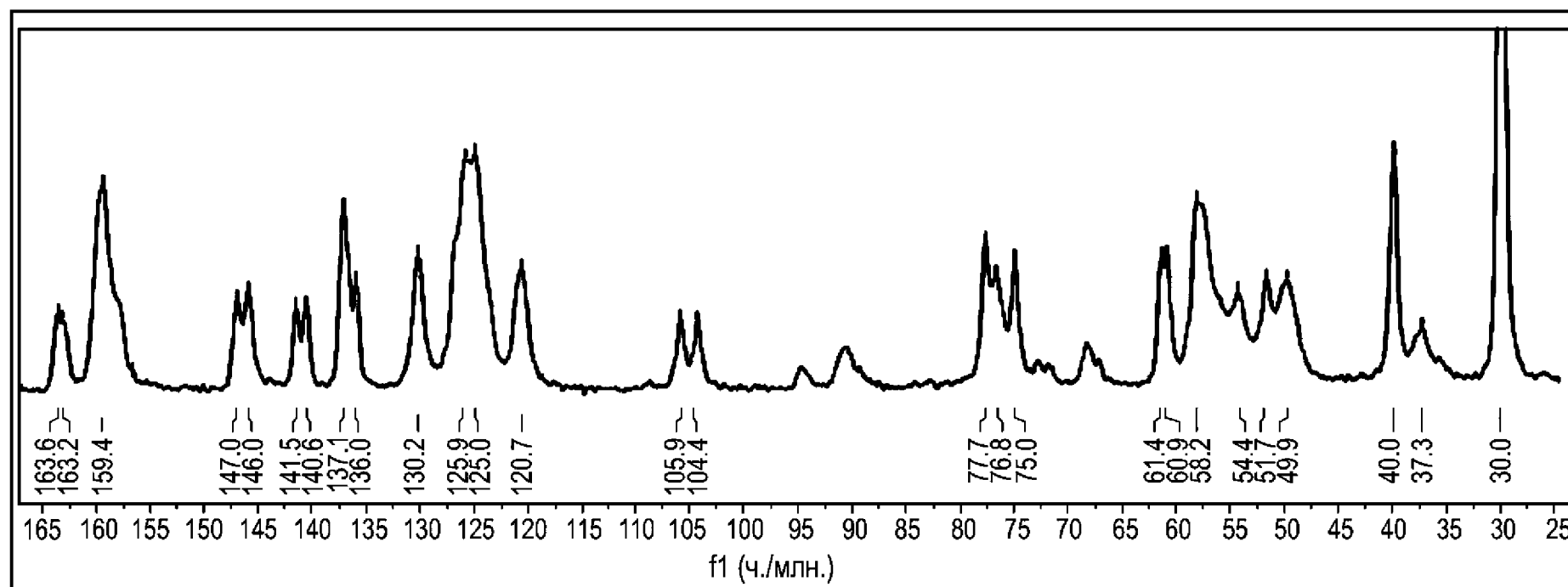


Фиг. 5

Фиг. 6А



Фиг. 6В



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 123429-04420	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2018/027415	International filing date (<i>day/month/year</i>) 13 April 2018 (13-04-2018)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 14 April 2017 (14-04-2017)
Applicant BIOGEN MA INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6***bis***(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

BENZOAZEPINE ANALOGS AS INHIBITING AGENTS FOR BRUTON'S TYROSINE KINASE

5. With regard to the **abstract**,

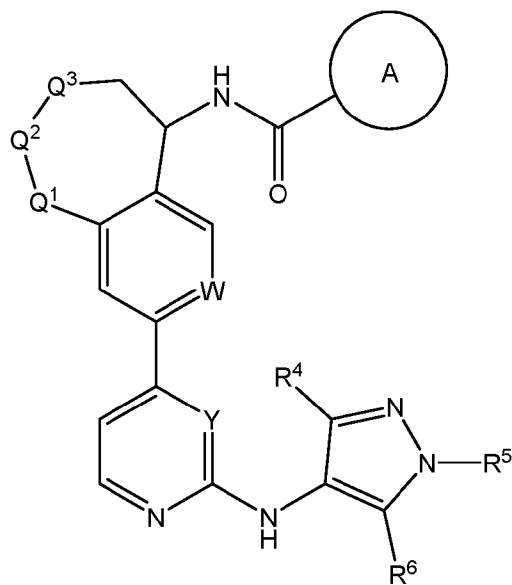
- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Provided are compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, and methods for their production and compounds of formula (I) for use in treating a disease responsive to the inhibition of Bruton's tyrosine.



Formula (I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/027415

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D413/14 A61K31/44 A61K31/443 A61K31/506 C07D403/14 C07D471/04 A61P25/02 A61P35/00 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X</td> <td>US 2016/311802 A1 (HOPKINS BRIAN T [US] ET AL) 27 October 2016 (2016-10-27) cited in the application claims; examples 88, 157-182, 220-221, 236, I-257; tables 1, 2 -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-60</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>US 2016/096834 A1 (GAILLARD PASCALE [FR] ET AL) 7 April 2016 (2016-04-07) page 223 - page 228; claims; examples 12, 13, 24, 27-31, 43-48, 59, 68-88, 103-105, 109 -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-60</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2016/311802 A1 (HOPKINS BRIAN T [US] ET AL) 27 October 2016 (2016-10-27) cited in the application claims; examples 88, 157-182, 220-221, 236, I-257; tables 1, 2 -----	1-60	A	US 2016/096834 A1 (GAILLARD PASCALE [FR] ET AL) 7 April 2016 (2016-04-07) page 223 - page 228; claims; examples 12, 13, 24, 27-31, 43-48, 59, 68-88, 103-105, 109 -----	1-60
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	US 2016/311802 A1 (HOPKINS BRIAN T [US] ET AL) 27 October 2016 (2016-10-27) cited in the application claims; examples 88, 157-182, 220-221, 236, I-257; tables 1, 2 -----	1-60									
A	US 2016/096834 A1 (GAILLARD PASCALE [FR] ET AL) 7 April 2016 (2016-04-07) page 223 - page 228; claims; examples 12, 13, 24, 27-31, 43-48, 59, 68-88, 103-105, 109 -----	1-60									
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.											
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search 31 May 2018		Date of mailing of the international search report 11/06/2018									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gavriliu, Daniela									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/027415

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016311802	A1	27-10-2016	AR 098721 A1 08-06-2016
			AU 2014362231 A1 07-07-2016
			CA 2932608 A1 18-06-2015
			CL 2016001435 A1 09-06-2017
			CN 106459002 A 22-02-2017
			EA 201691114 A1 30-11-2016
			EP 3080103 A1 19-10-2016
			JP 2016539996 A 22-12-2016
			JP 2018035201 A 08-03-2018
			KR 20160106072 A 09-09-2016
			PH 12016501107 A1 11-07-2016
			SG 11201604595V A 28-07-2016
			TW 201536765 A 01-10-2015
			US 2016311802 A1 27-10-2016
			US 2018093973 A1 05-04-2018
			WO 2015089337 A1 18-06-2015

US 2016096834	A1	07-04-2016	AR 102177 A1 08-02-2017
			AU 2015328285 A1 23-03-2017
			CA 2960401 A1 14-04-2016
			CL 2017000786 A1 29-12-2017
			CN 107001362 A 01-08-2017
			EP 3204382 A1 16-08-2017
			JP 2017533897 A 16-11-2017
			KR 20170066566 A 14-06-2017
			PH 12017500408 A1 17-07-2017
			SG 11201701573Q A 30-03-2017
			US 2016096834 A1 07-04-2016
			WO 2016057500 A1 14-04-2016
