

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047672**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.08.22**

(21) Номер заявки  
**202290930**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.10.14**

(51) Int. Cl. **C07D 498/04** (2006.01)  
**A61K 31/553** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

---

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ [1,4]ОКСАЗЕПИНО[2,3-С]ХИНОЛИНОНА В КАЧЕСТВЕ  
ИНГИБИТОРОВ BCL6**

---

(31) **1914860.0**

(32) **2019.10.14**

(33) **GB**

(43) **2022.08.03**

(86) **PCT/GB2020/052588**

(87) **WO 2021/074620 2021.04.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

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

(72) Изобретатель:

**Беллени Бенджамин Ричард, Бреннан  
Алфи, Чын Квай Мин Джэк, Дэвис  
Оуэн Александер, Харнден Элис Клер,  
Хёлдер Свен, Хаквейл Розмари (GB)**

(74) Представитель:

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

(56) **WO-A1-2018215798  
WO-A1-2018108704  
WO-A1-2019197842**

---

(57) Изобретение относится к соединениям, которые действуют в качестве ингибиторов активности BCL6 (белка В-клеточной лимфомы 6). Изобретение также относится к способам получения данных соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении пролиферативных нарушений, таких как рак, а также других заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность BCL6.

---

**B1**

**047672**

**047672**

**B1**

## Введение

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

## Уровень техники

BCL6 представляет собой репрессор транскрипции с доменом "цинковых пальцев", который играет ключевую роль в образовании и развитии герминативных центров, в которых В-клетки подвергаются соматической гипермутации и рекомбинации генов иммуноглобулинов с образованием разнообразия антител к ряду чужеродных антигенов (Dent et al., Science, 1997, 276, 589-592). BCL6 обеспечивает пролиферацию В-клеток, продуцирующих антитела, путем репрессии генов, вовлеченных в ответ на повреждение ДНК, остановку клеточного цикла и апоптоз. BCL6 опосредует данную репрессию путем рекрутирования белков-корепрессоров SMRT, NCoR и BCoR в мотив большой бороздки, который образуется вдоль границы цепей димера домена BCL6 BTV (BR-C, Ttk и Bab) (Ahmad et al., Mol Cell 2003, 12, 1551-1564; Ghetu et al., Mol Cell 2008, 29, 384-391). Генетическое повышение экспрессии гена BCL6, как наблюдается при многих видах лимфомы, приводит к пролиферации злокачественных В-клеток (Hatzl & Melnick, Trends Mol Med, 2014, 20, 343-352). Следовательно, существует необходимость в разработке средств, которые подавляют опухолеобразующие свойства BCL6 либо путем селективного связывания с доменом BTV и предотвращения вовлечения корепрессора, либо путем связывания с доменом BTV и индуцирования разрушения белка (Kerres et al. Cell Rep. 2017, 20, 2860-2875; Bellenie et al., J. Med. Chem. 2020, 63, 4047-4068).

## Сущность изобретения

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе.

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

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

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

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

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

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

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

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

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в лечении рака, ВИЧ, сепсиса, реакции "трансплантат против хозяина", неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита или аутоиммунных заболеваний. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак у человека.

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

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в лечении заболевания или нарушения, в которые вовлечена активность BCL6 (таких как рак, ВИЧ, сепсис, реакция "трансплантат против хозяина", неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит или аутоиммунные заболевания).

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

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

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

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

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

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

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

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрены новые промежуточные соединения, определенные в данном документе, которые являются подходящими для применения в любом из способов синтеза, изложенных в данном документе.

### **Подробное описание изобретения**

Определения.

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

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

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое, при введении млекопитающему для лечения заболевания, является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет изменяться в зависимости от соединения,

заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т.д. млекопитающего, подлежащего лечению.

Соединения по настоящему изобретению.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам, выбранным из следующих соединений:

(S)-10-((5-хлор-2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 1a);

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

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

(S)-10-((5-хлор-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 1d);

(S)-10-((2-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 1e);

N-((3S,5R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамида (пример 1f);

N-((3R,5S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамида (пример 1g);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-(диметиламино)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 1h);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 1i);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 1j);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 1k);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 1l);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 1m);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 1n);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 2a);

(S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 2b);

(S)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-(метил-d3)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7H)-она (пример 3a);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 4a);

(S)-10-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 4b);

(S)-2-циклопропил-10-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 4с);

- (S)-10-((2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 4d);
- (S)-10-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 4e);
- (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((1R,5S,7R)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 5a);
- (S)-10-((5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 6a);
- (2S)-10-((2-(3-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 7a);
- (2S)-10-((2-(8-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 7b);
- (S)-10-((5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 8a);
- (S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 9a);
- (S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 9a);
- (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-она (пример 9b);
- (3R,5S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-5-метилпиперидин-3-карбоксамид (пример 9c);

(3S,5R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-5-метилпиперидин-3-карбоксамида (пример 9с);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9d);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9d);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9е);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9е);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(фторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9f);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(фторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9f);

2-((R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамида (пример 9g);

2-((S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамида (пример 9g);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9h);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9i);

(R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-4,4-дифторпиперидин-3-карбоксамида (пример 9j);

(S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-4,4-дифторпиперидин-3-карбоксамида (пример 9j);

N-(((R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)-N-этилацетамида (пример 9k);

N-(((S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)-N-этилацетамида (пример 9k);

(S)-10-((5-хлор-2-((1R,4R)-5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9l);

(S)-10-((5-хлор-2-((1S,4S)-5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9l);

N-((R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)-N-метилацетамида (пример 9m);

N-((S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)-N-метилацетамида (пример 9n);

(S)-10-((5-хлор-2-(4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9o);



(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9p);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9q);

(S)-10-((5-хлор-2-((1S,5R)-3-этил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9r);

(S)-10-((5-хлор-2-((1R,5S)-3-этил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9r);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,5-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9s);

(S)-10-((2-(6-ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9t);

(S)-10-((5-хлор-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9u);

(S)-10-((5-хлор-2-((3-гидрокси-3-метилбутил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9v);

(S)-10-((5-хлор-2-(6-(циклопропилметил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9w);

(2S)-10-((5-хлор-2-(6-((2,2-дифторциклопропил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9x);

- (2S)-10-((5-хлор-2-(8-(циклопропилметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9y);
- (2S)-10-((5-хлор-2-(8-((2,2-дифторциклопропил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9za);
- (S)-10-((5-хлор-2-((3R,5R)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 9zb);
- (S)-10-((5-хлор-2-((3S,4R)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 10a);
- (S)-10-((5-хлор-2-((3R,4S)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 10a);
- (S)-10-((5-хлор-2-((3S,4S)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 10b);
- (S)-10-((5-хлор-2-((3R,4R)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 10b);
- (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 10c);
- (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 10c);
- (S)-10-((5-фтор-2-((3S,4R)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 10d);

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

(2S)-10-[[5-хлор-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-2,4-дигидро-1H-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6-она (пример 11a);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-этилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11b);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-этилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11b);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11c);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11c);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11d);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11d);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3,5-дигидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11e);

(S)-10-((5-хлор-2-((1R,5R)-1-(гидроксиметил)-5-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11f);

(S)-10-((5-хлор-2-((1S,5S)-1-(гидроксиметил)-5-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11f);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5R)-3-фтор-5-гидроксиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11g);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5S)-3-фтор-5-гидроксиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11g);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-7-гидрокси-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11h);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-7-гидрокси-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11h);

(S)-10-((5-хлор-2-(метил(пропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11i);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11j);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11j);

(S)-10-((5-хлор-2-((2-гидроксиэтил)(пропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11k);

(S)-10-((5-хлор-2-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11l);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-метокси-2-метилпропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11m);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-метокси-2-метилпропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11m);

(S)-10-((5-хлор-2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11n);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11o);

(S)-1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)азетидин-3-карбонитрил (пример 11p);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-фторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11q);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(дифформетил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11r);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(дифформетил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11r);

(S)-1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-3-метилазетидин-3-карбонитрил (пример 11s);

(S)-2-(1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил (пример 11t);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11u);

(S)-10-((2-(азетидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11v);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11w);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11x);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-этилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11y);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-этилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11y);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11z);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 11z);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12a);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12a);

(S)-10-((2-((3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12b);

(S)-10-((2-((3R,5S)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12c);

(2S)-10-((2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12d);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3,3-дифтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12e);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3,3-дифтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12e);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-2-метилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12f);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-метилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12f);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,6-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12g);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,6-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12g);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12h);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12h);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12i);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12i);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-8-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12j);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-8-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12j);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13a);

((S)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13b);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 14a);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 14a);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 14b);



(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 14b);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x01);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x02);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-фтор-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x03);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-фтор-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x04);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-метокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x05);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,6-диметилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x06);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3,4-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x07);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,3-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x08);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,6-диметил-1-оксидотиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x09);

(S)-10-((5-хлор-2-((2R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-

ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x10);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,6-диметил-1,1-диоксидотиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x11);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x12);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x13);

(2S)-10-((5-хлор-2-(6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x14);

(2S)-10-((5-хлор-2-(6-гидрокси-4-метил-1,4-diazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x15);

(2S)-10-((5-хлор-2-(6-гидрокси-4-(метил-*d*<sub>3</sub>)-1,4-diazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x15-d<sub>3</sub>);

(2S)-10-((2-(3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x16);

(2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x16a/b);

(2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x16a/b);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-

- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x17);  
 (2S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x17a/b);  
 (2S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x17a/b);  
 (2S)-10-((2-(3-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x18);  
 (2S)-10-((5-хлор-2-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x19);  
 (2S)-10-((5-хлор-2-(3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x20);  
 (2S)-10-((2-(3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x21);  
 (2S)-10-((5-хлор-2-(3-этинилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x22);  
 1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбонитрил (пример 12x23);  
 (S)-10-((5-хлор-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x24);  
 (2S)-10-((2-(2-азабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x25);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-(дифторметил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x26);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-метил-5-оксопиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x27);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(2-(диметиламино)этокси)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x28);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(3-(диметиламино)пропокси)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x29);

(2S)-10-((2-(3-(азетидин-1-карбонил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x30);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-(3,3-дифторацетидин-1-карбонил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x31);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x32);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x33);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x33a);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x33b);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-(фторметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-

циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x34);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x35);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x36);

(2S)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x37);

(S)-1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил (пример 12x38);

1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-фтор-N,N-диметилпиперидин-3-карбоксамида (пример 12x39);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x40);

(2S)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x41);

(S)-10-((5-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x42);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x44);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-

6(7H)-она (пример 12x45);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x45a);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x45b);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x46);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x47);

(2S)-10-((5-хлор-2-(4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x48);

(S)-10-((5-хлор-2-((2S,4S)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x48a);

(S)-10-((5-хлор-2-((2S,4R)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x48b);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x49);

(2S)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x50);

(2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13p01);

(2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13p02);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13p06);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((R)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13p07);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((S)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13p08);

(2S)-10-((2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13p09);

(S)-10-((2-((1R,5S)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13p11);

(S)-2-циклопропил-10-((2-(диметиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13p12);

(2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13p13);

(2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13c01);

(2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13c02);

(2S)-2-циклопропил-10-((2-(3,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13c03);

она (пример 13с03);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-хлор-2-морфолинопиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13с06);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-хлор-2-((R)-2-метилморфолино)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13с07);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-хлор-2-((S)-2-метилморфолино)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13с08);

(2S)-10-((2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13с09);

(S)-10-((2-((1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13с10);

(S)-10-((2-((1R,5S)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13с11);

(S)-2-циклопропил-10-((2-(диметиламино)-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13с12);

(2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13с13);

(2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13f01);

(2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13f02);

(2S)-2-циклопропил-10-((2-(3,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13f03);



она (пример 13f03);

(S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13f04);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13f05);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-морфолинопиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13f06);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((R)-2-метилморфолино)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13f07);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((S)-2-метилморфолино)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13f08);

(2S)-10-((2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13f09);

(S)-10-((2-((1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13f10);

(S)-10-((2-((1R,5S)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13f11);

(S)-2-циклопропил-10-((2-(диметиламино)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13f12) и

(2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 13f13).

Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любые из следующих соединений или их фармацевтически приемлемые соль или сольват:

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

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

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

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

(S)-10-((2-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 1e);

N-((3S,5R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамид (пример 1f);

N-((3R,5S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамид (пример 1g);

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

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

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

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-

циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он (пример 1k);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он (пример 1l);

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

(S)-10-((5-хлор-2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он (пример 1n);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он (пример 2a);

(S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он (пример 2b);

(S)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-(метил-d3)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7Н)-он (пример 3a);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он (пример 4a);

(S)-10-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он (пример 4b);

(S)-2-циклопропил-10-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он (пример 4c);

(S)-10-((2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он (пример 4d);

(S)-10-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он (пример 4e);

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

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

(2S)-10-((2-(3-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 7а);

(2S)-10-((2-(8-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 7b);

(S)-10-((5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 8а);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9а);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9а);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9b);

(3R,5S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-5-метилпиперидин-3-карбоксамид (пример 9с);

(3S,5R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-5-метилпиперидин-3-карбоксамид (пример 9с);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-

с]хинолин-6(7H)-он (пример 9d);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9d);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9e);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9e);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(фторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9f);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(фторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9f);

2-((R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид (пример 9g);

2-((S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид (пример 9g);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9h);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9i);

(R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-4,4-дифторпиперидин-3-карбоксамид (пример 9j);

(S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-4,4-дифторпиперидин-3-карбоксамид (пример 9j);

N-(((R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)-N-этилацетамид (пример 9k);

N-(((S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)-N-этилацетамид (пример 9k);

(S)-10-((5-хлор-2-((1R,4R)-5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9l);

(S)-10-((5-хлор-2-((1S,4S)-5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9l);

N-((R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)-N-метилацетамид (пример 9m);

N-((S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)-N-метилацетамид (пример 9n);

(S)-10-((5-хлор-2-(4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9o);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9p);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9q);

(S)-10-((5-хлор-2-((1S,5R)-3-этил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-

ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9г);

(S)-10-((5-хлор-2-((1R,5S)-3-этил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9г);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,5-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9s);

(S)-10-((2-(6-ацетил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9t);

(S)-10-((5-хлор-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9u);

(S)-10-((5-хлор-2-((3-гидрокси-3-метилбутил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9v);

(S)-10-((5-хлор-2-(6-(циклопропилметил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9w);

(2S)-10-((5-хлор-2-(6-((2,2-дифторциклопропил)метил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9x);

(2S)-10-((5-хлор-2-(8-(циклопропилметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9y);

(2S)-10-((5-хлор-2-(8-((2,2-дифторциклопропил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9za);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5R)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-

с]хиолин-6(7H)-он (пример 9zb);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,4R)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 10a);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,4S)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 10a);

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

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,4R)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 10b);

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

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

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

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

(2S)-10-[[5-хлор-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-2,4-дигидро-1H-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6-он (пример 11a);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-этилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 11b);



(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-этилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11b);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11c);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11c);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11d);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11d);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3,5-дигидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11e);

(S)-10-((5-хлор-2-((1R,5R)-1-(гидроксиметил)-5-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11f);

(S)-10-((5-хлор-2-((1S,5S)-1-(гидроксиметил)-5-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11f);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5R)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11g);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5S)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11g);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-7-гидрокси-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиримидин-4-

ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11h);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-7-гидрокси-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11h);

(S)-10-((5-хлор-2-(метил(пропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11i);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11j);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11j);

(S)-10-((5-хлор-2-((2-гидроксиэтил)(пропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11k);

(S)-10-((5-хлор-2-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11l);

(S)-10-((5-хлор-2-(((R)-3-метокси-2-метилпропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11m);

(S)-10-((5-хлор-2-(((S)-3-метокси-2-метилпропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11m);

(S)-10-((5-хлор-2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11n);

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

11o);

(S)-1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)азетидин-3-карбонитрил (пример 11p);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-фторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11q);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(диформетил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11r);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(диформетил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11r);

(S)-1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-3-метилазетидин-3-карбонитрил (пример 11s);

(S)-2-(1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил (пример 11t);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-(диформетил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11u);

(S)-10-((2-(азетидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11v);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11w);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11x);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-этилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11у);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-этилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11у);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11z);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11z);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12а);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12а);

(S)-10-((2-((3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12b);

(S)-10-((2-((3R,5S)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12с);

(2S)-10-((2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12d);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3,3-дифтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12е);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3,3-дифтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-

ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12e);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-2-метилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12f);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-метилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12f);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,6-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12g);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,6-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12g);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12h);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12h);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12i);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12i);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-8-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12j);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-8-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-

с]хинолин-6(7H)-он (пример 12j);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13a);

((S)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13b);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 14a);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 14a);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 14b);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 14b);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x01);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x02);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-фтор-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x03);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-метокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x05);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,6-диметилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x06);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3,4-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x07);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,3-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x08);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,6-диметил-1-оксидотиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x09);

(S)-10-((5-хлор-2-((2R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x10);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,6-диметил-1,1-диоксидотиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x11);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x12);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x13);

(2S)-10-((5-хлор-2-(6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x14);

(2S)-10-((5-хлор-2-(6-гидрокси-4-(метил-*d*<sub>3</sub>)-1,4-diazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x15-d3);

(2S)-10-((2-(3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-

хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x16);

(2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x16a/b);

(2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x16a/b);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x17);

(2S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x17a/b);

(2S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x17a/b);

(2S)-10-((2-(3-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x18);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x19);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x20);

(2S)-10-((2-(3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x21);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-этинилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-



6(7H)-он (пример 12x22);

1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбонитрил (пример 12x23);

(S)-10-((5-хлор-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x24);

(2S)-10-((2-(2-азабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x25);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-(дифторметил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x26);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(2-(диметиламино)этокси)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x28);

(2S)-10-((2-(3-(азетидин-1-карбонил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x30);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-(3,3-дифторацетидин-1-карбонил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x31);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x32);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x33);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x33a);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x33b);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x35);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x36);

(S)-1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил (пример 12x38);

1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-фтор-N,N-диметилпиперидин-3-карбоксамид (пример 12x39);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x40);

(S)-10-((5-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x42);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x44);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x45);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x45a);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-

циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x45b);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x46);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x47);

(2S)-10-((5-хлор-2-(4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x48);

(S)-10-((5-хлор-2-((2S,4S)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x48a);

(S)-10-((5-хлор-2-((2S,4R)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x48b);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x49);

(2S)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x50);

(2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13p01);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13p06);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((S)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13p08);

(S)-10-((2-((1R,5S)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 13p11);

(S)-2-циклопропил-10-((2-(диметиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 13p12);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-хлор-2-морфолинопиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 13c06);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-хлор-2-((S)--метилморфолино)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 13c08);

(S)-2-циклопропил-10-((2-(диметиламино)-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 13c12);

(S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 13f04) и

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 13f05).

Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любые из следующих соединений или их фармацевтически приемлемые соль или сольват:

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

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

(S)-10-((5-хлор-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 1d);

(S)-10-((2-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-хлорпиримидин-4-

ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 1e);

N-((3S,5R)-1-(5-хлор-4-((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамид (пример 1f);

N-((3R,5S)-1-(5-хлор-4-((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамид (пример 1g);

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

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

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

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

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

(S)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-(метил-d3)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7H)-он (пример 3a);

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

(S)-10-((3-хлор-2-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 4b);

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

(2S)-10-((2-(3-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 7a);

(2S)-10-((2-(8-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 7b);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9a);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9a);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9b);

(3R,5S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-5-метилпиперидин-3-карбоксамид (пример 9c);

(3S,5R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-5-метилпиперидин-3-карбоксамид (пример 9c);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9d);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9d);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-

ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9e);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9e);

2-((R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид (пример 9g);

2-((S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид (пример 9g);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9h);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9i);

(R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-4,4-дифторпиперидин-3-карбоксамид (пример 9j);

(S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-4,4-дифторпиперидин-3-карбоксамид (пример 9j);

N-(((R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)-N-этилацетамид (пример 9k);

N-(((S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)-N-этилацетамид (пример 9k);

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

дифторпиперидин-3-ил)-N-метилацетамид (пример 9m);

N-((S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)-N-метилацетамид (пример 9n);

(S)-10-((5-хлор-2-(4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9o);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9p);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9q);

(S)-10-((5-хлор-2-((1S,5R)-3-этил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9r);

(S)-10-((5-хлор-2-((1R,5S)-3-этил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9r);

(S)-10-((2-(6-ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9t);

(S)-10-((5-хлор-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9u);

(S)-10-((5-хлор-2-((3-гидрокси-3-метилбутил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9v);

(S)-10-((5-хлор-2-(6-(циклопропилметил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9w);



(2S)-10-((5-хлор-2-(6-((2,2-дифторциклопропил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 9x);

(2S)-10-((5-хлор-2-(8-(циклопропилметил)-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 9y);

(2S)-10-((5-хлор-2-(8-((2,2-дифторциклопропил)метил)-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 9za);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5R)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 9zb);

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

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

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3,5-дигидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 11e);

(S)-10-((5-хлор-2-((1R,5R)-1-(гидроксиметил)-5-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 11f);

(S)-10-((5-хлор-2-((1S,5S)-1-(гидроксиметил)-5-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 11f);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5R)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 11g);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5S)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-

ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11g);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-7-гидрокси-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11h);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-7-гидрокси-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11h);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11j);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11j);

(S)-10-((5-хлор-2-((2-гидроксиэтил)(пропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11k);

(S)-10-((5-хлор-2-(((R)-3-метокси-2-метилпропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11m);

(S)-10-((5-хлор-2-(((S)-3-метокси-2-метилпропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11m);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11o);

(S)-1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)азетидин-3-карбонитрил (пример 11p);

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

11q);

(S)-1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-3-метилазетидин-3-карбонитрил (пример 11s);

(S)-2-(1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил (пример 11t);

(S)-10-((2-(азетидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11v);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11w);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11x);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12a);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12a);

(S)-10-((2-((3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12b);

(S)-10-((2-((3R,5S)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12c);

(2S)-10-((2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12d);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3,3-дифтор-5-гидроксиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12e);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3,3-дифтор-5-гидроксиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12e);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-2-метилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12f);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-метилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12f);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,6-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12g);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,6-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12g);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12h);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12h);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12i);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12i);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-8-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиримидин-4-

ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12j);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-8-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12j);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13a);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-метокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x05);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,6-диметил-1-оксидотиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x09);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,6-диметил-1,1-диоксидотиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x11);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x13);

(2S)-10-((5-хлор-2-(6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x14);

(2S)-10-((5-хлор-2-(6-гидрокси-4-метил-1,4-diazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x15);

(2S)-10-((5-хлор-2-(6-гидрокси-4-(метил-*d*<sub>3</sub>)-1,4-diazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x15-d3);

(2S)-10-((2-(3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-

- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x16);  
 (2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-
- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x16a/b);  
 (2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-
- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x16a/b);  
 (2S)-10-((5-хлор-2-(3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-
- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x17);  
 (2S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-
- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x17a/b);  
 (2S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-
- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x17a/b);  
 (2S)-10-((2-(3-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-
- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x18);  
 (2S)-10-((5-хлор-2-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-
- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x19);  
 (2S)-10-((5-хлор-2-(3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-
- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x20);  
 (2S)-10-((2-(3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-
- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x21);  
 1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-
- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбонитрил (пример 12x23);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-(дифторметил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x26);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(2-(диметиламино)этокси)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x28);

(2S)-10-((2-(3-(азетидин-1-карбонил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x30);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x31);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x32);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x33);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x33a);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x33b);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x35);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x36);

(S)-1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-

[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил (пример 12x38);

1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-фтор-N,N-диметилпиперидин-3-карбоксамид (пример 12x39);

(S)-10-((5-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x42);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x44);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x45b);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x47);

(S)-10-((5-хлор-2-((2S,4S)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x48a);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x49);

(2S)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x50);

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13f05) и

(S)-10-((2-((1R,5S)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13p11).

Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любые из следующих соединений или их фармацевтически приемлемые соль или сольват:



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

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

N-((3S,5R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамид (пример 1f);

N-((3R,5S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамид (пример 1g);

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

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

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

(S)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-(метил-d3)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7H)-он (пример 3a);

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

(2S)-10-((2-(3-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-

ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 7a);

(2S)-10-((2-(8-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 7b);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9a);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9a);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9b);

2-((R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид (пример 9g);

2-((S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид (пример 9g);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9i);

N-((R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)-N-метилацетамид (пример 9m);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9p);

(S)-10-((5-хлор-2-(6-(циклопропилметил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-

[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9w);

(2S)-10-((5-хлор-2-(6-((2,2-дифторциклопропил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-

[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9x);

(2S)-10-((5-хлор-2-(8-(циклопропилметил)-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-

[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9y);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3,5-дигидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11e);

(S)-10-((2-((3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12b);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,6-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12g);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,6-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12g);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12h);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12h);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-

[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12i);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-

[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12i);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-8-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12j);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-8-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12j);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,6-диметил-1-оксидотиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x09);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,6-диметил-1,1-диоксидотиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x11);

(2S)-10-((5-хлор-2-(6-гидрокси-4-(метил-*d*<sub>3</sub>)-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x15-d3);

(2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x16a/b);

(2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x16a/b);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-(дифторметил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x26);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(2-(диметиламино)этокси)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x28);

(2S)-10-((2-(3-(азетидин-1-карбонил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x30);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x33a) и

1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-фтор-N,N-диметилпиперидин-3-карбоксамид (пример 12x39).

Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любые из следующих соединений или их фармацевтически приемлемые соль или сольват:

N-((3R,5S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамид (пример 1g);

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

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

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

(S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 2b);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9a);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9a);

(3R,5S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-5-метилпиперидин-3-карбоксамид (пример 9c);

(3S,5R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-5-метилпиперидин-3-карбоксамид (пример 9c);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9d);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9d);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9e);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9e);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(фторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9f);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(фторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9f);

2-((R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид (пример 9g);

2-((S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид (пример 9g);

(R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-4,4-дифторпиперидин-3-карбоксамид (пример 9j);

(S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-

гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-4,4-дифторпиперидин-3-карбоксамид (пример 9j);

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

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

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

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

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

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

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-этилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11b);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-этилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11b);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11c);

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

11с);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11d);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11d);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(диформетил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11г);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(диформетил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11г);

(S)-10-((2-((3R,5S)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12с);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-2-метилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12f);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-метилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12f);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13а);

((S)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13b);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 14а);



(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 14a);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 14b);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 14b);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-фтор-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x03);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-метокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x05);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2,6-диметилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x06);

(2S)-10-((2-(3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x16);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(2-(диметиламино)этокси)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x28);

(2S)-10-((2-(3-(азетидин-1-карбонил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x30);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x31);

(S)-10-((5-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-

3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x42);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x47);

(2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13p01);

(S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13f04) и

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13f05).

Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любые из следующих соединений или их фармацевтически приемлемые соль или сольват:

N-((3R,5S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамид (пример 1g);

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

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9a);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9a);

(3R,5S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-5-метилпиперидин-3-карбоксамид (пример 9c);

(3S,5R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-5-метилпиперидин-3-карбоксамид (пример 9с);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9d);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9d);

(S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9е);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 9е);

2-((R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид (пример 9g);

2-((S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид (пример 9g);

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

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

(S)-10-((2-((3R,5S)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12с);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-метилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-

циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12f);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13a);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-фтор-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x03);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-метокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x05);

(2S)-10-((2-(3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x16);

(2S)-10-((2-(3-(азетидин-1-карбонил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x30);

(2S)-10-((5-хлор-2-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x31);

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x47) и

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 13f05).

Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любые из следующих соединений или их фармацевтически приемлемые соль или сольват:

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

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 2a);

(S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 2b);

(S)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-(метил-d3)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7H)-он (пример 3a);

(S)-10-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 4b);

(S)-2-циклопропил-10-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 4с);

(S)-10-((2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 4d);

(S)-10-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 4е);

(S)-10-((5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 8a);

(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 9a);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 9a);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,4S)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример 10a);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-фторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хиолин-6(7H)-он (пример

11q);

(S)-10-((2-(азетидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11v);

(S)-10-((5-хлор-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 11w);

(S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-метокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x05);

(2S)-10-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (пример 12x33) и

(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (пример 12x47).

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

Соединения, которые характеризуются аналогичной молекулярной формулой, но отличаются по природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые отличаются расположением их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Стереизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются "диастереомерами", а таковые, которые представляют собой не совпадающие при наложении зеркальные отображения друг друга, называются "энантиомерами". В случае, когда соединение имеет центр асимметрии, например он связан с четырьмя различными группами, возможно наличие пары энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией его центра асимметрии, и его описывают по правилам R- и S-последовательности Кана и Прелога или способом, при котором молекула вращает плоскость поляризованного света, и обозначают как правовращающий или левовращающий (т.е. как (+) или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая энантиомеры в равных пропорциях, называется "рацемической смесью".

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

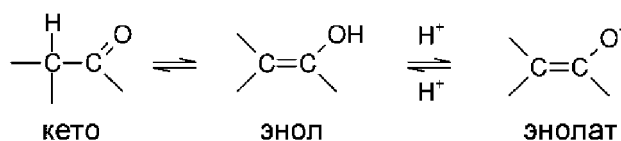
Настоящее изобретение также охватывает соединения по настоящему изобретению, определенные в данном документе, которые предусматривают одно или несколько изотопных замещений. Например, H может находиться в любой изотопной форме, в том числе <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (D) и <sup>3</sup>H (T); C может находиться в лю-

бой изотопной форме, в том числе  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ ; и O может находиться в любой изотопной форме, в том числе  $^{16}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ ; и т.п.

Также следует понимать, что определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в сольватированных, а также в несольватированных формах, таких как, например, гидратированные формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы, которые обладают антипролиферативной активностью.

Также следует понимать, что определенные соединения по настоящему изобретению могут проявлять полиморфизм, и что настоящее изобретение охватывает все такие формы, которые обладают антипролиферативной активностью.

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



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

Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения по настоящему изобретению, определенные выше в данном документе, которые можно получать посредством органического синтеза, и которые становятся доступными в организме человека или животного в результате расщепления пролекарства на их основе. Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения по настоящему изобретению, которые получают с помощью способов органического синтеза, а также такие соединения, которые образуются в организме человека или животного в результате метаболизма соединения-предшественника, то есть соединение по настоящему изобретению может представлять собой соединение, получаемое синтетическим путем или образующееся в процессе метаболизма.

Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения по настоящему изобретению представляет собой соединение, которое, исходя из обоснованного медицинского заключения, является подходящим для введения в организм человека или животного при отсутствии видов нежелательной фармакологической активности и чрезмерной токсичности.

Различные формы пролекарства были описаны, например, в следующих документах:

- a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, под ред. K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) *Design of Pro-drugs*, под ред. H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, под ред. Krogsgaard-Larsen и H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", под ред. H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14;

h) E. Roche (редактор), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987;

и

i) J. Rautio, et al., Nature Reviews Drug Discov., 17, 559-587 (2018).

Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения по настоящему изобретению, которое содержит карбоксигруппу, представляет собой, например, его сложный эфир, расщепляемый *in vivo*. Сложный эфир соединения по настоящему изобретению, расщепляемый *in vivo*, содержащий карбоксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходной кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры для получения карбоксигруппы включают сложные (1-6C)алкоксиметиловые эфиры, такие как сложные метиловые, этиловые и трет-бутиловые, (1-6C)алкоксиметиловые эфиры, такие как сложные метоксиметиловые эфиры, сложные (1-6C)алканоилоксиметиловые эфиры, такие как сложные пивалоилоксиметиловые эфиры, сложные 3-фталидиловые эфиры, сложные (3-8C)циклоалкилкарбонилокси-(1-6C)алкиловые эфиры, такие как сложные циклопентилкарбонилксиметиловые и 1-циклогексилкарбонилксиэтиловые эфиры, сложные 2-оксо-1,3-диоксоленилметиловые эфиры, такие как сложные 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-илметиловые эфиры и сложные (1-6C)алкоксикарбонилокси-(1-6C)алкиловые эфиры, такие как сложные метоксикарбонилксиметиловые и 1-метоксикарбонилксиэтиловые эфиры.

Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения по настоящему изобретению, которое содержит гидроксигруппу, представляет собой, например, его сложный эфир или простой эфир, расщепляемые *in vivo*. Сложный эфир или простой эфир, расщепляемые *in vivo*, соединения по настоящему изобретению, содержащие гидроксигруппу, представляют собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир или простой эфир, которые расщепляются в организме человека или животного с образованием исходного гидроксисоединения. Подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемый сложный эфир, для получения гидроксигруппы включают сложные эфиры неорганических кислот, такие как фосфатные сложные эфиры (в том числе фосфорамидные циклические сложные эфиры). Дополнительные подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемый сложный эфир, для получения гидроксигруппы включают (1-10C)алканоильные группы, такие как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенные бензоильная и фенил ацетильная группы, (1-10C)алкоксикарбонильные группы, такие как этоксикарбонильная, N,N-(1-6C)<sub>2</sub>карбамоильная, 2-диалкиламиноацетильная и 2-карбоксиацетильная группы. Примеры заместителей в кольце при фенилацетильной и бензоильной группах включают аминометил, N-алкиламинметил, N,N-диалкиламинметил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(1-4C)алкилпиперазин-1-илметил. Подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемый простой эфир, для получения гидроксигруппы включают а-ацилоксиалкильные группы, такие как ацетоксиметиловая и пивалоилоксиметиловая группы.

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

Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения по настоящему изобретению, которое содержит аминогруппу, представляет собой, например, его амидное производное, расщепляемое *in vivo*. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды, если исходить из аминогруппы, включают, например, амид, образованный с помощью (1-10C)алканоильных групп, таких как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенные бензоильная и фенилацетильная группы. Примеры заместителей в кольце при фенилацетильной и бензоильной группах включают аминометил, N-алкиламинметил, N,N-диалкиламинметил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(1-4C)алкилпиперазин-1-илметил.

Эффекты *in vivo* соединения по настоящему изобретению могут обуславливаться, отчасти, одним или несколькими метаболитами, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения по настоящему изобретению. Как указано выше в данном документе, эффекты *in vivo* соединения по настоящему изобретению могут также обуславливаться продуктами метаболизма соединения-предшественника (пролекарства). Синтез.

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

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



области.

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

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

Для примеров защитных групп см. один из большого количества обзорных текстов по этому вопросу, например, 'Protective Groups in Organic Synthesis' под ред. Theodora Green (издатель: John Wiley & Sons). Защитные группы можно удалять с помощью любого подходящего способа, описанного в литературе или известному специалисту в области химии в качестве пригодного для удаления рассматриваемой защитной группы, при этом такие способы выбирают таким образом, чтобы удаление защитной группы вызывало минимальное нарушение по отношению к группам, расположенным в другом месте в молекуле.

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

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

Подходящая защитная группа для гидроксигруппы представляет собой, например, ацильную группу, например алканоильную группу, такую как ацетильная, ароильную группу, например бензоил, или арилметильную группу, например бензил. Условия снятия защиты для указанных выше защитных групп необходимо будет изменять в зависимости от выбора защитной группы. Таким образом, например, ацильная группа, такая как алканоильная или ароильная группа, может быть удалена, например, путем гидролиза с помощью подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например гидроксид лития, натрия или аммиака. В качестве альтернативы, арилметильная группа, такая как бензильная группа, может быть удалена, например, путем гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле.

Подходящая защитная группа для карбоксигруппы представляет собой, например, этерифицирующую группу, например метальную или этильную группу, которую можно удалять, например, путем гидролиза с применением основания, такого как гидроксид натрия, или, например, трет-бутильную группу, которую можно удалять, например, путем обработки кислотой, например органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильную группу, которую можно удалять, например, путем гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле. В качестве защитной группы также можно применять смолы. Биологическая активность.

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

Хотя фармакологические свойства соединений по настоящему изобретению изменяются при структурном изменении, как ожидалось, установлено, что соединения по настоящему изобретению являются активными в HTRF-анализах *in vitro* и в некоторых случаях также в анализе разрушения OCI-LY1, описанных в разделе "Примеры".

В целом, как проиллюстрировано с помощью данных для соединений примеров в табл. 1, соединения по настоящему изобретению демонстрируют  $IC_{50}$ , составляющую 7,0 или более, в HTRF-анализе, описанном в разделе "Примеры". Предпочтительные соединения по настоящему изобретению демонстрируют  $IC_{50}$ , составляющую 7,5 или более. Более предпочтительные соединения по настоящему изобре-

тению демонстрируют  $pIC_{50}$ , составляющую 8,0 или более. Наиболее предпочтительные соединения по настоящему изобретению демонстрируют  $pIC_{50}$ , составляющий 8,5 или более.

В анализе разрушения OSI-LY1, описанном в данном документе в разделе "Примеры", как проиллюстрировано с помощью данных для соединений примеров в табл. 2, соединения формулы I также могут демонстрировать  $pDC_{50}$ , составляющий 7,0 или более (предпочтительно 8,0 или более).

Для примеров были получены следующие данные.

Таблица 1

При- мер	Получен- ное с помощью HTRF средн. $pIC_{50}$	При- мер	Получен- ное с помощью HTRF средн. $pIC_{50}$	Пример	Получен- ное с помощью HTRF средн. $pIC_{50}$	Пример	Получен- ное с помощью HTRF средн. $pIC_{50}$
1a	7,99	9l	7,93	11u	7,94	12x23	8,29
1b	8,71	9m	8,60	11v	8,27	12x24	7,84
1c	8,63	9n	8,31	11w	8,43	12x25	7,8
1d	8,44	9o	8,03	11x	8,45	12x26	8,72
1e	8,49	9p	8,54	11y	7,33	12x28	8,5
1f	8,60	9q	8,37	11z	7,88	12x30	8,7
1g	8,50	9r	8,44	12a	8,20	12x31	8,42
1h	8,44	9s	7,71	12b	8,60	12x32	8,43
1i	8,51	9t	8,37	12c	8,53	12x33a	8,67
1j	8,53	9u	8,38	12d	8,31	12x33b	8,11
1k	7,42	9v	8,33	12e	8,32	12x35	8,27
1l	7,59	9w	8,56	12f	8,02	12x36	8,11
1m	8,03	9x	8,46	12g	8,58	12x38	8,43
1n	7,86	9y	8,56	12h	8,69	12x39	8,6
2a	8,62	9za	8,12	12i	8,89	12x40	7,97
2b	7,65	9zb	8,01	12j	8,58	12x42	8,21
3a	8,79	10a	7,91	12x01	7,57	12x44	8,3
4a	8,46	10b	7,80	12x02	7,67	12x45a	7,95
4b	8,20	10c	8,30	12x03	7,81	12x45b	8,32
4c	7,86	10d	7,68	12x05	8,43	12x46	7,95
4d	7,78	11a	8,56	12x06	7,52	12x47	8,08
4e	7,73	11b	7,48	12x07	7,33	12x48a	8,37
5a	8,82	11c	7,26	12x08	7,23	12x48b	7,73
6a	7,85	11d	7,19	12x09	8,77	12x49	8,2
7a	9,11	11e	9,06	12x10	7,93	12x50	8,15
7b	8,79	11f	8,26	12x11	8,79	13a	8,17
8a	7,97	11g	8,28	12x12	7,25	13b	7,51
9a	8,60	11h	8,25	12x13	8,25	13c12	7,71
9a-1	8,74	11i	7,51	12x14	8,46	13p01	7,07
9a-2	8,53	11j	8,22	12x15-	8,75	13p06	7,93
9b	8,51	11k	8,01	12x16a	8,69	13p08	7,98
9c	8,46	11l	7,35	12x16b	8,27	13p11	8,14
9d	8,38	11m	8,41	12x17a	8,4	13p12	7,72
9e	8,43	11n	7,83	12x17b	7,88	13f04	7,23
9f	7,99	11o	8,12	12x18	8,26	13f05	8,18
9g	8,64	11p	8,39	12x19	8,23	14a	7,81
9h	8,47	11q	8,32	12x20	8,43	14b	7,33
9i	8,57	11r	8,00	12x21	8,45		
9j	8,38	11s	8,41	12x22	7,64		
9k	8,37	11t	8,46				

Таблица 2

При- мер	Полу- ченное в анализе ОСІ-LY1 средн. pDC <sub>50</sub>	При- мер	Полу- ченное в анализе ОСІ- LY1 средн. pDC <sub>50</sub>	При- мер	Полу- ченное в анализе ОСІ- LY1 средн. pDC <sub>50</sub>	При- мер	Полу- ченное в анализе ОСІ- LY1 средн. pDC <sub>50</sub>
1g	8,76	9f	7,72	11r	7,57	12x16a	8,4
1k	7,8	9g	8,16	12c	8,44	12x28	6,43
1l	7,56	9j	7,99	12f	8,1	12x30	8,2
2a	8,86	9p	8,33	13a	8,49	12x31	8,27
2b	7,87	10a	8,46	13b	7,39	12x42	7,02
9a	8,42	10b	7,23	14a	7,8	12x47	8,08
9a-1	8,61	10d	7,54	14b	7,41	13p01	7,95
9c	8,79	11b	7,22	12x03	8,21	13f04	7,5
9d	8,13	11c	7,33	12x05	8,47	13f05	8,53
9e	8,3	11d	7,04	12x06	7,51		

Фармацевтические композиции.

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

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

Композиции по настоящему изобретению можно получать с помощью традиционных процедур с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, общеизвестных из уровня техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

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

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

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

При применении соединения по настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей его, как правило, будут вводить таким образом, чтобы обеспечивать суточную дозу в диапазоне, например, от 0,1 до 75 мг/кг массы тела, обеспечиваемую в случае необходимости в виде разделенных доз. В общем случае более низкие дозы будут вводить при использовании парентерального пути. Таким образом, например, для внутривенного или внутривентриального введения, как правило, будут применять дозу в диапазоне, например, от 0,1 до 30 мг/кг веса тела. Аналогично, для введения путем ин-

галации будут применять дозу в диапазоне, например, от 0,05 до 25 мг/кг массы тела. Пероральное введение также может быть подходящим, в частности, при применении в виде таблетки. Как правило, стандартные лекарственные формы будут содержать от приблизительно 0,5 мг до 0,5 г соединения по настоящему изобретению. Варианты применения и нанесения в терапевтических целях.

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

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

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

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

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

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

В настоящем изобретении предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в терапии.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В настоящем изобретении предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного

препарата для лечения заболевания или нарушения, в которые вовлечена активность BCL6.

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

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

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

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

Кроме того, солидные опухоли, отличные от гемобластома, можно лечить с помощью ингибитора BCL6. BCL6 амплифицируется при примерно 50% опухолей рака молочной железы и экспрессируется во многих клеточных линиях рака молочной железы, в том числе в клеточных линиях тройного отрицательного рака молочной железы (Walker et al., *Oncogene*, 2015, 34, 1073-1082). BCL6 также важен для выживания и пролиферации клеток немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), в основном из-за репрессии генов, участвующих в репарации повреждений ДНК (Marullo et al., *Proc 107<sup>th</sup> Annual Meeting AACR*, 2016, Abstract nr 1271 и Deb et al., *Cancer Res.*, 2017, Apr. 4, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3052). Амплификация BCL6 также может быть распространена в видах плоскоклеточной карциномы (SCC) (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника). Кроме того, недавно сообщалось, что ингибирование BCL6 является подходящей терапевтической мишенью для глиомы и глиобластомы (Xu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2017, 114(15), 3981-3986; Fabre et al., *PLoS One*, 2020, 15(4): e0231470).

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

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

В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрено соединение

или его фармацевтически приемлемая соль, определенные в данном документе, для применения в лечении DLBCL и FL.

В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, определенные в данном документе, для применения в лечении видов лейкоза, в том числе ALL, AML и CML.

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

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

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

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

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

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

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

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

В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении DLBCL и FL.

В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении видов лейкоза, в том числе ALL, AML и CML.

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

BCL6 также связано с болезненными состояниями, которые не входят в область рака. Они включают ВИЧ (Cai et al., J. Virol, 2019, 93, e01073/1-e01073/15), сепсис (Zhang et al., Int. Immunopharmacol, 2019, 75, 105789), реакцию "трансплантат против хозяина" (Paz et al., Blood, 2019, 133, 94-99), неалкогольную жировую болезнь печени, в том числе неалкогольный стеатогепатит (Sommars et al., eLife, 2019, 8, e43922/1-e43922/25; Chikada et al., Sci. Rep., 2020, 10, 9704) и аутоиммунные заболевания (Crotty, Immunity, 2014, 41, 529-542; Lintermann et al., J. Exp. Med. Vol., 2008, 206(3), 561-576). Примеры аутоиммунных заболеваний или состояний включают ревматоидный артрит, системную красную волчанку, заболевание Грейвса, аутоиммунную гемолитическую анемию, рассеянный склероз, диабет 1 типа, синдром Гудпасчера, тиреоидит Хашимото, синдром Гийена-Барре, иммунную тромбоцитопеническую пур-

пуру, атеросклероз, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, анкилозирующий спондилит, серонегативные спондилартропатии, аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, синдром Хьюза, псориаз, псориатический артрит, тяжелую миастению, тромбоцитопеническую пурпуру, болезнь Аддисона, первичный билиарный цирроз печени, диффузную склеродермию, полимиозит, дерматомиозит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный склеротизирующий холангит, ограниченную склеродермию, аутоиммунный увеит, приобретенную гемофилию, злокачественную анемию, обыкновенную пузырчатку, пемфигоид и витилиго.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в лечении аутоиммунных заболеваний (таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, заболевание Грейвса, аутоиммунная гемолитическая анемия, рассеянный склероз, диабет 1 типа, синдром Гудпасчера, тиреоидит Хашимото, синдром Гийена-Барре, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, атеросклероз, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, анкилозирующий спондилит, серонегативные спондилартропатии, аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, синдром Хьюза, псориаз, псориатический артрит, тяжелая миастения, тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Аддисона, первичный билиарный цирроз печени, диффузная склеродермия, полимиозит, дерматомиозит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный склеротизирующий холангит, ограниченная склеродермия, аутоиммунный увеит, приобретенная гемофилия, злокачественная анемия, обыкновенная пузырчатка, пемфигоид или витилиго), ВИЧ, сепсиса, реакции "трансплантат против хозяина", неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита.

В одном варианте осуществления предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата или фармацевтической композиции, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении аутоиммунных заболеваний (таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, заболевание Грейвса, аутоиммунная гемолитическая анемия, рассеянный склероз, диабет 1 типа, синдром Гудпасчера, тиреоидит Хашимото, синдром Гийена-Барре, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, атеросклероз, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, анкилозирующий спондилит, серонегативные спондилартропатии, аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, синдром Хьюза, псориаз, псориатический артрит, тяжелая миастения, тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Аддисона, первичный билиарный цирроз печени, диффузная склеродермия, полимиозит, дерматомиозит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный склеротизирующий холангит, ограниченная склеродермия, аутоиммунный увеит, приобретенная гемофилия, злокачественная анемия, обыкновенная пузырчатка, пемфигоид или витилиго), ВИЧ, сепсиса, реакции "трансплантат против хозяина", неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита.

В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения аутоиммунных заболеваний (таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, заболевание Грейвса, аутоиммунная гемолитическая анемия, рассеянный склероз, диабет 1 типа, синдром Гудпасчера, тиреоидит Хашимото, синдром Гийена-Барре, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, атеросклероз, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, анкилозирующий спондилит, серонегативные спондилартропатии, аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, синдром Хьюза, псориаз, псориатический артрит, тяжелая миастения, тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Аддисона, первичный билиарный цирроз печени, диффузная склеродермия, полимиозит, дерматомиозит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный склеротизирующий холангит, ограниченная склеродермия, аутоиммунный увеит, приобретенная гемофилия, злокачественная анемия, обыкновенная пузырчатка, пемфигоид или витилиго), ВИЧ, сепсиса, реакции "трансплантат против хозяина", неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита у теплокровного животного, такого как человек, который нуждается в таком лечении, который включает введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше. Пути введения.

Соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, можно вводить субъекту посредством любого подходящего пути введения либо системно, либо периферически, либо местно (т.е. в месте необходимого действия).

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

Комбинированные виды терапии.

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

(i) другие антипролиферативные/антинеопластические лекарственные средства и их комбинации, применяемые в лекарственной терапии злокачественных опухолей, такие как алкилирующие средства (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоламид и нитрозомочевины); антиметаболиты (например, цитарабин, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозина арабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубин, дауномицин, эпирубицин, идарубин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, и таксоиды, такие как таксол и таксотер, и ингибиторы ро $\alpha$ -подобной киназы); а также ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как эпоподид и тениподид, амсакрин, топотекан и камптотецин);

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

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

(iv) ингибиторы, воздействующие на функцию фактора роста, например, такие ингибиторы включают антитела к фактору роста и антитела к рецептору фактора роста (например, антитело к erbB2, представляющее собой трастузумаб [Herceptin<sup>TM</sup>], антитело к EGFR, представляющее собой панитумумаб, антитело к erbB1, представляющее собой цетуксимаб [эрбитукс, C225], и любые антитела к фактору роста или рецептору фактора роста, раскрытые Stern et al. (Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp. 11-29); такие ингибиторы также включают ингибиторы тирозинкиназы, например ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназ семейства EGFR, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, ZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтоксид)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (СИ 1033), ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб); ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов; ингибиторы семейства инсулинового фактора роста; ингибиторы семейства тромбоцитарного фактора роста, такие как иматиниб и/или нилотиниб (AMN107); ингибиторы серин/треонин киназ (например, ингибиторы передачи сигнала Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например сорафениб (BAY 43-9006), типифарниб (R115777) и лонафарниб (SCH66336)), ингибиторы передачи сигнала в клетке посредством MEK и/или АКТ киназ, ингибиторы c-kit, ингибиторы abl-киназы, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы CSF-1R-киназы, ингибиторы киназы рецептора IGF (инсулиноподобного фактора роста); ингибиторы аврора-киназы (например, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 и AX39459) и ингибиторы циклин-зависимой киназы, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4;

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

(vi) средства, повреждающие сосуды, такие как комбретастатин А4, и соединения, раскрытые в международных заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 и



WO 02/08213;

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

(viii) ингибиторы путей ответа на повреждение ДНК (DDR), например ингибиторы ATM (такие как KU-60019, M3541, AZD0156 или AZD1390) и ATR (такой как M6620, AZD6738 или BAY1895344);

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

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

(xi) подходы, связанные с иммунотерапией, включающие, например, *ex-vivo* и *in-vivo* подходы к повышению иммуногенности опухолевых клеток пациента, такие как трансфекция последовательностями цитокинов, таких как интерлейкин-2, интерлейкин-4 или гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор, подходы, направленные на снижение Т-клеточной энергии, подходы с применением трансфицированных иммунных клеток, таких как дендритные клетки, трансфицированные последовательностями цитокинов, подходы с применением опухолевых клеточных линий, трансфицированных последовательностями цитокинов, подходы с применением антиидиотипических антител и подходы с применением ингибиторов точек контроля иммунного ответа (таких как ингибиторы целенаправленно воздействующие на CTLA-4 (например, ипилимумаб), PD-1 (например, ниволумаб, пембролизумаб или цемиплимаб) или PD-L1 (например, атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб)).

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

В другом конкретном варианте осуществления антипролиферативное лечение, определенное выше в данном документе, может включать, в дополнение к соединению по настоящему изобретению, традиционные хирургическое вмешательство, или лучевую терапию, или химиотерапию, где химиотерапия может включать одно или несколько химиотерапевтических средств, выбранных из ингибитора семейства BCL-2 (например, венетоклакс и/или навитоклакс), ингибитора ВТК (например, ибрутиниб, акалабрутиниб, тирабрутиниб (ONO/GS-4059), BGB-3111 или спебрутиниб (CC-292), ингибитора TNF (например, леналидомида), ингибитора EZH2 (например, таземтостата, CPI-0209, CPI-1205, DS-3201, NH2853 PF-06821497, GSK126, GSK343, SHR2554 или EPZ011989), кортикостероида (например, дексаметазона, преднизона или преднизолона), ингибитора HDAC (например, панобиностата, энтиностата, ромидепсина, белиностата или вориностата), ингибитора киназы ATR или ATM и ингибитора тирозинкиназы EGFR.

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

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

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

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

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

В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения предусмотрена комбинация для приме-

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

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

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

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

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

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

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

В данном документе, где используют термин "комбинация", следует понимать, что это означает одновременное, раздельное или последовательное введение. В одном аспекте настоящего изобретения "комбинация" означает одновременное введение. В другом аспекте настоящего изобретения "комбинация" означает раздельное введение. В дополнительном аспекте настоящего изобретения "комбинация" означает последовательное введение. Если введение является последовательным или раздельным, то задержка при введении второго компонента не должна быть такой, чтобы терялся положительный эффект комбинации.

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

### Примеры

Точные варианты осуществления настоящего изобретения дополнительно описаны далее в данном документе со ссылками на сопутствующие графические материалы, на которых представлено следующее.

На фиг. 1 представлена стратегия иерархического гейтирования спленоцитов при проточной цитометрии: GC В-клетки гейтировали в соответствии со следующей стратегией иерархического гейтирования: жизнеспособные клетки → единичные клетки (исключение дублетов) → лимфоциты → CD19<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> → GL7<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> (светлые квадраты); отличные от GC В-клетки гейтировали в соответствии со следующей стратегией иерархического гейтирования: жизнеспособные клетки → единичные клетки (исключение дублетов) → лимфоциты → CD19<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> → GL7<sup>-</sup>CD95<sup>-</sup> (темные квадраты).

На фиг. 2 представлены уровни экспрессии BCL6 при проточной цитометрии (средняя геометрическая интенсивность флуоресценции - GeoMFI) в отичных от GC В-клетках без (среда-носитель) или с соединением из примера 4b при различных концентрациях. Экспрессия BCL6 стимулированными и нестимулированными В-клетками обозначена с помощью верхней и средней пунктирных линий соответственно, тогда как с помощью нижней пунктирной линии обозначают биологический фоновый уровень экспрессии для CD4-стимулированных Т-клеток.

На фиг. 3 представлены уровни экспрессии Blimp при проточной цитометрии (средняя геометрическая интенсивность флуоресценции - GeoMFI) в GC В-клетках, без (среда-носитель) или с соединением из примера 4b при различных концентрациях. Экспрессия Blimp нестимулированными и стимулированными В-клетками обозначена с помощью пунктирной линии.

На фиг. 4 представлено количество GC В-клеток, которое определено с помощью экспрессии мар-

керов линий дифференцировки GL7 и CD95 на CD19<sup>+</sup>CD21<sup>+</sup> клетках селезенки без (среда-носитель) или с соединением из примера 4b (при 10 мкм).

Сокращения.

APCI - химическая ионизация при атмосферном давлении;  
 водн. - водный;  
 Ar - аргон;  
 Boc - трет-бутилокарбокисильная группа;  
 Br - широкий (в ЯМР-спектре);  
 конц. - концентрированный;  
 d - дублет (в ЯМР-спектре);  
 DCM - дихлорметан;  
 DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;  
 DMF - N,N-диметилформамид;  
 DMSO - диметилсульфоксид;  
 ESI - ионизация электрораспылением;  
 EtOAc - этилацетат;  
 EtOH - этанол;  
 FID - спад свободной индукции;  
 ч - час(-ы);  
 HATU - N-оксид N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминий-гексафторфосфата;  
 HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография;  
 HRMS - масс-спектрометрия высокого разрешения Josiphos лиганд для реакций, катализируемых Pd: (R)-1-[(S)-2-(дициклогексилфосфино)ферроценил]этил-трет-бутилфосфин;  
 KP-Sil Biotage KP-Sil (50 мкм силикагель с зёрнами неправильной формы);  
 LCMS - жидкостная хроматография и масс-спектрометрия;  
 MeOH - метанол;  
 MeCN - ацетонитрил;  
 MS - масс-спектрометрия;  
 Ms - мезил(метансульфонил);  
 m - мультиплет (в ЯМР-спектре);  
 МГц - мегагерц;  
 мин - минута(-ы);  
 мин. - минута(-ы);  
 мл - миллилитр(-ы);  
 масса/заряд - соотношение массы и заряда;  
 NMP - N-метилпирролидинон;  
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс;  
 Pd/C - палладий на активированном угле;  
 ppm - части на миллион;  
 q - квартет (в ЯМР-спектре);  
 QToF - квадрупольный времяпролетный микромасс-спектрометр;  
 quin. - квинтет (в ЯМР-спектре);  
 Rt, RT - время удерживания (в LCMS);  
 Rt - комнатная температура;  
 s - синглет (в ЯМР-спектре)  
 SCX-2 - сильный катионный обмен (например, SCX-2 колонки от Isolute®);  
 t триплет (в ЯМР-спектре);  
 Tf - трифлат(трифторметансульфонат);  
 TFA - трифторуксусная кислота;  
 THF - тетрагидрофуран;  
 ТЗР - пропилфосфоновый ангидрид;  
 мкл - микролитры;  
 UPLC - ультраэффективная жидкостная хроматография Xantphos 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

Способы анализа: LCMS.

Способ T2.

Анализ LC/MS и HRMS проводили на системе HPLC серии 1200 от Agilent и детекторе на диодной матрице, соединенном с времяпролетным масс-спектрометром 6210 с двойным многорежимным источником APCI/ESI. Аналитическое разделение проводили при 40°C на колонке для флэш-хроматографии от Merck Chromolith (RP-18e, 25×2 мм) с применением скорости потока 1,5 мл/мин, при 2-минутном гради-

ентном элюировании с обнаружением при 254 нм. Подвижная фаза представляла собой смесь метанола (растворитель А) и воды (растворитель В), при этом оба содержат муравьиную кислоту в концентрации 0,1%. Градиентное элюирование было следующим: от 5:95 (А/В) до 100:0 (А/В) в течение 1,25 мин, 100:0 (А/В) в течение 0,5 мин и затем возвращение обратно к 5:95 (А/В) в течение 0,05 мин, окончательно 5:95 (А/В) в течение 0,2 мин.

Способ Т4.

Подобно способу Т2, за исключением 30°C, с применением скорости потока 0,75 мл/мин, при 4-минутном градиентном элюировании следующим образом: от 5:95 (А/В) до 100:0 (А/В) в течение 2,5 мин, 100:0 (А/В) в течение 1 мин и затем возвращение обратно к 5:95 (А/В) в течение 0,1 мин, окончательно 5:95 (А/В) в течение 0,4 мин.

Способ Х2.

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

Способ Х4.

Подобно способу Х2, за исключением применения скорости потока 0,3 мл/мин, при 4-минутном градиентном элюировании следующим образом: от 10:90 (А/В) до 90:10 (А/В) в течение 3 мин, 90:10 (А/В) в течение 0,5 мин и затем возвращение обратно к 10:90 (А/В) в течение 0,3 мин, окончательно 10:90 (А/В) в течение 0,2 мин.

Способы анализа: ЯМР.

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

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

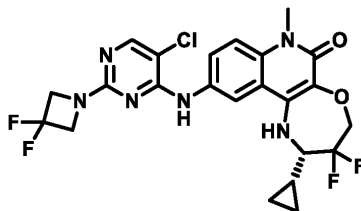
Способы очистки.

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

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

Примеры соединений.

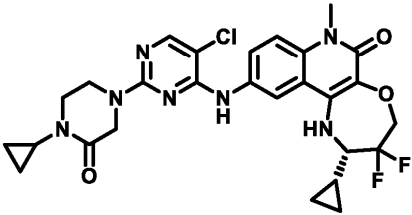
Пример 1а. (S)-10-((5-Хлор-2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.

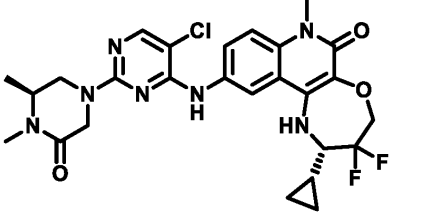
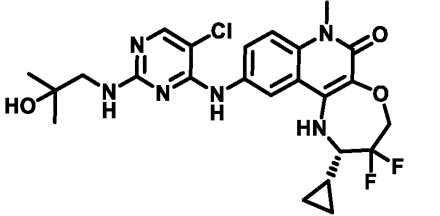


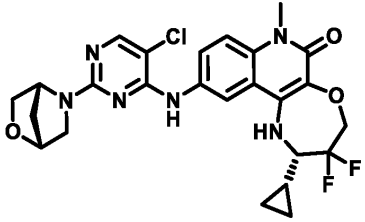
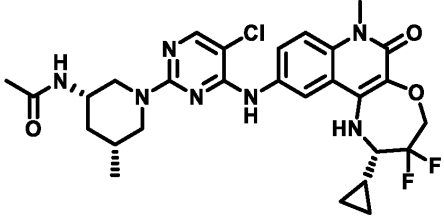
Смесь (S)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (промежуточное соединение А1, 11,5 мг, 0,025 ммоль), 3,3-дифторазетидина гидрохлорида (8 мг, 0,062 ммоль) и DIPEA (80 мкл, 0,46 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл) в атмосфере аргона нагревали до 80°C в течение 1 ч, затем дополнительно нагревали при воздействии микроволнового излучения до 120°C в течение 19 ч. Неочищенный продукт концентрировали при пониженном давлении, растворяли в DMSO (1 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (Biotage Ultra C18 на 12 г, 10-60-90-100% метанола в воде, модификатор, представляющий собой 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие продукт, объединяли и пропускали

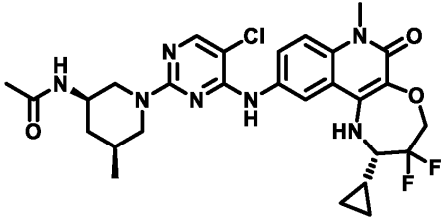
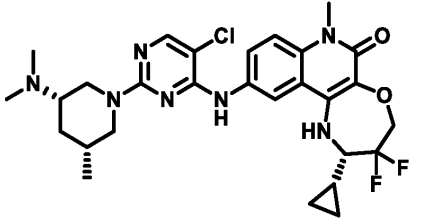
через колонку SCX-2 (2 г), промывали метанолом (10 мл) и элюировали 2М метанольным аммиаком (25 мл). Аммиачные фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (4,3 мг, 0,008 ммоль).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,14 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (dd,  $J=9,1, 2,1$  Гц, 1H), 7,55 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,52-4,34 (m, 6H), 3,72 (s, 3H), 3,36-3,29 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 1H), 0,83-0,76 (m, 1H), 0,71-0,65 (m, 1H), 0,65-0,59 (m, 1H), 0,39-0,33 (m, 1H); HRMS (способ X4) RT=3,19 мин; масса/заряд расч. для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_6\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 525,1429, найденное значение: 525,1412.

Следующие приведенные в таблице примеры получали способом, аналогичным тому, который применяли для получения соединения из примера 1a, с применением подходящего амина (в виде свободного основания или в виде хлористоводородной соли). Для примеров 1b-1e реакционную смесь нагревали до 140°C в течение 1-2 ч с применением микроволнового излучения. Для примеров 1f - 1i реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1,5-3 ч. Очистку проводили с помощью обращенно-фазовой хроматографии, а в некоторых случаях продукты обессоливали с применением колонки SCX-2.

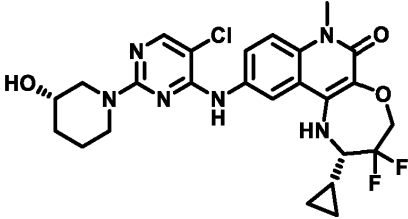
Пример	Данные и примечания	Используемый амин
<p><b>Пример 1b: (S)-10-((5-хлор-2-(4-циклопропил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,04 (d, <math>J = 2,2</math> Гц, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,92 (dd, <math>J = 9,1, 2,2</math> Гц, 1 H), 7,56 (d, <math>J = 9,1</math> Гц, 1 H), 4,53–4,38 (m, 2 H), 4,22 (d, <math>J = 18,3</math> Гц, 1 H), 4,16 (d, <math>J = 18,3</math> Гц, 1 H), 3,92–3,87 (m, 1 H), 3,86–3,81 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,40 (t, <math>J = 5,4</math> Гц, 2 H), 3,35–3,28 (m, 1 H), 2,78–2,73 (m, 1 H), 1,45–1,36 (m, 1 H), 0,83–0,76 (m, 3 H), 0,71–0,67 (m, 2 H), 0,66–0,58 (m, 2 H), 0,37–0,31 (m, 1 H); HRMS масса/заряд расч. для <math>\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_3^+</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>: 572,1989, Найденное значение: 572,1987.</p>	1-циклопропилпиперазин-2-он
<p><b>Пример 1с: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3,4-диметил-5-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,02-7,99 (m, 2 H), 7,96 (dd, <math>J = 9,1, 2,3</math> Гц, 1 H), 7,57 (d, <math>J = 9,1</math> Гц, 1 H), 4,53-4,38 (m, 3 H), 4,26 (dd, <math>J = 13,4, 2,7</math> Гц, 1 H), 3,93 (d, <math>J = 18,5</math> Гц, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,62–3,57 (m, 1 H), 3,51 (dd, <math>J = 13,4, 3,6</math> Гц, 1 H), 3,35–3,28 (m, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 1,43–1,36 (m, 1 H), 1,21 (d, <math>J = 6,4</math> Гц, 3 H), 0,81–0,75 (m, 1 H), 0,68–</p>	(S)-1,6-диметилпиперазин-2-она гидрохлорид

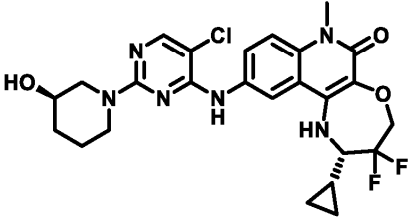
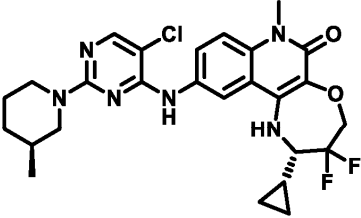
	<p>0,57 (m, 2 H), 0,38–0,33 (m, 1 H); HRMS масса/заряд расщ. для <math>C_{26}H_{29}ClF_2N_7O_3^+</math> <math>[M+H]^+</math>: 560,1989, Найденное значение: 560,1982.</p>	
<p><b>Пример 1d:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он:муравьиная кислота (1:1)</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (dd, <math>J = 9,0, 2,4</math> Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (d, <math>J = 9,1</math> Гц, 1H), 4,51 (ddd, <math>J = 15,8, 13,2, 2,4</math> Гц, 1H), 4,43 (ddd, <math>J = 23,9, 13,3, 7,2</math> Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,32 – 3,30 (m, 1H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 1,15 (s, 6H), 0,84 – 0,76 (m, 1H), 0,72 – 0,65 (m, 1H), 0,65 – 0,59 (m, 1H), 0,40 – 0,34 (m, 1H). HRMS масса/заряд расщ. для <math>C_{24}H_{28}ClF_2N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>: 521,1874, найденное значение 521,1841.</p>	<p>1-амино-2-метилпропан-2-ол</p>
<p><b>Пример 1e:</b> (S)-10-((2-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-</p>	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,11 (s, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 2H), 7,57 (d, <math>J = 9,1</math> Гц, 1H), 4,85 – 4,79 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,55 – 4,37 (m, 2H), 3,86 – 3,79 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,52 – 3,44 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), 0,85 – 0,78 (m, 1H), 0,74 – 0,67 (m, 1H), 0,65 – 0,60 (m, 1H), 0,41 – 0,34 (m, 1H). HRMS</p>	<p>(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан</p>

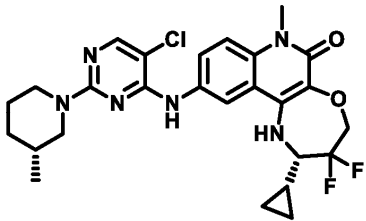
<p><b>[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>масса/заряд    рассч.    для  <math>C_{25}H_{26}ClF_2N_6O_3</math>    <math>[M+H]^+</math>:            531,1717; найденное значение            531,1725</p>	
<p><b>Пример 1f: N-((3S,5R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамид</b></p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>)  <math>\delta</math> 8,08 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 2H), 7,54 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,78 – 4,67 (m, 1H), 4,57 – 4,34 (m, 3H), 3,80 – 3,73 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,40 – 3,26 (m, 1H), 2,43 (dd, J = 12,6, 11,2 Гц, 1H), 2,31 (dd, J = 13,1, 11,4 Гц, 1H), 1,97 (m, 4H), 1,66 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 1,14 – 1,05 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,83 – 0,77 (m, 1H), 0,72 – 0,65 (m, 1H), 0,65 – 0,59 (m, 1H), 0,41 – 0,35 (m, 1H). HRMS: масса/заряд    рассч.    для  <math>C_{28}H_{33}ClF_2N_7O_3</math>    <math>[M+H]^+</math>:            588,2302, Найденное значение:            588,2307.</p>	<p>N-((3S,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамид [получали из трет-бутил-(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-карбоксилата путем ацилирования укусным ангидридом с последующим снятием защитной группы Вос.]</p>
<p><b>Пример 1g: N-((3R,5S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-</b></p>	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>)  <math>\delta</math> 8,08 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,1</p>	<p>N-((3R,5S)-5-метилпипер</p>

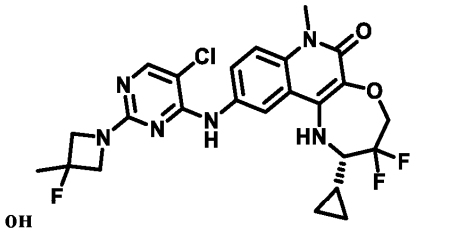
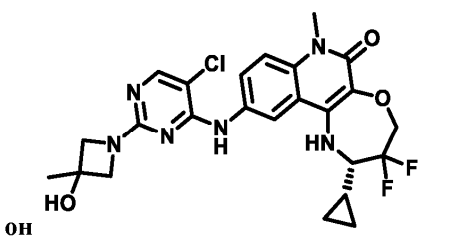
<p><b>[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамид</b></p> 	<p>Гц, 1H), 4,76 – 4,71 (m, 1H), 4,56 – 4,37 (m, 3H), 3,79 – 3,74 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,38 – 3,27 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 12,6, 11,1 Гц, 1H), 2,32 (dd, J = 13,1, 11,4 Гц, 1H), 2,03 – 1,98 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 1,10 (q, J = 12,1 Гц, 1H), 0,94 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,84 – 0,78 (m, 1H), 0,72 – 0,65 (m, 1H), 0,65 – 0,58 (m, 1H), 0,41 – 0,33 (m, 1H). HRMS: масса/заряд расщ. для C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 588,2302, Найденное значение: 588,2302.</p>	<p>идин-3-ил)ацетамид [получали из трет-бутил-(3R,5S)-3-амино-5-метилпиперидин-1-карбоксилата путем ацилирования уксусным ангидридом с последующим снятием защитной группы Вос.]</p>
<p><b>Пример 1h: (S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-(диметиламино)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,85 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,55 – 4,25 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,26 – 3,17 (m, 1H), 2,36 – 2,11 (m, 9H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 1,35 – 1,27 (m, 1H), 1,10 – 0,98 (m, 1H), 0,84 (d, J = 5,5 Гц, 3H), 0,74 – 0,69 (m,</p>	<p>(3S,5R)-N,N,5-триметилпиперидин-3-амин [получали из трет-бутил-(3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-карбокси-</p>



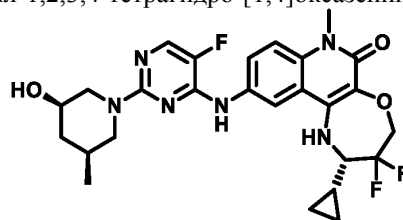
	<p>1H), 0,55 – 0,46 (m, 2H), 0,39 – 0,25 (m, 1H).</p> <p>HRMS: масса/заряд рассчит. для C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 574,2509, Найденное значение: 574,2503.</p>	<p>лата путем восстановления аминирования формальдегидом с последующим снятием защитной группы Boc]</p>
<p><b>Пример 1i: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,05 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,97 (dd, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,54 – 4,35 (m, 2H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67 – 3,59 (m, 1H), 3,39 – 3,26 (m, 1H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), 1,57 – 1,37 (m, 3H), 0,86 – 0,75 (m, 1H), 0,72 – 0,65 (m, 1H), 0,65 – 0,58 (m, 1H), 0,42 – 0,32 (m, 1H). HRMS: масса/заряд рассчит. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 533,1874, Найденное значение: 533,1880</p>	<p>(S)-пиперидин-3-ола гидрохлорид</p>
<p><b>Пример 1j: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-гидроксипиперидин-1-</b></p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,06 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,98</p>	<p>(R)-пиперидин-</p>

<p>ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он</p> 	<p>(dd, <math>J = 9,1, 2,3</math> Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56 (d, <math>J = 9,1</math> Гц, 1H), 4,58 – 4,36 (m, 2H), 4,31 – 4,20 (m, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 – 3,55 (m, 1H), 3,38 – 3,26 (m, 1H), 3,21 – 3,14 (m, 1H), 3,09 (dd, <math>J = 12,9, 8,3</math> Гц, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,59 – 1,34 (m, 3H), 0,87 – 0,76 (m, 1H), 0,73 – 0,64 (m, 1H), 0,64 – 0,56 (m, 1H), 0,44 – 0,33 (m, 1H). HRMS: масса/заряд расщ. для <math>C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>: 533,1874, Найденное значение: 533,1882</p>	<p>3-ола гидрохлорид</p>
<p>Пример 1к: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,07 (d, <math>J = 2,3</math> Гц, 1H), 7,96 (dd, <math>J = 9,1, 2,3</math> Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (d, <math>J = 9,2</math> Гц, 1H), 4,59 – 4,29 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,39 – 3,27 (m, 1H), 2,83 (td, <math>J = 12,7, 3,0</math> Гц, 1H), 2,51 (dd, <math>J = 12,8, 10,6</math> Гц, 1H), 1,88 – 1,79 (m, 1H), 1,73 – 1,62 (m, 1H), 1,60 – 1,52 (m, 1H), 1,51 – 1,37 (m, 2H), 1,22 – 1,13 (m, 1H), 0,90 (d, <math>J = 6,6</math> Гц, 3H), 0,83 – 0,76 (m, 1H), 0,71 – 0,64 (m, 1H), 0,65 – 0,58 (m, 1H), 0,41 – 0,31 (m, 1H). HRMS:</p>	<p>(S)-3-метилпиперидина гидрохлорид</p>

	<p>масса/заряд      расщ.      для</p> <p><math>C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_2</math>      <math>[M+H]^+</math>:</p> <p>531,2081, Найденное значение:</p> <p>531,2076</p>	
<p><b>Пример 1l: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>)</p> <p><math>\delta</math> 8,05 (d, <math>J = 2,3</math> Гц, 1H), 7,98 (dd, <math>J = 9,1, 2,3</math> Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (d, <math>J = 9,1</math> Гц, 1H), 4,53 – 4,35 (m, 5H), 3,72 (s, 3H), 2,84 (ddd, <math>J = 13,1, 11,9, 3,0</math> Гц, 1H), 2,51 (dd, <math>J = 13,0, 10,6</math> Гц, 1H), 1,87 – 1,78 (m, 1H), 1,72 – 1,65 (m, 1H), 1,62 – 1,37 (m, 3H), 1,22 – 1,12 (m, 1H), 0,90 (d, <math>J = 6,7</math> Гц, 3H), 0,85 – 0,77 (m, 1H), 0,70 – 0,65 (m, 1H), 0,64 – 0,59 (m, 1H), 0,41 – 0,33 (m, 1H). HRMS: масса/заряд расщ. для <math>C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math>: 531,2081, Найденное значение: 531,2084</p>	<p>(R)-3-метилпиперидина гидрохлорид</p>
<p><b>Пример 1m: (S)-10-((5-хлор-2-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-</b></p>	<p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,89 (s, 1H), 8,26 (d, <math>J = 2,3</math> Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,77 (dd, <math>J = 9,1, 2,2</math> Гц, 1H), 7,43 (d, <math>J = 9,1</math> Гц, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,55 – 4,27 (m, 2H), 4,16 – 3,93 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,29 – 3,18 (m, 1H), 1,56 (d, <math>J = 22,1</math> Гц, 3H), 1,37 – 1,27 (m, 1H), 0,75 – 0,67 (m, 1H), 0,60 – 0,48 (m, 2H), 0,43 –</p>	<p>3-фтор-3-метилазетидина гидрохлорид</p>

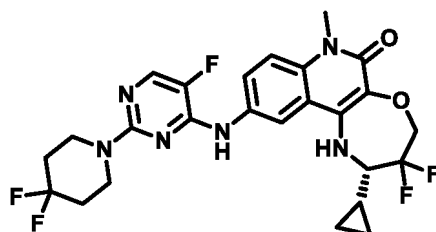
<p><b>[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-</b></p> 	<p>0,26 (m, 1H). HRMS: масса/заряд рассч. для <math>C_{24}H_{25}ClF_3N_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math>: 521,1680, Найденное значение: 521,1675</p>	
<p><b>Пример 1n: (S)-10-((5-хлор-2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-</b></p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,21 (d, <math>J = 2,3</math> Гц, 1H), 8,04 (dd, <math>J = 9,1, 2,3</math> Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,54 (d, <math>J = 9,2</math> Гц, 1H), 4,56 – 4,35 (m, 2H), 4,04 – 3,89 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,41 – 3,25 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,47 – 1,36 (m, 1H), 0,83 – 0,77 (m, 1H), 0,77 – 0,69 (m, 1H), 0,68 – 0,61 (m, 1H), 0,49 – 0,31 (m, 1H). HRMS: масса/заряд рассч. для <math>C_{24}H_{26}ClF_2N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>: 519,1723, Найденное значение: 519,1720</p>	<p>3-метилазетидин-3-ола гидрохлорид</p>

Пример 2а. (S)-2-Циклопропил-3,3-дифтор-10-({5-фтор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.



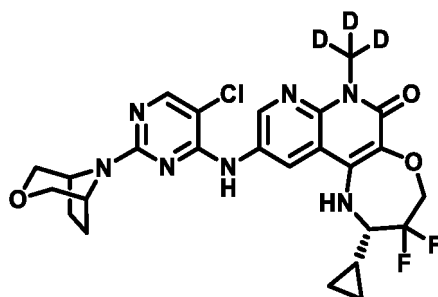
Смесь (S)-10-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (промежуточное соединение A2, 12,6 мг, 0,028 ммоль), (3R,5S)-5-метилпиперидин-3-ола (промежуточное соединение M2а, 6,4 мг, 0,0556 ммоль) и DIPEA (20,00 мкл, 0,1159 ммоль) в NMP (0,6 мл) нагревали при 140°C в течение 12 ч, затем разбавляли с помощью DMSO (0,8 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка Biotage Ultra C-18 на 12 г; 10-30-70-100% метанола в воде (модификатор, представляющий собой 0,1% муравьиной кислоты)). Фракции, содержащие продукт, объединяли и пропускали через колонку SCX-2 (2 г), промывали метанолом (20 мл) и элюировали 2М метанольным аммиаком (25 мл). Фракции аммиака объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (7,5 мг, 0,014 ммоль).  $^1H$  ЯМР (600 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,03 (dd,  $J=9,1, 2,1$  Гц, 1H), 7,98 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,84 (d,  $J_{HF}=3,7$  Гц, 1H), 7,54 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,53-4,35 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 2,46 (dd,  $J=12,2, 10,7$  Гц, 1H), 2,29 (кажущийся, t,  $J=12,2$  Гц, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 1H), 1,06 (q,  $J=11,7$  Гц, 1H), 0,94 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 0,82-0,76 (m, 1H), 0,69-0,57 (m, 2H), 0,43-0,34 (m, 1H); HRMS (способ X4) RT=2,56 мин; масса/заряд рассч. для  $C_{26}H_{30}F_3N_6O_3^+$   $[M+H]^+$ : 531,2332, найденное значение: 531,2316.

Пример 2b. (S)-2-Циклопропил-10-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.



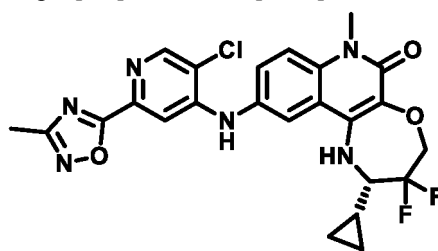
[4,4-Дифторпиперидина гидрохлорид (19 мг, 0,12 ммоль), DIPEA (35 мкл, 0,20 ммоль) и (S)-10-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (промежуточное соединение A2, 23 мг, 0,05 ммоль) объединяли в NMP (0,40 мл) во флаконе для обработки микроволновым излучением. Флакон запечатывали и нагревали при 140°C в течение 24 ч. Полученную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии (40% - 85% метанола в воде (0,1% муравьиной кислоты)). Фракции, содержащий продукт, загружали в колонку Isolute SCX-2 (1 г) и колонку промывали метанолом, а затем элюировали с помощью 20% 1,4 М метанольного аммиака. Продукт дополнительно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (3-10% метанола в DCM) и фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (18,5 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,06 (br s, 1H), 7,93 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,54 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 4,55 - 4,35 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,37 - 3,23 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 4H), 1,48 - 1,33 (m, 1H), 0,83 - 0,76 (m, 1H), 0,68 - 0,58 (m, 2H), 0,39 - 0,33 (m, 1H). LCMS (способ T4): Rt 2,91 мин, масса/заряд расщ. для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 537,2032, найденное значение: 537,2036.

Пример 3а. (S)-10-((2-(3-Окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-(метил-d<sub>3</sub>)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7H)-он



Смесь 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (13,4 мг, 0,09 ммоль), DIPEA (23 мкл, 0,13 ммоль) и (S)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-(метил-d<sub>3</sub>)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7H)-она (промежуточное соединение A3, 9 мг, 0,019 ммоль) в NMP (0,8 мл) в атмосфере аргона нагревали при 140°C в нагревательном блоке в течение 10 ч. Неочищенный продукт разбавляли с помощью DMSO (1 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (Biotage Ultra C18 на 12 г, 10-60-90-100% метанола в воде, модификатор, представляющий собой 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие продукт, объединяли и пропускали через колонку SCX-2 (2 г), промывали метанолом (15 мл) и элюировали 2М метанольным аммиаком (30 мл). Фракции аммиака объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (8 мг, 0,015 ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,85 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,46 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,54-4,38 (m, 4H), 3,71 (d, J=10,8 Гц, 2H), 3,55 (d, J=10,8 Гц, 2H), 3,35-3,28 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 4H), 1,41-1,34 (m, 1H), 0,82-0,75 (m, 1H), 0,68-0,56 (m, 2H), 0,40-0,32 (m, 1H); HRMS (способ T4) RT=2,96 мин; масса/заряд расщ. для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>D<sub>3</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 549,2015, Найденное значение: 549,2015.

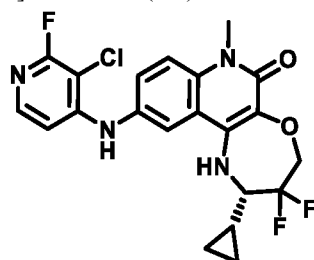
Пример 4а. (S)-10-((5-Хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.



Смесь (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (промежуточное соединение B1, 11 мг, 0,034 ммоль), 5-(4,5-дихлорпиримидин-2-ил)-

3-метил-1,2,4-оксадиазола (промежуточное соединение C1, 9,8 мг, 0,043 ммоль), карбоната цезия (90,8 мг, 0,28 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (3 мг, 0,003 ммоль), ацетата палладия (II) (3,2 мг) и Xantphos (11,9 мг, 0,021 ммоль) в DMF (0,35 мл) и толуоле (0,35 мл) в атмосфере аргона нагревали до 100°C в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали до гт. Добавляли воду (10 мл) и водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (5× 10 мл). Органические экстракты объединяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (1,0 мл) и непосредственно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка Biotage Ultra C-18 на 12 г; 10-60-80-100% метанола в воде (модификатор, представляющий собой 0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 мг, 0,003 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,43 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,65 (dd, J=16,2, 13,3 Гц, 1H), 4,44 (ddd, J=26,8, 13,3, 6,1 Гц, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,34 - 1,28 (m, 1H), 0,87 - 0,82 (m, 1H), 0,72 - 0,67 (m, 1H), 0,66-0,60 (m, 1H), 0,33 - 0,28 (m, 1H); HRMS (способ X4) RT=2,93 мин; масса/заряд расщ. для C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 515,1404, найденное значение: 515,1397.

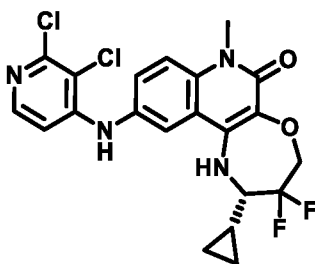
Пример 4b. (S)-10-((3-Хлор-2-фторпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.



Смесь (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (промежуточное соединение B1, 10 мг, 0,031 ммоль), 4-бром-3-хлор-2-фторпиридина (8 мг, 0,038 ммоль), карбоната цезия (81 мг, 0,25 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (3,9 мг, 0,004 ммоль) и Xantphos (11,6 мг, 0,020 ммоль) в DMF (0,3 мл) и толуоле (0,3 мл) в атмосфере аргона нагревали при 80°C в течение 90 мин. Добавляли воду (15 мл) и водную смесь экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×10 мл). Органические экстракты объединяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и перемешивали в течение ночи в присутствии MP-TMT с удалением остаточного Pd. Гранулы отфильтровывали, промывали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (1,0 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка Biotage Ultra C-18 на 12 г; 10%-60%-80%-100% метанола в воде (модификатор, представляющий собой 0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения (5,8 мг, 0,013 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,00 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,68 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,69 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,53-4,37 (m, 2 H), 3,73 (s, 3H), 3,28 (ddd, J=18,8, 10,1, 5,1 Гц, 1H), 1,42-1,35 (m, 1H), 0,80-0,74 (m, 1H), 0,66-0,55 (m, 2 H), 0,35-0,29 (m, 1H); HRMS (способ X4) RT=2,91 мин; масса/заряд расщ. для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 451,1143, Найденное значение: 451,1139.

Соединение из примера 4b также получали посредством следующей процедуры; (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (промежуточное соединение B1, 1,7 г, 5,3 ммоль), 4-бром-3-хлор-2-фторпиридин (1,41 г, 6,7 ммоль), ацетат палладия (II) (0,143 г, 0,64 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,456 г, 0,79 ммоль) и карбонат цезия (2,7 г, 8,29 ммоль) объединяли в атмосфере N<sub>2</sub> в 1,4-диоксане (50 мл) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали, а летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (DCM/Celite сухая загрузка, 0-100% EtOAc/н-гептан) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г) в виде желтого/коричневого твердого вещества. Данное вещество дополнительно очищали посредством растирания в порошок в диэтиловом эфире:пропан-2-оле (9:1), с последующей лиофилизацией из суспензии MeCN/H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,84 (s, 1H), 8,08 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 1H), 6,53 (d, J=5,8 Гц, 1H), 6,31 - 6,45 (m, 1H), 4,32 - 4,52 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,15 - 3,28 (m, 1H), 1,23 - 1,34 (m, 1H), 0,64 - 0,76 (m, 1H), 0,44 - 0,56 (m, 2H), 0,25 - 0,37 (m, 1H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -74,11 (s, 1F), -101,45 до -100,49 (m, 1F), -116,69 до -115,21 (m, 1F).

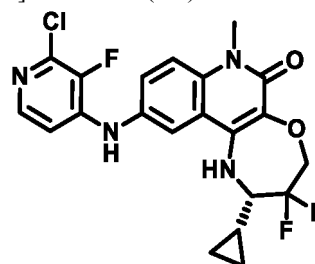
Пример 4с. (S)-2-Циклопропил-10-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.



К смеси (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (промежуточного соединения В1, 10,2 мг, 0,032 ммоль), 2,3-дихлор-4-йодпиридина (10,3 мг, 0,038 ммоль), карбоната цезия (80 мг, 0,246 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (3,6 мг, 0,004 ммоль) и Xantphos (11,4 мг, 0,020 ммоль) в атмосфере аргона добавляли DMF (0,3 мл) и толуол (0,3 мл). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до rt. Добавляли воду (15 мл) и водную смесь экстрагировали с помощью DCM (4×10 мл).

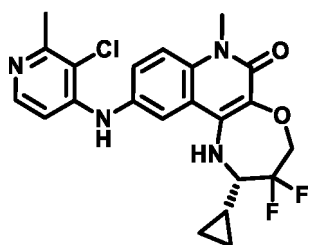
Органические экстракты объединяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и перемешивали в течение ночи с MP-TMT с удалением остаточного Pd. Гранулы удаляли с помощью фильтрации, промывания с помощью DCM, а объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (1,0 мл) и непосредственно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (Ultra C-18 на 12 г; 10-60-80-100% метанола в воде (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения (7,4 мг, 50%, 0,0158 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,00 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,83 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,74 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4,53-4,38 (m, 2 H), 3,73 (s, 3H), 3,32-3,24 (m, 1H), 1,42-1,35 (m, 1H), 0,80-0,74 (m, 1H) 0,66-0,55 (m, 2 H), 0,35-0,28 (m, 1H); HRMS (способ X4) RT=2,99 мин; масса/заряд рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 467,0853, найденное значение: 467,0853.

Пример 4d. (S)-10-((2-Хлор-3-фторпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.



Соединение из примера 4d получали способом, аналогичным тому, который применяли для синтеза соединения из примера 4b, с применением 2-хлор-3-фтор-4-йод-пиридина. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) 7,95 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,78 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,94 (кажущийся, t, J=6,0 Гц, 1H), 4,53 - 4,37 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,28 (ddd, J=18,7, 10,1, 5,2 Гц, 1H), 1,43 -1,35 (m, 1H), 0,81 - 0,74 (m, 1H), 0,66 - 0,55 (m, 2H), 0,36 - 0,30 (m, 1H); HRMS (способ X4) RT=2,90 мин; масса/заряд рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 451,1148, найденное значение: 451,1144.

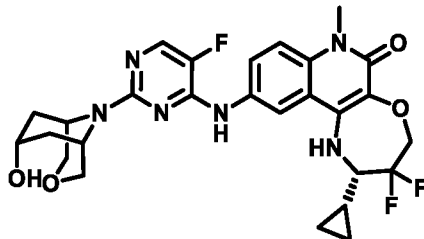
Пример 4e. (S)-10-((3-Хлор-2-метилпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.



К смеси (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (промежуточное соединение В1, 35 мг, 0,11 ммоль), 3,4-дихлор-2-метилпиридина (26,5 мг, 0,16 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (10 мг, 0,011 ммоль), Xantphos (38 мг, 0,065 ммоль) и карбоната цезия (284 мг, 0,87 ммоль) в атмосфере аргона добавляли DMF (0,5 мл) и толуол (0,4 мл). Полученную смесь нагревали при 140°C под микроволновом излучении в течение 90 мин, затем дополнительно нагревали при 100°C в течение 6 ч, затем снова при 140°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt, концентрировали при пониженном давлении, повторно растворяли в DCM (~20 мл) и промывали водой (2×10 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную

смесь очищали с помощью колоночной хроматография (от 0% до 10% метанола в DCM) с получением темно-оранжевого масла. Продукт загружали в колонку Isolute SCX-2 (2 г) и колонку промывали метанолом, а затем элюировали с помощью 20% 1,4 М метанольного аммиака. Продукт дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18 Sfar; 40-90% метанола в воде (0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (25,2 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,98 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,91 (d,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,62 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,55 (dd,  $J=9,0, 2,3$  Гц, 1H), 6,72 (d,  $J=5,8$  Гц, 1H), 4,54 - 4,37 (m, 2 H), 3,74 (s, 3H), 3,33 - 3,15 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 0,81 - 0,73 (m, 1H), 0,67 - 0,55 (m, 2 H), 0,36 - 0,29 (m, 1H); HRMS (способ X4) RT=1,93 мин; масса/заряд расщ. для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 447,1399, найденное значение: 447,1384.

Пример 5а. (S)-2-Циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((1R,5S,7R)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.



Стадия 1. 2-Хлор-5-фтор-4-(метилтио)пиримидин.

Тиометоксид натрия (127 мг, 1,81 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору из 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,3 г, 1,8 ммоль) в THF (2 мл) и воды (2 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем добавляли воду (20 мл) и водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x20 мл). Органические экстракты объединяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (228 мг, 71%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 2,62 (s, 3H); LCMS (способ T2); RT 1,23 мин; масса/заряд 178,9987  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2. (1R,5S,7s)-9-(5-Фтор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ол [эндоизомер].

Запечатанный флакон, содержащий 2-хлор-5-фтор-4-(метилтио)пиримидин (0,23 г, 1,27 ммоль), (1R,5S,7s)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ола гидрохлорид (0,25 г, 1,39 ммоль) и DIPEA (0,89 мл, 5,11 ммоль) в IPA (2,5 мл), нагревали при 120°C в течение 22 ч, дополнительно нагревали при 140°C в течение 5 дней, затем концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки с помощью флеш-хроматографии (KP-sil на 10 г; 0-70% EtOAc в циклогексане) получали указанное в заголовке соединения (0,22 г, 60%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки в последующей стадии.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 5,64 (d,  $J=12,6$  Гц, 1H), 4,69 (br s, 2H), 4,00-3,92 (m, 3H), 3,88-3,82 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 2H), 1,87 (dd,  $J=15,0, 1,1$  Гц, 2 H); LCMS (способ T2); RT 1,44 мин; масса/заряд 286,2016  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3. (1R,5S,7s)-9-(5-Фтор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ол [эндоизомер].

3-Хлорпероксибензойную кислоту (0,42 г, 1,88 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору из (1R,5S,7s)-9-(5-фтор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ола (0,22 г, 0,76 ммоль) в DCM (4 мл) и MeCN (4 мл) при 0°C в Ag. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до *rt* и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (30 мл) и органическую смесь промывали с помощью 1 М сульфата натрия (30 мл) и нас. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Продукты после промывки водным раствором объединяли и экстрагировали с помощью DCM (20 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки с помощью флеш-хроматографии (KP-sil на 10 г; 0-10% MeOH в DCM) получали указанное в заголовке соединения (0,25 г, 106%) в виде вязкого желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки в последующих стадиях.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8,63 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 4,81-4,64 (m, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,88 (dd,  $J=14,9, 1,3$  Гц, 2H). LCMS (способ X2) RT 1,06; масса/заряд 300,0919  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ .

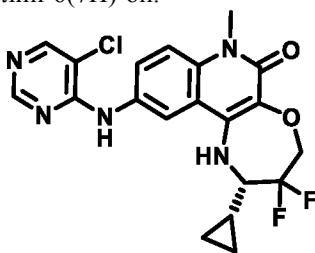
Стадия 4. (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((1R,5S,7R)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.

К смеси (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (промежуточное соединение B1, 29,1 мг, 0,091 ммоль), (1R,5S,7s)-9-(5-фтор-4-



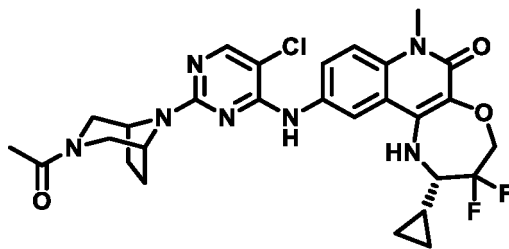
(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ола (из стадии 3, 32 мг, 0,10 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (0,9 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7,7 мкл, 0,10 ммоль). Полученную смесь нагревали в атмосфере аргона до 70°C в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в DMSO (1 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка Biotage C-18 на 12 г; 10-75-85-100% метанола в воде (модификатор, представляющий собой 0,1% муравьиной кислоты)). Фракции, содержащие продукт, объединяли и пропускали через колонку SCX-2 (2 г), промывали метанолом (30 мл) и элюировали 2М метанольным аммиаком (30 мл). Аммиачные фракции объединяли выпаривали при пониженном давлении с получением бежевого твердого вещества, которое растирали в порошок с метанолом/диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,018 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,39 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H), 8,05 (d,  $J=3,6$  Гц, 1H), 7,71 (кажущийся, d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,43 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 6,61 (br s, 1H), 5,16 (d,  $J=11,7$  Гц, 1H), 4,64-4,21 (m, 4H), 3,80 (br s, 2H), 3,70-3,62 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,61 (кажущийся, d,  $J=14,3$  Гц, 2H), 1,35-1,27 (m, 1H), 0,74-0,67 (m, 1H), 0,53-0,46 (m, 2H), 0,38-0,32 (m, 1H); HRMS (способ X4) RT 2,72 мин; масса/заряд расч. для  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 559,2280, найденное значение: 559,2290.

Пример 6а. (S)-10-((5-Хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.

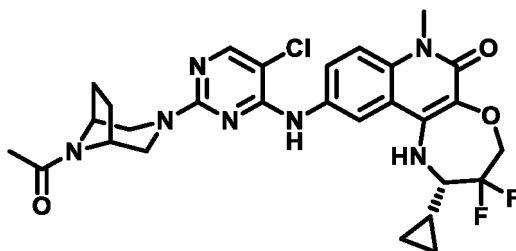


Смесь (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (промежуточное соединение В1, 9,2 мг, 0,029 ммоль), и 4,5-дихлорпиримидина (12 мг, 0,08 ммоль), и DIPEA (30 мкл, 0,17 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл) нагревали в запечатанной колбе в атмосфере аргона до 140°C в течение 18 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMSO (0,8 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка Biotage C-18 на 12 г; 10-55-80-100% метанола в воде (модификатор, представляющий собой 0,1% муравьиной кислоты)). Полученный материал был дополнительно очищен с применением колонки SCX-2 (1 г) с промывкой метанолом (10 мл) и элюированием 2М метанольным аммиаком (10 мл). Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,4 мг, 0,0055 ммоль) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,43 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,86 (dd,  $J=9,1, 2,3$  Гц, 1H), 7,56 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,53-4,37 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,35-3,28 (m, 1H), 1,44-1,37 (m, 1H), 0,82-0,76 (m, 1H), 0,70-0,64 (m, 1H), 0,63-0,57 (m, 1H), 0,40-0,34 (m, 1H); HRMS (способ X4) RT=2,68 мин; масса/заряд расч. для  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 434,1195, найденное значение: 434,1188.

Пример 7а. (2S)-10-((2-(3-Ацетил-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.



Пример 7б. (2S)-10-((2-(8-Ацетил-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.



Стадия 1. трет-Бутил-3-ацетил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. Ацетила хлорид (0,11 мл, 1,55 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору трет-бутил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,3 г, 1,41 ммоль) и триэтиламина (0,43 мл, 3,09 ммоль) в безводном дихлорметане (4 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 6 ч, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток повторно растворяли в EtOAc (30 мл) и промывали с помощью 1М HCl (2×15 мл), насыщенного вод. NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и солевого раствора (30 мл). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (266 мг, 74%) в виде желтого маслянистого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,36 - 4,16 (m, 3H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,40 (br s, 1H), 2,85 (br s, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00 - 1,86 (m, 2H), 1,73 - 1,60 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 2. Гидрохлорид 1-(3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил)этан-1-она. 4М HCl в 1,4-диоксане (3,50 мл, 14 ммоль) добавляли по каплям к раствору трет-бутил-3-ацетил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (из стадии 1, 266 мг, 1,05 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Реакционной смеси позволяли нагреваться до rt и перемешивали в течение 15 ч, затем концентрировали *in vacuo* и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (216 мг, 108%, 1,1328 ммоль) в виде грязно-белого гигроскопического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,57 - 9,22 (m, 2H), 4,17 (кажущийся d, J=14,1 Гц, 1H), 4,00 (br s, 2H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,00 (кажущийся d, J=14,1 Гц, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,65-1,53 (m, 1H).

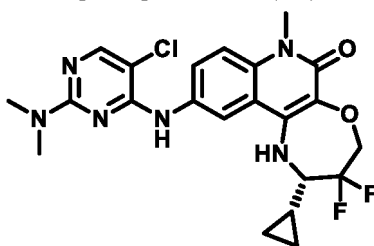
Стадия 3. (2S)-10-((2-(8-Ацетил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он и (2S)-10-((2-(3-ацетил-3,8-диазацикло[3,2,1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.

Смесь (S)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (промежуточное соединение A1, 14,80 мг, 0,0316 ммоль), 1-(3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил)этан-1-она гидрохлорида (из стадии 2, 12,8 мг, 0,067 ммоль) и DIPEA (44 мкл, 0,26 ммоль) в NMP в атмосфере аргона нагревали при 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь растворяли в DMSO (0,8 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка Biotage Ultra C-18 на 12 г; 10-60-80-100% метанола в воде (модификатор, представляющий собой 0,1% муравьиной кислоты)). Фракции, содержащие продукт, объединяли и пропускали через колонку SCX-2 (2 г), промывали метанолом (10 мл) и элюировали 2М метанольным аммиаком (30 мл). Аммиачные фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением смеси региоизомеров. Данную смесь растворяли в смеси DMSO/MeCN (1 мл) 1:1 и очищали с помощью HPLC (2 введения; колонка Phenomenex Gemini C18 110A (5 мкм, 250×10 мм); 15 мин градиент с 45:55 до 30:70 H<sub>2</sub>O:MeOH (оба модифицированы 0,1% муравьиной кислотой); скорость потока 5 мл/мин<sup>-1</sup>; 1260 Infinity PMS-Prep LC). Ранний элюированный основной продукт, соединение из примера 7а, получали в виде белого твердого вещества (6,2 мг, 0,011 ммоль). Поздний элюированный второстепенный продукт, соединение из примера 7б, который предположительно является результатом перемещения ацетильной группы в менее напряженное положение в исходном материале, получали в виде грязно-белого твердого вещества (2,5 мг, 0,004 ммоль).

Пример 7а. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,06 - 8,02 (m, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,95 (ddd, J=9,1, 4,6, 2,3 Гц, 1H), 7,57 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 2H), 4,53 - 4,38 (m, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,43 (d, J=12,5 Гц, 1H), 3,36 - 3,27 (m, 1H), 2,92 (d, J=13,0 Гц, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,71 - 1,65 (m, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 1H), 0,82 - 0,75 (m, 1H), 0,69 - 0,63 (m, 1H), 0,63 - 0,57 (m, 1H), 0,38 - 0,31 (m, 1H); HRMS (способ X4) RT=2,93 мин; масса/заряд расч. для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 586,2139, найденное значение: 586,2120.

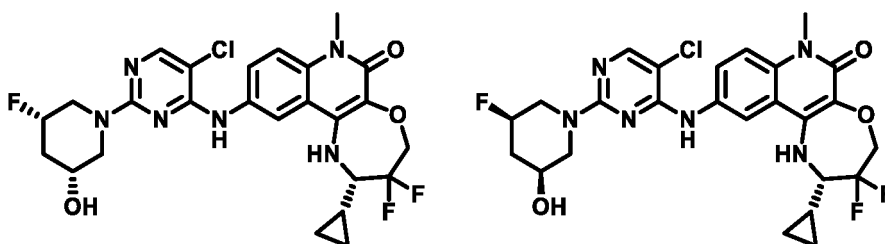
Пример 7б. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,07 (dd, J=7,4, 2,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,57 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,54-4,38 (m, 2H), 4,36-4,24 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,11 (d, J=1,4 Гц, 3H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 1H), 0,83-0,76 (m, 1H), 0,69-0,58 (m, 2H), 0,38-0,32 (m, 1H); HRMS (способ X4) RT=2,97 мин; масса/заряд расч. для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 586,2145, найденное значение: 586,2132.

Пример 8а. (S)-10-((5-Хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.



В запечатанную колбу, содержащую (S)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (промежуточное соединение A1, 12,7 мг, 0,027 ммоль) и DIPEA (20 мл, 0,12 ммоль) в DMF (0,55 mL) в атмосфере аргона добавляли диметиламин (2M в THF, 0,11 мл, 0,2200 ммоль). Полученную смесь нагревали при 140°C под воздействием микроволнового излучения в течение 1 ч, затем разбавляли с помощью DMSO (0,8 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка Biotage Ultra C-18 на 12 г, 10-50-70-100% метанола в воде (модификатор, представляющий собой 0,1% муравьиной кислоты)). Фракции, содержащие продукт, объединяли и пропускали через колонку SCX-2 (2 г), промывали метанолом (10 мл) и элюировали 2M метанольным аммиаком (25 мл). Аммиачные фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,8 мг, 0,014 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,12 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,53-4,34 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,09 (s, 6H), 1,43-1,36 (m, 1H), 0,83-0,76 (m, 1H), 0,70-0,64 (m, 1H), 0,64-0,57 (m, 1H), 0,39-0,32 (m, 1H); HRMS (способ X4) RT=2,47 мин; масса/заряд расч. для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 477,1617, Найденное значение: 477,1596.

Пример 9a. (S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: (S)-10-((5-фтор-2-((3R,5S)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1).



Смесь (S)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (промежуточное соединение A1, 8 мг, 0,017 ммоль), рац-(3R,5S)-5-фторпиперидин-3-ола гидрохлорида (8 мг, 0,051 ммоль) и DIPEA (0,02 мл, 0,10 ммоль) в NMP (0,68 мл) нагревали под воздействием микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч. Полученную смесь очищали с помощью HPLC (1260 Infinity II Series Preparative HPLC (Agilent, Санта-Клара, США) с применением колонки Phenomenex Gemini C18 110A (250×21,2 мм) с применением градиентного элюирования в течение 15 мин в воде:метаноле от 60:40 до 0:100 (модифицированные 0,1% муравьиной кислотой) при скорости потока в 20 мл/мин<sup>-1</sup>) и дополнительно с применением SCX-2 с получением указанного в заголовке соединения (смесь из диастереоизомеров) в виде бежевого твердого вещества (5 мг, 0,009 ммоль). HRMS (способ X4) RT=2,81 мин; масса/заряд расч. для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 551,1785, полученное: 551,1785.

Пример 9a-1: (S)-10-((5-Хлор-2-((3S,5R)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он, и пример 9a-2: (S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.

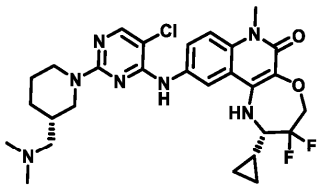
Получение соединения из примера 9a повторяли в большом масштабе с получением дополнительных 21 мг данной смеси диастереоизомеров, которые разделяли препаративной HPLC (колонка и условия описаны выше, через 30 мин изократического элюирования с помощью 55% метанола в воде (модифицированной 0,1% муравьиной кислотой)). Фракции, которые содержат только ранее полученные диастереоизомеры объединяли и выпаривали с получением соединения из примера 9a-1 в виде бежевого твердого вещества (6,5 мг). Фракции, содержащие только поздно полученные диастереоизомеры, объединяли и выпаривали с получением соединения из примера 9a-2 в виде бежевого твердого вещества (4,5 мг). Оба соединения представляют собой цис-пиперидиновые диастереоизомеры, но абсолютная стереохимия не была однозначно определена и примерно определяется как показано выше.

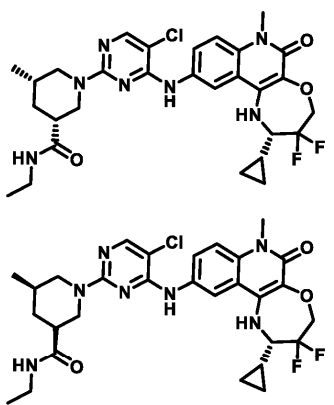
Пример 9a-1. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,05 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,56 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,61 - 4,39 (m, 4H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,37 - 3,28 (m, 1H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 3,02 (dd, J=12,9, 8,8 Гц, 1H), 2,46 - 2,34 (m, 1H), 1,70 (tt, J=11,8, 9,2 Гц, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 0,86 - 0,75 (m, 1H), 0,72 - 0,64 (m, 1H), 0,64 - 0,57 (m, 1H), 0,44 - 0,32 (m, 1H). LCMS (способ X4) Rt 2,97 мин, масса/заряд расч. для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 551,1785, найденное значение 551,1779.

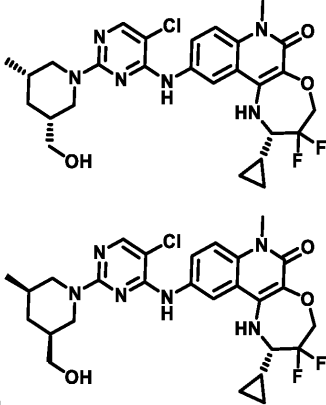
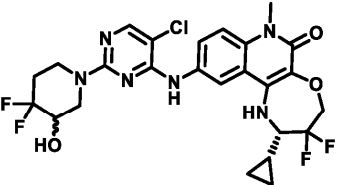
Пример 9a-2. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,04 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,57 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,62 - 4,39 (m, 4H), 4,38 - 4,34 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,97 (dd, J=12,9, 9,0 Гц, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 1,69 (tt, J=11,5, 9,3 Гц, 1H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 0,86 - 0,75 (m, 1H), 0,73 - 0,65 (m, 1H), 0,65 - 0,57 (m, 1H), 0,41 - 0,31 (m, 1H). LCMS (способ X4) Rt 2,99 мин, масса/заряд расч. для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 551,1785, найденное зна-

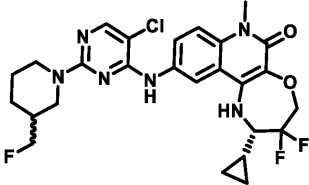
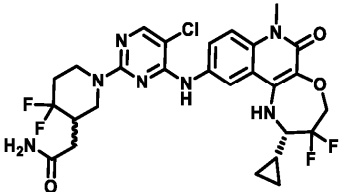
чение 551,1785.

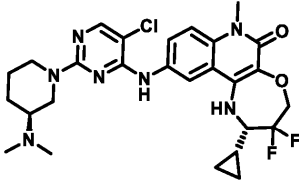
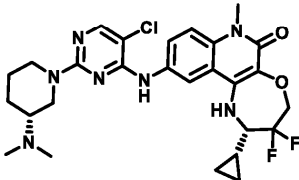
Следующие приведенные в таблице примеры получали способом, аналогичным тому, который применяли для получения соединения из примера 9a, с применением подходящих аминов (в виде свободного основания или в виде хлористоводородной соли). Амины получали у коммерческих поставщиков или получали с помощью общих преобразований из коммерчески доступных промежуточных соединений, как описано в таблице. Для примеров 9j-9n, примера 9s и примеров 9y, 9za и 9zb требовалось увеличение времени нагревания до 3-8 ч. С применением рацемических аминов, как показано, формировались два диастереоизомера.

Пример	Данные и примечания	Используемый амин
<p><b>Пример 9b:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>LCMS (Способ X2): <math>R_t = 1,14</math>, масса/заряд = 574,3</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для <math>C_{28}H_{35}ClF_2N_7O_2</math> <math>[M+H]^+</math>: 574,2509, Найденное значение: 574,2510 (<math>R_t = 2,34</math> минуты)</p>	<p>N,N-диметил-1-[(3R)-3-пиперидил]метан-амина дигидрохлорид</p>
<p><b>Пример 9с:</b> (3R,5S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-5-метилпиперидин-3-карбоксамид: (3S,5R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-</p>	<p>LCMS (Способ X2): <math>R_t = 1,41</math>, масса/заряд = 602,2</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для <math>C_{29}H_{35}ClF_2N_7O_3</math></p>	<p><i>рац</i>-(3R,5S)-N-этил-5-метилпиперидин-3-карбоксамид [получали из <i>рац</i>-(3R,5S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпиперидин-3-карбоновой</p>

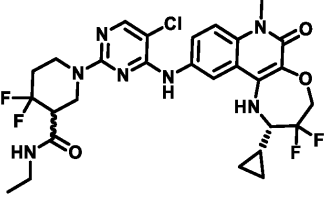
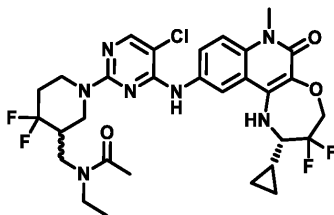
<p>гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-5-метилпиперидин-3-карбоксамид (1:1)</p> 	<p>[M+H]<sup>+</sup>: 602,2458, Найденное значение: 602,2458 (Rt = 2,97 минуты)</p>	<p>кислоты с помощью реакции сочетания НАТУ с последующим удалением защитной группы [bos]</p>
<p>Пример 9d: (S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: (S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-</p>	<p>LCMS (Способ X2): Rt = 1,41, масса/заряд = 561,2 HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 561,2192, Найденное значение: 561,2177 (Rt = 2,88 минуты)</p>	<p>Рац-цис-[(3R,5S)-5-метил-3-пиперидил]-метанол [получали путем восстановления из рац-цис-(3R,5S)-5-метил-пиперидин-3-карбоновой кислоты раствором боранового тетрагидрофуранового комплекса с последующим удалением защитной группы [bos]</p>

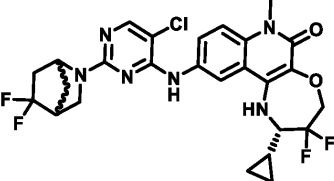
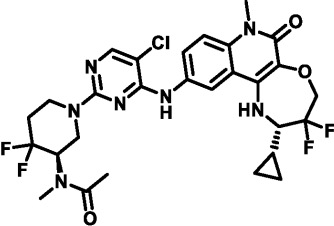
<p>[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>  <p>(1:1)</p>		
<p><b>Пример 9e:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он и (S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1).</p> 	<p>LCMS (Способ X2): <math>R_t = 1,42</math>, масса/заряд = 569,2</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для <math>C_{25}H_{26}ClF_4N_6O_3</math> [M+H]<sup>+</sup>: 569,1691, Найденное значение: 569,1684 (<math>R_t = 2,99</math> минуты)</p>	<p>4,4-дифторпиперидин-3-ола гидрохлорид</p>
<p><b>Пример 9f:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(фторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-</p>	<p>LCMS (Способ X2): <math>R_t = 1,48</math>, масса/заряд = 549,2</p>	<p>3-(фторметил)пиперидина гидрохлорид</p>

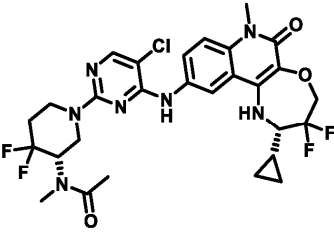
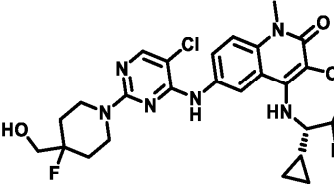
<p>1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он и (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(фторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p> 	<p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для <math>C_{26}H_{29}ClF_3N_6O_2</math> [M+H]<sup>+</sup>: 549,1992, Найденное значение: 549,1992 (Rt = 3,14 минуты)</p>	
<p>Пример 9g: 2-((R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид и 2-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)ацетамид (1:1)</p> 	<p>LCMS (Способ X2): Rt = 1,43, масса/заряд = 610,2 HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для <math>C_{27}H_{29}ClF_4N_7O_3</math> [M+H]<sup>+</sup>: 610,1956, Найденное значение: 610,1957 (Rt = 3,06 минуты)</p>	<p>2-(4,4-дифторпиперидин-3-ил)ацетамид [получали из 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4,4-дифтор-3-пиперидил)уксусной кислоты с помощью реакции сочетания амидов и удаления защитной группы boc]</p>
<p>Пример 9h: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-</p>	<p>LCMS (Способ X2): Rt = 1,15,</p>	<p>(3S)-N,N-диметилпиперидин-</p>

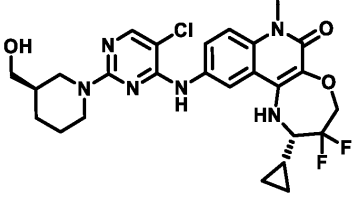
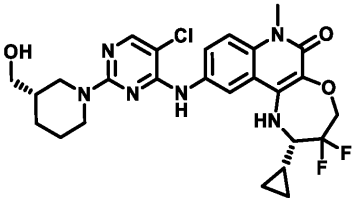
<p>циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>масса/заряд = 3-амина 560,2 гидрохлорид</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для <math>C_{27}H_{33}ClF_2N_7O_2</math> [M+H]<sup>+</sup>: 560,2352, Найденное значение: 560,2356 (Rt = 2,36 минуты)</p>	
<p>Пример 9i: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>LCMS (Способ X2): Rt = 1,16, масса/заряд = 3-амина 560,2 гидрохлорид</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для <math>C_{27}H_{33}ClF_2N_7O_2</math> [M+H]<sup>+</sup>: 560,2352, Найденное значение: 560,2338 (Rt = 2,42 минуты)</p>	
<p>Пример 9j: (R)-1-(5-хлор-4-((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-4,4-</p>	<p>LCMS (Способ X2): Rt = 1,41, масса/заряд = 3-карбоксамид 624,2 [получали с помощью реакции</p>	

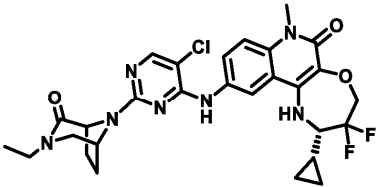
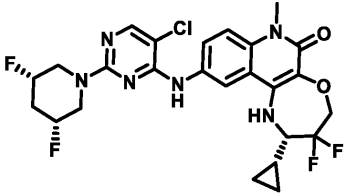


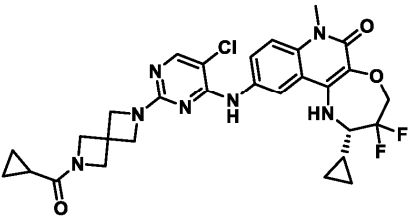
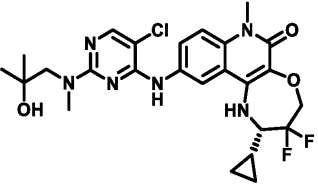
<p>дифторпиперидин-3-карбоксамид и (S)-1-(5-хлор-4-((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N-этил-4,4-дифторпиперидин-3-карбоксамид (1:1)</p> 	<p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для <math>C_{28}H_{31}ClF_4N_7O_3</math> [M+H]<sup>+</sup>: 624,2113, Найденное значение: 624,2101 (Rt = 2,97 минуты)</p>	<p>сочетания HATU с последующим удалением защитной бензильной группы в 1-бензил-4,4-дифторпиперидин-3-карбоновой кислоте]</p>
<p>Пример 9к: N-((R)-1-(5-хлор-4-((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)-N-этилацетамид и N-(((S)-1-(5-хлор-4-((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)-N-этилацетамид (1:1)</p> 	<p>LCMS (Способ X2): Rt = 1,50, масса/заряд = 652,2 HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для <math>C_{30}H_{33}ClF_4N_7O_3</math> [M+H]<sup>+</sup>: 652,2426, Найденное значение: 652,2422 (Rt = 3,23 минуты)</p>	<p>N-((4,4-дифторпиперидин-3-ил)метил)-N-этилацетамид [получали путем мезилирования (1-бензил-4,4-дифторпиперидин-3-ил)метанола с последующим замещением мезилата с помощью этиламина, ацилирования и удаления защитной бензильной группы]</p>

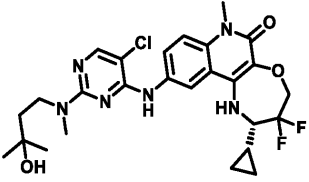
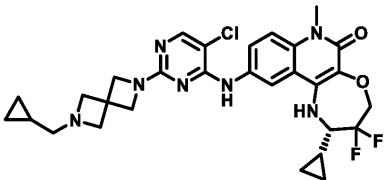
<p><b>Пример 9l:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((1R,4R)-5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: (S)-10-((5-хлор-2-((1S,4S)-5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: муравьиная кислота (1:1:0,5)</p> 	<p>LCMS (Способ X2): <math>R_t = 1,47</math>, масса/заряд = 565,2</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для <math>C_{26}H_{26}ClF_4N_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math>: 565,1742, Найденное значение: 565,1745 (<math>R_t = 3,12</math> минуты)</p>	<p>5,5-дифтор-2-азабицикло[2.2.1]-гептана гидрохлорид</p>
<p><b>Пример 9m:</b> N-((R)-1-(5-хлор-4-((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)-N-метилацетамид</p> 	<p>LCMS (Способ X2): <math>R_t = 1,45</math>, масса/заряд = 624,2</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для <math>C_{28}H_{31}ClF_4N_7O_3</math> <math>[M+H]^+</math>: 624,2113, Найденное значение:</p>	<p>(R)-N-(4,4-дифторпиперидин-3-ил)-N-метилацетамид [получали путем последовательных ацилирования, алкилирования и удаления защитной группы Boc в трет-бутил-(R)-3-амино-4,4-</p>

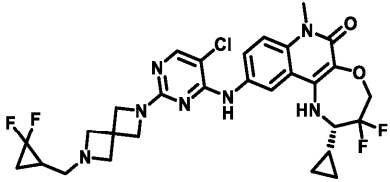
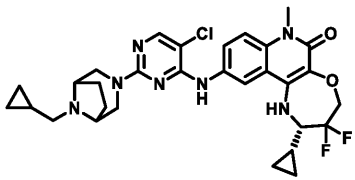
	624,2104 (Rt = 3,08 минуты)	дифторпиперидин- 1-карбоксилате]
<p><b>Пример 9п:</b> N-((S)-1-(5-хлор-4-((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)-N-метилацетамид</p> 	<p>LCMS (Способ X2): Rt = 1,46, масса/заряд = 624,2</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 624,2113, Найденное значение: 624,2112 (Rt = 3,11 минуты)</p>	<p>(S)-N-(4,4-дифторпиперидин-3-ил)-N-метилацетамид [получали путем последовательных ацилирования, алкилирования и удаления защитной группы вос в трет-бутил-(S)-3-амино-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилате]</p>
<p><b>Пример 9о:</b> (S)-10-((5-хлор-2-(4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>LCMS (Способ X2): Rt = 1,33, масса/заряд = 565,2</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 565,1942, Найденное значение: 565,1929 (Rt = 2,78 минуты)</p>	<p>(4-фторпиперидин-4-ил)метанола гидрохлорид</p>

<p>Пример 9р: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2): <math>R_t = 1,38</math>, масса/заряд = 547,2</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для <math>C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>: 547,2036, Найденное значение: 547,2032 (<math>R_t = 2,81</math> минуты)</p>	<p>(R)-пиперидин-3-илметанол</p>
<p>Пример 9q: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2): <math>R_t = 1,38</math>, масса/заряд = 547,2</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для <math>C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>: 547,2036, Найденное значение: 547,2027 (<math>R_t = 2,80</math> минуты)</p>	<p>(S)-пиперидин-3-илметанол</p>
<p>Пример 9r: (S)-10-((5-хлор-2-((1S,5R)-3-этил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-</p>	<p>LCMS (Способ X2): <math>R_t = 1,57</math>,</p>	<p>Рац-3-этил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-4-он</p>

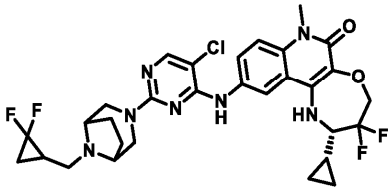
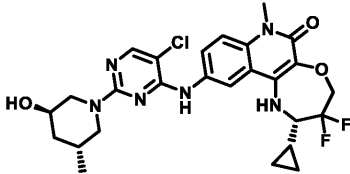
<p>ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: (S)-10-((5-хлор-2-((1R,5S)-3-этил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p> 	<p>масса/заряд = 586,2</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассчит. для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 586,2145, Найденное значение: 586,2133 (Rt = 3,37 минуты)</p>	<p>[получали из трет-бутил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата путем этилирования и удаления защитной группы boc]</p>
<p>Пример 9s: (S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,5-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>LCMS (Способ X2): Rt = 1,45, масса/заряд = 553,2</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассчит. для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 553,1742, Найденное значение: 553,1741 (Rt = 3,05 минуты)</p>	<p>(3S,5R)-3,5-дифторпиперидина гидрохлорид</p>
<p>Пример 9t: (S)-10-((2-(6-ацетил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-</p>	<p>LCMS (Способ X2): Rt = 1,34,</p>	<p>циклопропил(2,6-диазаспиро[3.3]геп-</p>

<p>хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>масса/заряд = 598,2</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассчит. для <math>C_{29}H_{31}ClF_2N_7O_3</math></p> <p>[M+H]<sup>+</sup>: 598,2145,</p> <p>Найденное значение: 598,2135 (Rt = 2,77 минуты)</p>	<p>тан-2-ил)метанон [получали из трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата с помощью реакции сочетания HATU с циклопропанкарбонной кислотой с последующим удалением защитной группы Boc]</p>
<p>Пример 9u: (S)-10-((5-хлор-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>LCMS (Способ X2): Rt = 1,29,</p> <p>масса/заряд = 535,2</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассчит. для <math>C_{25}H_{30}ClF_2N_6O_3</math></p> <p>[M+H]<sup>+</sup>: 535,2036,</p> <p>Найденное значение: 535,2054 (Rt = 2,65 минуты)</p>	<p>2-метил-1-(метиламино)пропан-2-ол</p>
<p>Пример 9v: (S)-10-((5-хлор-2-((3-гидрокси-3-метилбутил)(метил)амино)пиримидин-</p>	<p>LCMS (Способ X2): Rt = 1,28,</p>	<p>2-метил-4-(метиламино)бутан-2-ол</p>

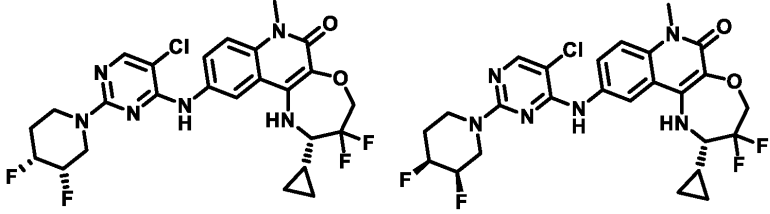
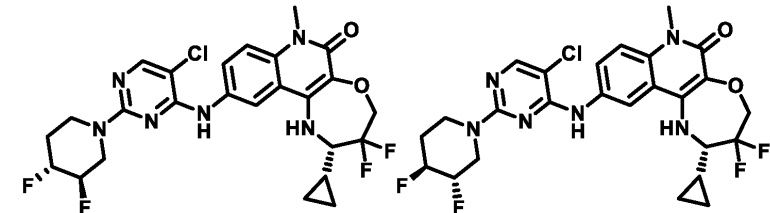
<p><b>4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>масса/заряд = 549,2</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассчит. для <math>C_{26}H_{32}ClF_2N_6O_3</math>  <math>[M+H]^+</math>: 549,2192,  Найденное значение: 549,2175 (<math>R_t = 2,63</math> минуты)</p>	
<p><b>Пример 9w: (S)-10-((5-хлор-2-(6-(циклопропилметил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>LCMS (Способ X2): <math>R_t = 1,16</math>, масса/заряд = 584,2</p> <p>HRMS (Способ T4): масса/заряд рассчит. для <math>C_{29}H_{33}ClF_2N_7O_2</math>  <math>[M+H]^+</math>: 584,2347,  Найденное значение: 584,2343 (<math>R_t = 2,32</math> минуты)</p>	<p>2-(циклопропилметил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан (получали из трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата путем алкилирования и удаления защитной группы бос)</p>
<p><b>Пример 9x: (2S)-10-((5-хлор-2-(6-((2,2-дифторциклопропил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-</b></p>	<p>LCMS (Способ X2): <math>R_t = 1,18</math>,</p>	<p>2-((2,2-дифторциклопропил)метил)-2,6-</p>

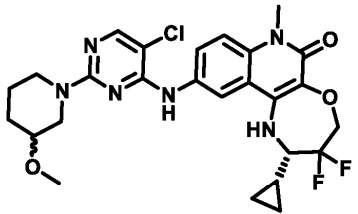
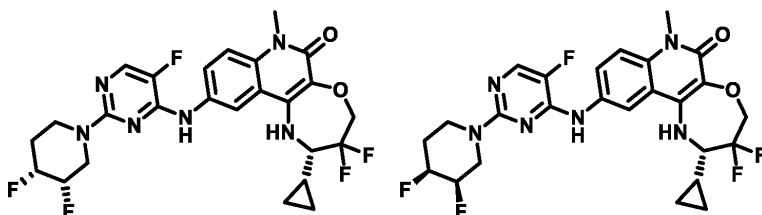
<p><b>4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>масса/заряд = 620,2</p> <p>HRMS (Способ Т4): масса/заряд рассчит. для <math>C_{29}H_{31}ClF_4N_7O_2</math> [M+H]<sup>+</sup>: 620,2158, Найденное значение: 620,2153 (Rt = 2,39 минуты)</p>	<p>= диазаспиро[3.3]гептан [получали из трет-бутил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата путем алкилирования и удаления защитной группы boc]</p>
<p><b>Пример 9у: (2S)-10-((5-хлор-2-(8-(циклопропилметил)-3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>LCMS (Способ Т2): Rt = 1,32, масса/заряд = 598,3</p> <p>HRMS (Способ Т4): масса/заряд рассчит. для <math>C_{30}H_{35}ClF_2N_7O_2</math> [M+H]<sup>+</sup>: 598,2503, Найденное значение: 598,2499 (Rt = 2,50 минуты)</p>	<p>8-(циклопропилметил)-3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан [получали из трет-бутил 3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан-3-карбоксилата путем алкилирования и удаления защитной группы boc]</p>
<p><b>Пример 9за: (2S)-10-((5-хлор-2-(8-((2,2-дифторциклопропил)метил)-3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан-3-</b></p>	<p>LCMS (Способ Т2): Rt = 1,34,</p>	<p>8-((2,2-дифторциклопропил)метил)-3,8-диаза-</p>



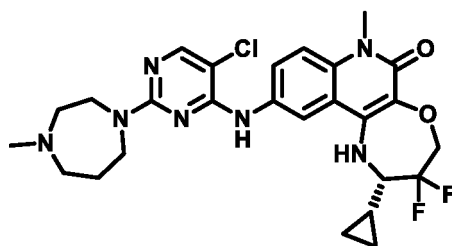
<p>ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>масса/заряд = 634,2</p> <p>HRMS (Способ X4): масса/заряд рассч. для <math>C_{30}H_{33}ClF_4N_7O_2</math> [M+H]<sup>+</sup>: 634,2321, Найденное значение: 634,2312 (Rt = 2,59 минуты)</p>	<p>бицикло[3.2.1]октан [получали из трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата путем алкилирования и удаления защитной группы boc]</p>
<p>Пример 9zb: (S)-10-((5-хлор-2-((3R,5R)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>LCMS (Способ T4): RT = 2,64 минуты; масса/заряд рассч. для <math>C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3</math> [M+H]<sup>+</sup> 547,2030; найденное значение 547,2024</p>	<p>(3R,5R)-5-метилпиперидин-3-ол [получали по аналогии с процедурой описанной у Pan <i>et al</i>, Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters, 24(8), 1983-1986; 2014.]</p>

Следующие приведенные в таблице примеры получали способом, аналогичным тому, который применяли для получения примера 9a. Применяли 1-1,5 экв. подходящего амина (в виде свободного основания или в виде хлористоводородной соли). Применяемые амины были рацемическими, что приводило к смеси изомеров, как показано. Карбонат калия (3-4 экв.) применяли вместо DIPEA и ацетонитрил применяли в качестве растворителя. Время нагрева составляло 4-5 ч при 140-150°C под воздействием микроволнового излучения. В примере 10d применяли (S)-10-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (промежуточное соединение A2) и нагревали до 140°C в течение 16 ч.

<p><b>Пример 10a:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((3S,4R)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: (S)-10-((5-хлор-2-((3R,4S)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p> 	<p>HRMS (Способ X4)          масса/заряд          расщ. для  <math>C_{25}H_{26}ClF_4N_6O_2</math>  <math>[M+H]^+</math> =          553,1742,          найденное          значение          553,1734. RT          3,28 минуты</p>
<p><b>Пример 10b:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((3S,4S)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: (S)-10-((5-хлор-2-((3R,4R)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p> 	<p>HRMS (Способ T4) масса/заряд          расщ. для  <math>C_{25}H_{26}ClF_4N_6O_2</math>  <math>[M+H]^+</math> =          553,1736,          найденное          значение          553,1751. RT          2,96 минуты</p>
<p><b>Пример 10с:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-</p>	<p>HRMS (Способ X4)          масса/заряд          расщ. для  <math>C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3</math></p>

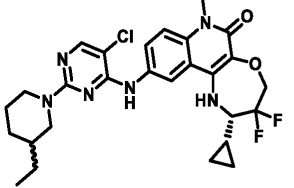
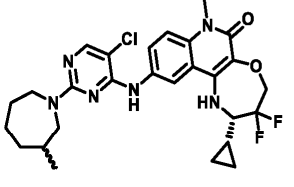
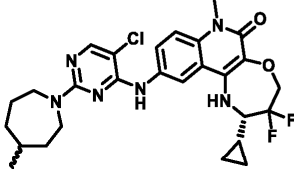
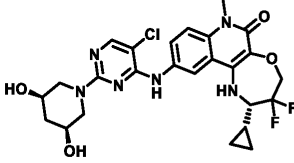
<p>ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p> 	<p>[M+H]<sup>+</sup> = 547,2036, найденное значение 547,2032. RT 3,11 минуты</p>
<p>Пример 10d: (S)-10-((5-фтор-2-((3S,4R)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: (S)-10-((5-фтор-2-((3R,4S)-3,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p> 	<p>HRMS (Способ X4) масса/заряд расч. для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 537,2037, найденное значение 537,2032. RT = 3,18 минуты</p>

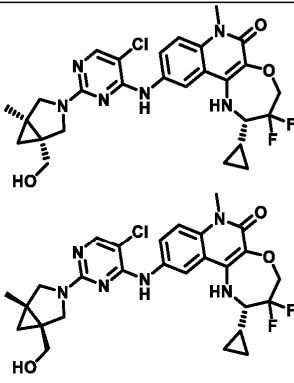
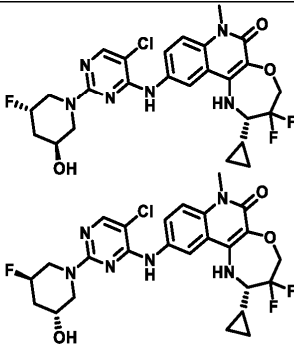
Пример 11а. (2S)-10-[[5-Хлор-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-2,4-дигидро-1H-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.

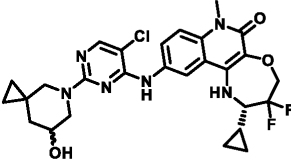
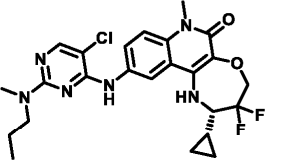


1-Метил-1,4-дiazепан (5 мг, 0,044 ммоль), (S)-2-циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (промежуточное соединение А1, 12 мг, 0,026 ммоль) и DIPEA (22 мкл, 0,13 ммоль) смешивали в ацетонитриле (0,5 мл) и нагревали в запечатанном флаконе при 70°C в течение 2 дней. Полученную смесь выпаривали, растворяли в DMSO и очищали с применением обращенно-фазовой флеш-хроматографии (Biotage SNAP Ultra C18 на 12 г, 20-35-75-100% метанола в воде, модификатор, представляющий собой 0,1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие продукт, загружали в колонку SCX-2 (1 г), которую промывали метанолом и элюировали с помощью 20% (1,6М метанольного аммиака) в DCM с получением указанного в заголовке соединения (10,3 мг, 0,017 ммоль) в виде желтого твердого вещества после выпаривания и высушивания. HRMS (способ X4) RT=2,38 мин; масса/заряд расч. для C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 546,2190, полученное: 546,2186.

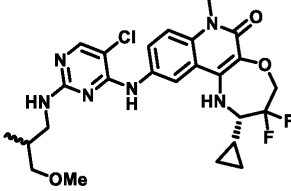
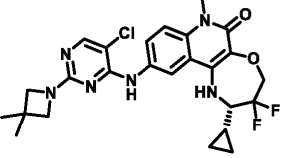
Следующие приведенные в таблице примеры получали способом, аналогичным тому, который применяли для получения примера 11а. Амины получали у коммерческих поставщиков и применяли в виде свободного основания или хлористоводородной соли. Некоторые амины применяли в виде рацематов, что проводило к смешиванию изомеров, как показано. Для получения соединений из примеров 12а и 12d температуру реакции поднимали до 140°C при воздействии микроволновым излучением. Для реакций получения соединений из примеров 12b и 12с применяли (3S,5R)-3-(Вос-амино)-5-метилпиперидин или (3R,5S)-3-(Вос-амино)-5-метилпиперидин. Группы Вос удаляли посредством обработки с помощью TFA в DCM при комнатной температуре с получением показанных продуктов. Для получения соединения из примера 12е дополнительно нагревали до 160°C при воздействии микроволновым излучением в течение 4 ч.

<p><b>Пример 11b:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-этилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он:(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-этилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-</p>		<p>LCMS (Способ T4) RT 3,05 минуты масса/заряд рассч. для <math>C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math> = 545,2238, найденное</p>
<p>[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p>		<p>значение 545,2233.</p>
<p><b>Пример 11c:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он:(S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p>		<p>LCMS (Способ T4) RT 2,91 минуты масса/заряд рассч. для <math>C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math> = 545,2238, найденное значение 545,2240.</p>
<p><b>Пример 11d:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((R)-4-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он:(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4-метилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1))</p>		<p>LCMS (Способ T4) RT 2,94 минуты масса/заряд рассч. для <math>C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math> = 545,2238, найденное значение 545,2248.</p>
<p><b>Пример 11e:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3,5-дигидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-</p>		<p>LCMS (Способ T4) RT 3,05 минуты масса/заряд рассч.</p>

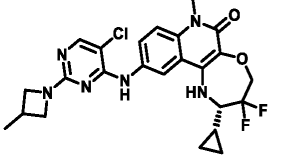
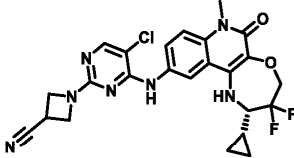
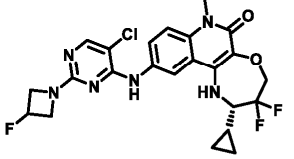
<p>1,2,3,4-тетрагидро- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин- 6(7H)-он</p>		<p>для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 549,1823, найденное значение 549,1827.</p>
<p>Пример 11f: (S)-10-((5-хлор-2- (1R,5R)-1-(гидроксиметил)-5- метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3- ил)пиримидин-4-ил)амино)-2- циклопропил-3,3-дифтор-7-метил- 1,2,3,4-тетрагидро- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин- 6(7H)-он:(S)-10-((5-хлор-2-((1S,5S)-1- (гидроксиметил)-5-метил-3- азабицикло[3.1.0]гексан-3- ил)пиримидин-4-ил)амино)-2- циклопропил-3,3-дифтор-7-метил- 1,2,3,4-тетрагидро- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин- 6(7H)-он (1:1)</p>		<p>LCMS (Способ Т4) RT 2,66 минуты масса/заряд рассч. для C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 559,2030, найденное значение 559,2026.</p>
<p>Пример 11g: (S)-10-((5-хлор-2- (3R,5R)-3-фтор-5- гидроксипиперидин-1- ил)пиримидин-4-ил)амино)-2- циклопропил-3,3-дифтор-7-метил- 1,2,3,4-тетрагидро- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин- 6(7H)-он:(S)-10-((5-хлор-2-((3S,5S)-3-</p>		<p>LCMS (Способ Т4) RT 2,72 минуты масса/заряд рассч. для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 551,1780,</p>

<p><b>Фтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</b></p>		<p>найденное значение 551,1785.</p>
<p><b>Пример 11h: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-7-гидрокси-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он:(S)-10-((5-хлор-2-((S)-7-гидрокси-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</b></p>		<p>LCMS (Способ Т4) RT 2,73 минуты масса/заряд рассч. для <math>C_{27}H_{30}ClF_2N_6O_3</math> [M+H]<sup>+</sup> = 559,2030, найденное значение 559,2023.</p>
<p><b>Пример 11i: (S)-10-((5-хлор-2-(метил(пропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p>		<p>LCMS (Способ Т4) RT 2,68 минуты масса/заряд рассч. для <math>C_{24}H_{28}ClF_2N_6O_2</math> [M+H]<sup>+</sup> = 505,1925, найденное</p>

		значение 505,1929.
<p><b>Пример 11j:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он : (S)-10-((5-хлор-2-((3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p>		<p>LCMS (Способ T4) RT 2,55 минуты масса/заряд рассч. для <math>C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3</math> [M+H]<sup>+</sup> = 547,2030, найденное значение 547,2033.</p>
<p><b>Пример 11k:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((2-гидроксиэтил)(пропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>		<p>LCMS (Способ T4) RT 2,60 минуты масса/заряд рассч. для <math>C_{25}H_{30}ClF_2N_6O_3</math> [M+H]<sup>+</sup> = 535,2030, найденное значение 535,2035.</p>
<p><b>Пример 11l:</b> (S)-10-((5-хлор-2-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-</p>		<p>LCMS (Способ T4) RT 2,95 минуты масса/заряд рассч.</p>

<p>1,2,3,4-тетрагидро- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин- 6(7H)-он</p>		<p>для C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 543,2081, найденное значение 543,2086.</p>
<p>Пример 11m: (S)-10-((5-хлор-2-((R)- 3-метокси-2- метилпропил)амино)пиримидин-4- ил)амино)-2-циклопропил-3,3- дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин- 6(7H)-он : (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3- метокси-2- метилпропил)амино)пиримидин-4- ил)амино)-2-циклопропил-3,3- дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин- 6(7H)-он (1:1)</p>		<p>LCMS (Способ Т4) RT 2,53 минуты масса/заряд рассч. для C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 535,2030, найденное значение 535,2033.</p>
<p>Пример 11n: (S)-10-((5-хлор-2-(3,3- диметилазетидин-1-ил)пиримидин- 4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3- дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин- 6(7H)-он</p>		<p>HRMS (Способ Т4) масса/заряд рассч. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> =: 517,1925, Найденное значение: 517,1923</p>

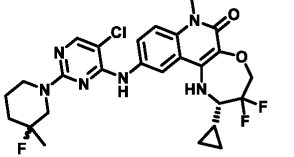
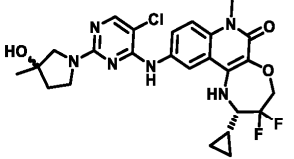


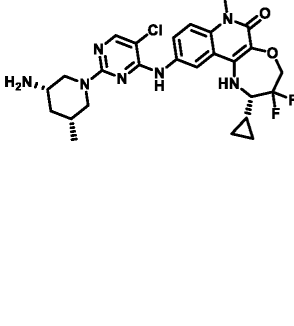
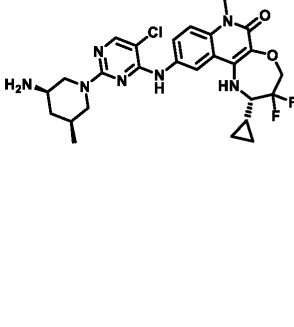
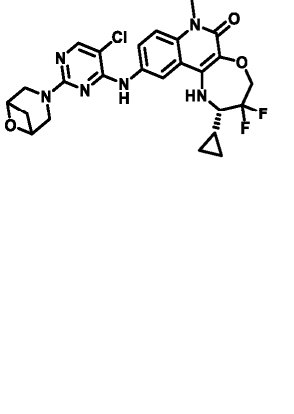
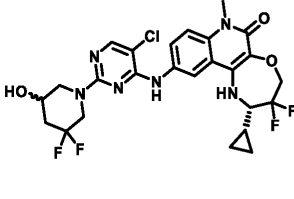
<p><b>Пример 11о:</b> (S)-10-((5-хлор-2-(3-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>		<p>HRMS (Способ T4) масса/заряд расщ. для <math>C_{24}H_{26}ClF_2N_6O_2</math>  <math>[M+H]^+</math>= 503,1769,  Найденное значение: 503,1768</p>
<p><b>Пример 11р:</b> (S)-1-(5-хлор-4-(2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)азетидин-3-карбонитрил</p>		<p>HRMS (Способ X4) масса/заряд расщ. для <math>C_{24}H_{23}ClF_2N_7O_2</math>  <math>[M+H]^+</math>: 514,1570,  Найденное значение: 514,1570</p>
<p><b>Пример 11q:</b> (S)-10-((5-хлор-2-(3-фторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>		<p>HRMS (Способ X4) масса/заряд расщ. для <math>C_{23}H_{23}ClF_3N_6O_2</math>  <math>[M+H]^+</math>: 507,1518,  Найденное значение: 507,1519</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-d4) <math>\delta</math> 8,16 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,00 (dd, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,39 (dtt, J = 57,2, 6,1, 3,2 Гц, 1H), 4,54 – 4,29 (m, 4H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,42 – 3,25 (m, 1H), 1,48 – 1,36 (m,</p>

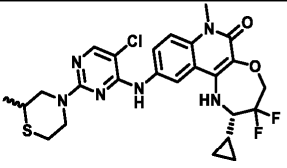
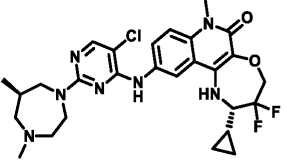
		1H), 0,85 – 0,77 (m, 1H), 0,74 – 0,66 (m, 1H), 0,66 – 0,58 (m, 1H), 0,45 – 0,32 (m, 1H).
<p><b>Пример 11r:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-(дифторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-(дифторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p>		<p>HRMS (Способ T4) RT 3,05 минуты масса/заряд расщ. для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 567,1893, найденное значение 567,1900.</p>
<p><b>Пример 11s:</b> (S)-1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-3-метилазетидин-3-карбонитрил</p>		<p>HRMS (Способ T4) масса/заряд расщ. для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 528,1721, Найденное значение: 528,1721</p>
<p><b>Пример 11t:</b> (S)-2-(1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил</p>		<p>HRMS (Способ T4) масса/заряд расщ. для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 528,1721, Найденное</p>

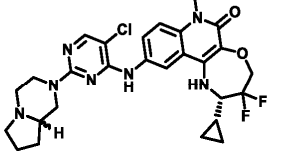
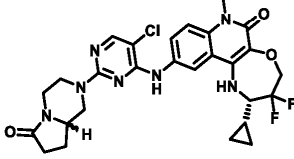
		значение: 528,1726
<b>Пример 11u: (S)-10-((5-хлор-2-(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b>		HRMS (Способ Т4) масса/заряд рассч. для $C_{24}H_{24}ClF_4N_6O_2$ [M+H] <sup>+</sup> : 539,1580, Найденное значение: 539,1585
<b>Пример 11v: (S)-10-((2-(азетидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b>		HRMS (Способ Т4) масса/заряд рассч. для $C_{23}H_{24}ClF_2N_6O_2^+$ [M+H] <sup>+</sup> : 489,1617, Найденное значение: 489,1602.
	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,17 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 4,54 - 4,34 (m, 2H), 4,10-4,03 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,37-3,28 (m, 1H), 2,32 (quin, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 1,42-1,34 (m, 1H), 0,83 - 0,77 (m, 1H), 0,71 - 0,64 (m, 1H), 0,61 - 0,58 (m, 1H), 0,40 - 0,33 (m, 1H).	
<b>Пример 11w: (S)-10-((5-хлор-2-(3-метоксиназетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b>		HRMS (Способ Т4) масса/заряд рассч. для $C_{24}H_{26}ClF_2N_6O_3^+$ [M+H] <sup>+</sup> : 519,1723, Найденное

		значение: 519,1708.
		<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,18 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 4,52 - 4,37 (m, 2H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 2H), 3,90 - 3,86 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,36 - 3,28 (m, 4H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 0,83 - 0,76 (m, 1H), 0,72 - 0,66 (m, 1H), 0,64 - 0,59 (m, 1H), 0,40 - 0,34 (m, 1H)
<b>Пример 11x: (S)-10-((5-хлор-2-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b>		HRMS (Способ Т4) масса/заряд рассч. для C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> : 533,1874, Найденное значение: 533,1884
<b>Пример 11y: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-этилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-этилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</b>		LCMS (Способ X2) RT 1,63минуты; масса/заряд рассч. для C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> <sup>+</sup> 531,2081 найденное значение 531,2085

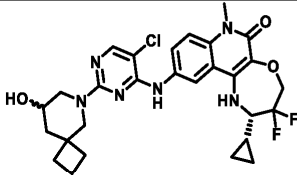
<p>Пример 11z: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он : (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-фтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p>		<p>LCMS (Способ X4) RT 3,29минуты; масса/заряд рассч. для <math>C_{26}H_{29}ClF_3N_6O_2+</math> <math>[M+H]^+</math> 549,1992 найденное значение 549,1983</p>
<p>Пример 12a: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p>		<p>LCMS (Способ T4) RT 2,49 минуты масса/заряд рассч. для <math>C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math> = 533,1874, найденное значение 533,1873</p>

<p><b>Пример 12b:</b> (S)-10-((2-((3S,5R)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>		<p>HRMS (Способ X4) масса/заряд рссч. для <math>C_{26}H_{31}ClF_2N_7O_2</math>  <math>[M+H]^+</math>: 546,2195,  Найденное значение:  546,2202.</p>
<p><b>Пример 12с:</b> (S)-10-((2-((3R,5S)-3-амино-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>		<p>HRMS (Способ X4) масса/заряд рссч. для <math>C_{26}H_{31}ClF_2N_7O_2</math>  <math>[M+H]^+</math>: 546,2195,  Найденное значение:  546,2182.</p>
<p><b>Пример 12d:</b> (2S)-10-((2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>		<p>LCMS (Способ T4) RT 2,62 минуты  масса/заряд рссч. для <math>C_{25}H_{26}ClF_2N_6O_3</math>  <math>([M+H]^+)</math>  531,1717;  найденное значение 531,1679</p>
<p><b>Пример 12е:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3,3-дифтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-</p>		<p>LCMS (Способ X4) RT 3,20минуты;  масса/заряд рссч. для</p>

<p>[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3,3-дифтор-5-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-</p> <p>[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p>		<p><math>C_{25}H_{26}ClF_4N_6O_3^+</math>  <math>[M+H]^+</math> 569,1691  найденное  значение 569,1688</p>
<p>Пример 12f: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-2-метилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-</p> <p>[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-метилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-</p> <p>[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p>		<p>LCMS (Способ X4) RT 3,63 минуты  масса/заряд рассч. для <math>C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_2S^+</math>  <math>[M+H]^+</math> 549,1646  найденное  значение 549,1635</p>
<p>Пример 12g: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,6-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-</p> <p>[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он:(S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,6-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-</p>		<p>LCMS (Способ T4) RT 2,50 минуты  масса/заряд рассч. для <math>C_{27}H_{33}ClF_2N_7O_2</math>  <math>[M+H]^+</math> 560,2347  найденное  значение 560,2351</p>

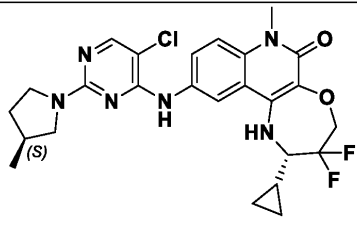
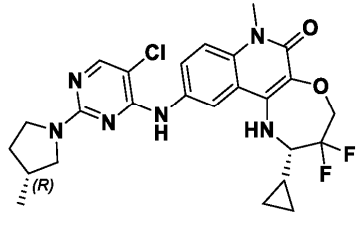
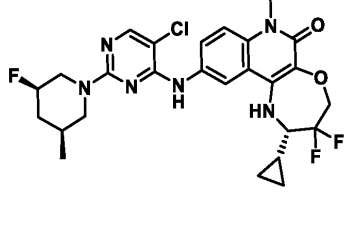
1,2,3,4-тетрагидро- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин- 6(7H)-он (1:1)		
<p>Пример 12h: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p>		<p>LCMS (Способ T4) RT 2,49минуты; масса/заряд расщ. для <math>C_{27}H_{31}ClF_2N_7O_2</math> [M+H]<sup>+</sup> 558,2190 найденное значение 558,2188</p>
<p>Пример 12i: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он : (S)-10-((5-хлор-2-((s)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро- [1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p>		<p>LCMS (Способ T4) Rt 2,81минуты; масса/заряд расщ. для <math>C_{27}H_{29}ClF_2N_7O_3</math> [M+H]<sup>+</sup> 572,1983 найденное значение 572,1994</p>

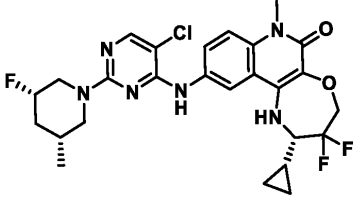
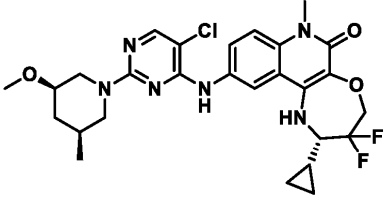
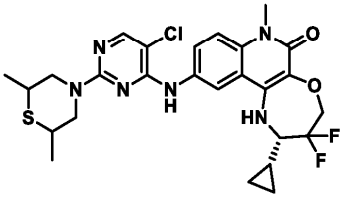


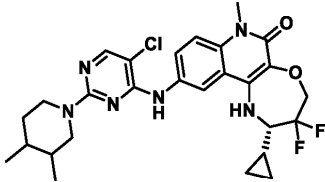
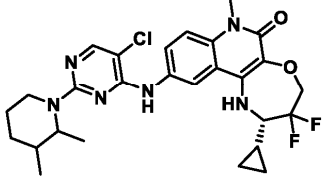
<p><b>Пример 12j:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((R)-8-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он : (S)-10-((5-хлор-2-((S)-8-гидрокси-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (1:1)</p>		<p>LCMS (Способ X4) Rt 3,20минуты; масса/заряд рассч. для <math>C_{28}H_{32}ClF_2N_6O_3</math> [M+H]<sup>+</sup> 573,2192 найденное значение 573,2183</p>
---	--	---

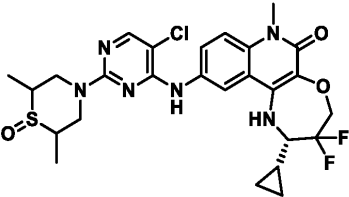
Следующие примеры 12x01-12x50 могут быть получены способами, аналогичными тем, которые описаны ранее для примеров 9а, 11а или 12а. Амины могут быть получены от коммерческих поставщиков или получены известными способами, и из применяют в виде свободного основания или хлористоводородной соли. Некоторые амины применяли в виде рацематов, что проводило к смешиванию изомеров, как показано. Можно применять защитные группы, чтобы скрыть реакционную функциональность; например, при получении соединения из примера 12x14 применяли трет-бутил-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-карбоксилат, и удаляли группу Вос путем обработки с помощью TFA в DCM при комнатной температуре. При получении соединения из примера 12x26 применяли трет-бутил-2-(диформетил)пиперазин-1-карбоксилат, и происходило удаление защитной группы Вос во время реакции.

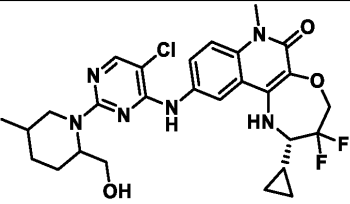
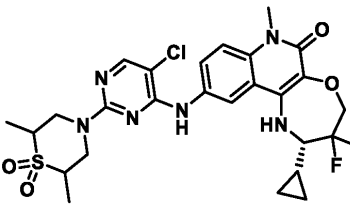
<p><b>Пример 12x01:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 11а.</p>
--	--

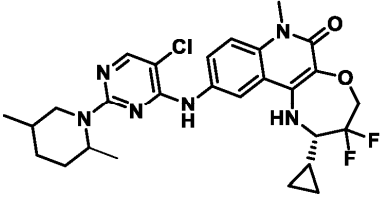
	<p>LCMS (Способ X4) rt 2,75минуты; масса/заряд расщ. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 517,1925 найденное значение 517,1929</p>
<p><b>Пример 12x02:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 11а.</p> <p>LCMS (Способ T4) rt 2,70минуты; масса/заряд расщ. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 517,1925 найденное значение 517,1894</p>
<p><b>Пример 12x03:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-фтор-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 11а, нагревали до 120°C в течение 18 ч.</p> <p>LCMS (Способ X4) rt 2,84 минуты; масса/заряд расщ. для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 549,1987; найденное значение 549,1973</p>
<p><b>Пример 12x04:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-фтор-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>	

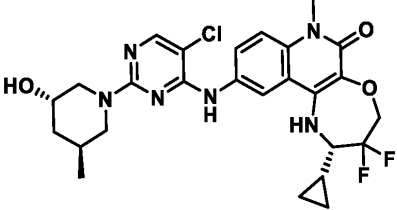
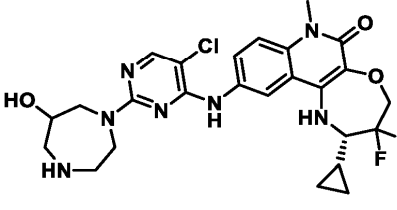
	
<p><b>Пример 12x05: (S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-метокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали [(в виде смеси 1:1 с (3S,5R)-изомером)] из рац-(3S,5R)-3-метокси-5-метил-пиперидина: TFA с применением способа, аналогичного способу для 11a</p> <p>LCMS (Способ T4) Rt 3,03минуты; масса/заряд расщ. для C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 561,2187 найденное значение 561,2188</p>
<p><b>Пример 12x06: (2S)-10-((5-хлор-2-(2,6-диметилтиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали в виде смеси из диастереоизомеров по тиоморфолиновому кольцу с применением способа, аналогичного способу для 11a.</p> <p>LCMS (способ X4) 1:1 соотношение пиков при rt 3,54минуты, масса/заряд 563,1790 и rt 3,62минуты, масса/заряд 563,1786.</p>

	Рассч. масса/заряд 563,1807 для $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_2S [M+H]^+$
<p><b>Пример 12x07:</b> (2S)-10-((5-хлор-2-(3,4-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>Получали в виде смеси диастереоизомеров по пиперидиновому кольцу с применением способа, аналогичного способу для 11a.</p> <p>LCMS (способ X4) 2:1 соотношение при <i>rt</i> 3,34 минуты, масса/заряд 545,2227 и <i>rt</i> 3,42минуты, масса/заряд 545,2229.</p> <p>Рассч. масса/заряд 545,2243 для <math>C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2 [M+H]^+</math></p>
<p><b>Пример 12x08:</b> (2S)-10-((5-хлор-2-(2,3-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>Получали в виде смеси диастереоизомеров по пиперидиновому кольцу с применением способа, аналогичного способу для 11a, дополнительно нагревали до 160°C в течение 2 ч. при воздействии микроволновым излучением.</p>

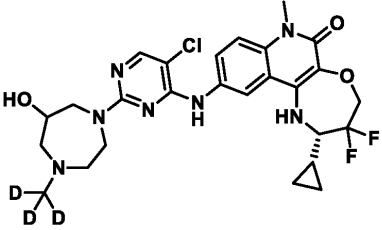
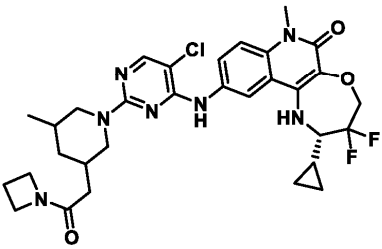
	<p>LCMS (способ X4) rt 3,27минуты, 93% чистота; масса/заряд расщ. 545,2243 для <math>C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 545,2237</p>
<p><b>Пример 12x09: (2S)-10-((5-хлор-2-(2,6-диметил-1-оксидотиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали в виде смеси диастереоизомеров по тиоморфолиновому кольцу с применением способа, аналогичного способу для 11a, дополнительно нагревали до 160°C в течение 5 ч. при воздействии микроволновым излучением.</p> <p>LCMS (способ T4) rt 2,85минуты; масса/заряд расщ. 579,1751 для <math>C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3S^+</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 579,1752</p>
<p><b>Пример 12x10: (2S)-10-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p>	<p>Получали в виде смеси из (2R,5S)- и (2S,5R)-пиперидиновых диастереоизомеров с применением способа, аналогичного способу для</p>

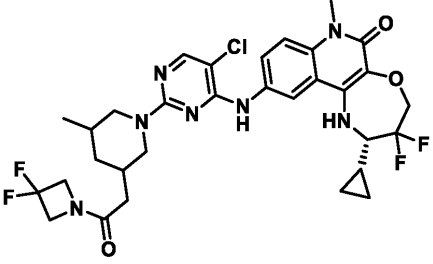
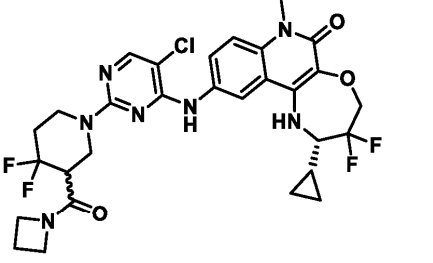
	<p>11a, дополнительно нагревали в смеси 1:1 ацетонитрила и NMP при 160°C в течение 16 ч. при воздействии микроволновым излучением.</p> <p>LCMS (способ X4) rt 2,86минуты; масса/заряд расщ. 561,2192 для <math>C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 561,2199</p>
<p><b>Пример 12x11: (2S)-10-((5-хлор-2-(2,6-диметил-1,1-диоксидотиоморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали в виде смеси диастереоизомеров по тиоморфолиновому кольцу с применением способа, аналогичного способу для 11a, с дополнительным нагреванием в смеси 1:1 ацетонитрила и NMP при 160°C в течение 4 ч. при воздействии микроволновым излучением. Главный диастереоизомер (~80%) представлен в <i>цис</i>-положении.</p>

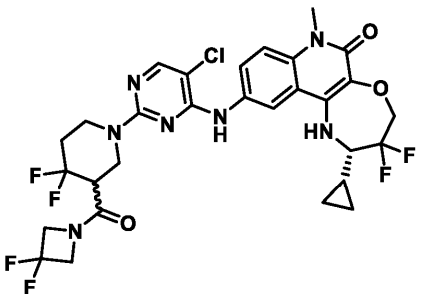
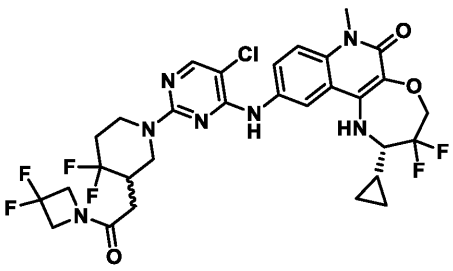
	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,93минуты; масса/заряд расщ. 595,1700 для <math>C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_4S^+</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 595,1700</p>
<p><b>Пример 12x12:</b> (2S)-10-((5-хлор-2-(2,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>Получали в виде смеси 1:1 (2R,5R)- и (2S,5S)-пиперидиновых диастереоизомеров с применением способа, аналогичного способу для 9a, нагревали в смеси 1:1 ацетонитрила и NMP при 160°C в течение 8 ч. при воздействии микроволновым излучением.</p> <p>LCMS (способ X4) rt 3,20минуты; масса/заряд расщ. 545,2243 для <math>C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 545,2235</p>
<p><b>Пример 12x13:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((3S,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>	<p>Получали в виде соли муравьиной кислоты с применением способа, аналогичного способу для 11a, нагревали до 140°C в течение 22 ч.</p>

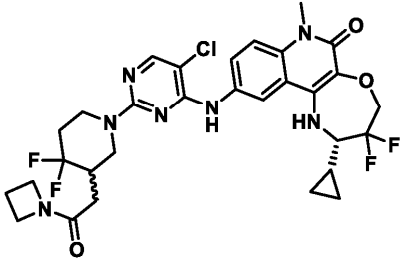
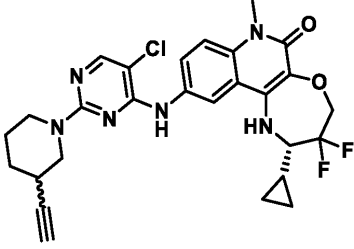
	<p>LCMS (Способ X4) RT = 2,66 минуты; масса/заряд расщ. 547,2036 для <math>C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>; найденное значение 547,2020</p>
<p><b>Пример 12x14:</b> (2<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-(6-гидрокси-1,4-диазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p> 	<p>Получали в виде смеси 1:1 <i>R</i>- и <i>S</i>-гидроксиэпимеров с применением способа, аналогичного способу для 11а.</p> <p>LCMS (способ T4) rt 2,45минуты, масса/заряд расщ. 548,1983 для <math>C_{25}H_{29}ClF_2N_7O_3</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 548,1987</p>
<p><b>Пример 12x15:</b> (2<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-(6-гидрокси-4-метил-1,4-диазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>	<p>Получали тридейтерометильную версию – см. ниже</p>
<p><b>Пример 12x15-d3:</b> (2<i>S</i>)-10-((5-хлор-2-(6-гидрокси-4-(метил-<i>d</i><sub>3</sub>)-1,4-диазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</p>	<p>Получали в виде смеси 1:1 <i>R</i>- и <i>S</i>-гидроксиэпимеров с применением способа, аналогичного способу для 11а.</p> <p>LCMS (способ T4) Rt 2,22минуты; масса/заряд расщ. 565,2328 для</p>

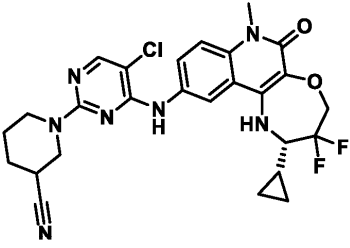
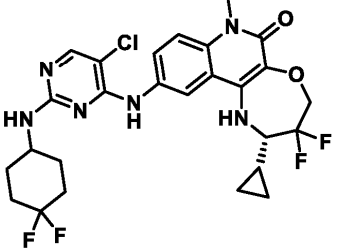


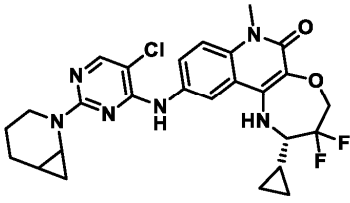
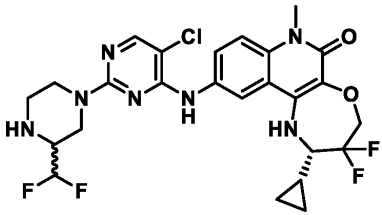
	$C_{26}H_{28}D_3ClF_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ найденное значение 565,2330
<p><b>Пример 12x16:</b> (2S)-10-((2-(3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	Получали с применением способа, аналогичного способу для 9a. Получали два пика после очистки с помощью HPLC, содержащие разные пиперидиновые диастереоизомеры.  Пример 12x16a: LCMS (способ X4) rt 2,96минуты; масса/заряд расщ. 628,2614 для $C_{31}H_{37}ClF_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ , найденное значение 628,2601. Пример 12x16b: LCMS (способ X4), rt 3,06 и 3,09, прим. соотношение 1:1, полученное масса/заряд 628,2614.
<p><b>Пример 12x17:</b> (2S)-10-((5-хлор-2-(3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>	Получали с применением способа, аналогичного способу для 9. Получали два пика после очистки с помощью HPLC,

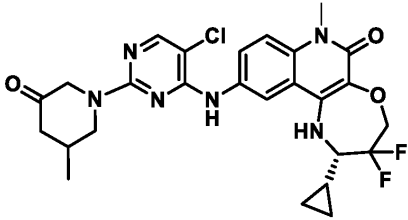
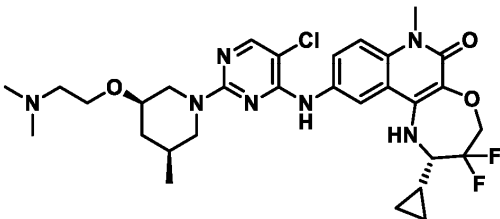
	<p>содержащие разные пиперидиновые диастереоизомеры.</p> <p>Пример 12x17a: LCMS (способ X4) <i>rt</i> 3,07минуты; масса/заряд <i>рассч.</i> 664,2426 для <math>C_{31}H_{35}ClF_4N_7O_3</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 664,2413. Пример 12x17b: LCMS (способ X4), <i>rt</i> 3,18 и 3,20, прим. соотношенис 1:1, полученное масса/заряд 664,2410.</p>
<p><b>Пример 12x18: (2<i>S</i>)-10-((2-(3-(азетидин-1-карбонил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-<i>c</i>]хинолин-6(7<i>H</i>)-он</b></p> 	<p>Получали в виде смеси эпимеров в положении 3 пиперидина с применением способа, аналогичного способу для 9a, с дополнительный нагреванием при воздействии микроволновым излучением при 160°C в течение 8 ч.</p> <p>LCMS (способ X4) <i>rt</i> 2,99минуты; масса/заряд <i>рассч.</i> 636,2113 для <math>C_{29}H_{31}ClF_4N_7O_3</math> <math>[M+H]^+</math>,</p>

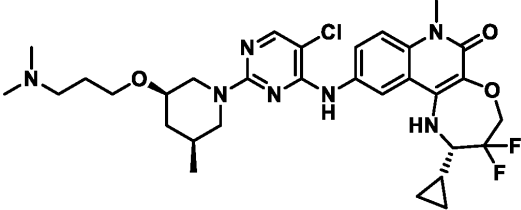
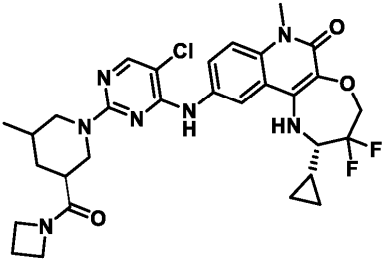
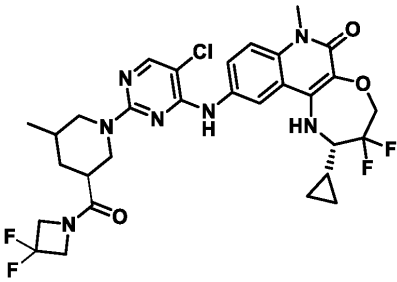
	найденное значение
	636,2112
<p><b>Пример 12x19:</b> (2S)-10-((5-хлор-2-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>Получали в виде смеси эпимеров в положении 3 пиперидина с применением способа, аналогичного способу для 9a, с нагреванием при воздействии микроволновым излучением при 140°C в течение 12 ч.</p> <p>LCMS (способ T4) rt 2,76минуты; масса/заряд расщ. 672,1919 для <math>C_{29}H_{29}ClF_6N_7O_3^+</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 672,1930</p>
<p><b>Пример 12x20:</b> (2S)-10-((5-хлор-2-(3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>Получали в виде смеси эпимеров в положении 3 пиперидина с применением способа, аналогичного способу для 9a, с нагреванием при воздействии микроволновым излучением при 140°C в течение 4 ч.</p>

	<p>LCMS (способ X4) гт 3,42минуты; масса/заряд рассч. 686,2081 для C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, найденное значение 686,2072</p>
<p><b>Пример 12x21:</b> (2S)-10-((2-(3-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>Получали в виде смеси эпимеров в положении 3 пиперидина с применением способа, аналогичного способу для 9а, с нагреванием при воздействии микроволновым излучением при 140°C в течение 4 ч.</p> <p>LCMS (способ X4) гт 3,39минуты; масса/заряд рассч. 650,2269 для C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, найденное значение 650,2280</p>
<p><b>Пример 12x22:</b> (2S)-10-((5-хлор-2-(3-этинилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>Получали в виде смеси 1:1 (3R)- и (3S)-этиниловых эпимеров с применением способа, аналогичного способу для 11а.</p> <p>LCMS (способ T4) гт 2,93минуты; масса/заряд рассч. 541,1925 для</p>

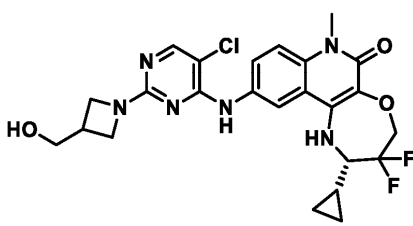
	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> , найденное значение 541,1919
<p><b>Пример 12x23:</b> 1-(5-хлор-4-((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбонитрил</p> 	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 9a.</p> <p>LCMS (способ T4) rt 2,67минуты; масса/заряд расщ. 542,1877 для C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>, найденное значение 542,1875</p>
<p><b>Пример 12x24:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 11a, дополнительно нагревали до 160°C в течение 4 ч. при воздействии микроволновым излучением, затем дополнительно 4 ч. при 140°C в присутствии &gt; 10 экв. амина.</p> <p>LCMS (способ X4) rt 2,72минуты; масса/заряд расщ. 567,1898 для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>, найденное значение 567,1898</p>

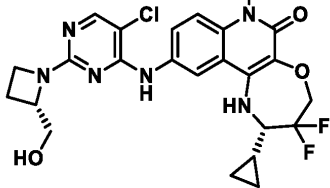
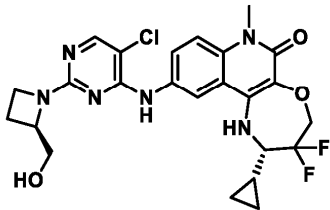
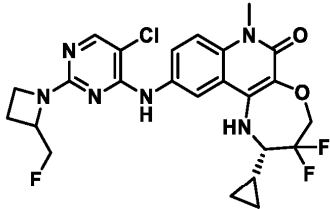
<p><b>Пример 12x25: (2S)-10-((2-(2-азабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали в виде смеси диастереоизомеров по слитому пиперидиновому кольцу, с применением способа, аналогичного способу для 11a.</p> <p>LCMS (способ T4) rt 2,64минуты; масса/заряд расщ. 529,1925 для <math>C_{26}H_{28}ClF_2N_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 529,1926</p>
<p><b>Пример 12x26: (2S)-10-((5-хлор-2-(3-(дифторметил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали в виде смеси (3R)- и (3S)-дифторметилловых эпимеров с применением способа, аналогичного способу для 11a, дополнительно нагревали в смеси 1:1 ацетонитрила и NMP при 120°C в течение 1 ч., затем 160°C в течение 4 ч. при воздействии микроволновым излучением.</p> <p>LCMS (способ T4) rt 2,49минуты; масса/заряд расщ. 568,1845 для <math>C_{25}H_{27}ClF_4N_7O_2</math> <math>[M+H]^+</math>,</p>

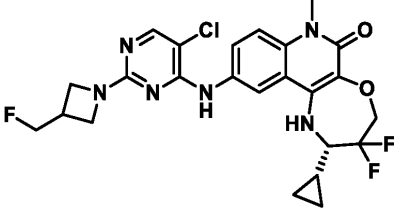
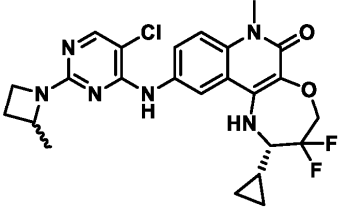
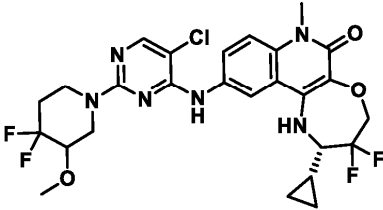
	найденное значение
	568,1849
<p><b>Пример 12x27: (2S)-10-((5-хлор-2-(3-метил-5-оксопиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	
<p><b>Пример 12x28: (S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(2-(диметиламино)этокси)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали в виде смеси пиперидиновых диастереоизомеров с применением способа, аналогичного способу для 9a,</p> <p>LCMS (способ X4) rt 2,29минуты; масса/заряд ожидаемое 618,2771 для <math>C_{30}H_{39}ClF_2N_7O_3</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 618,2766</p>
<p><b>Пример 12x29: (S)-10-((5-хлор-2-((3R,5S)-3-(3-(диметиламино)пропокси)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p>	

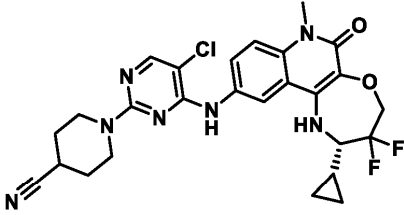
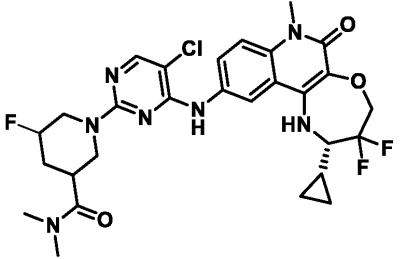
	
<p><b>Пример 12x30: (2S)-10-((2-(3-(азетидин-1-карбонил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали в виде смеси (3S,5R)- и (3R,5S)-пиперидиновых диастереоизомеров с применением способа, аналогичного способу для 9a</p> <p>LCMS (способ X4) rt 2,91минуты; масса/заряд расщ. 614,2458 для <math>C_{30}H_{35}ClF_2N_7O_3</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 614,2452</p>
<p><b>Пример 12x31: (2S)-10-((5-хлор-2-(3-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали в виде смеси (3S,5R)- и (3R,5S)-пиперидиновых диастереоизомеров с применением способа, аналогичного способу для 9a, с нагреванием при воздействии микроволновым излучением при 160°C в течение 1 ч.</p>

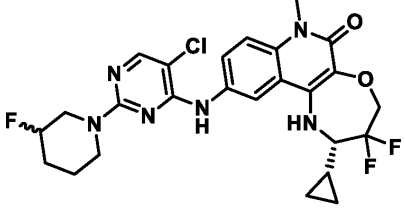
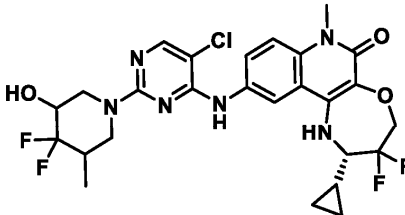
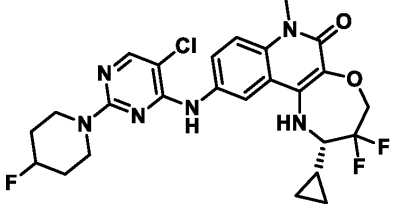


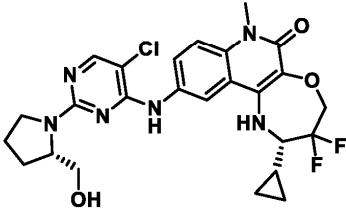
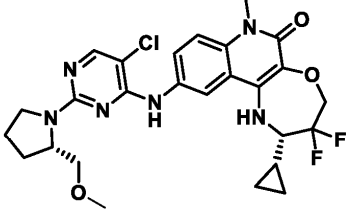
	LCMS (способ X4) rt 3,05минуты; масса/заряд ожидаемое 650,2269 для $C_{30}H_{33}ClF_4N_7O_3$ $[M+H]^+$ , найденное значение 650,2259
<p><b>Пример 12x32: (S)-10-((5-хлор-2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 11а, нагревали до 80°C в течение 90 мин. LCMS (способ X4) rt 2,31 минуты; масса/заряд расщ. 519,1723 для <math>C_{24}H_{26}ClF_2N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 519,1715</p>
<p><b>Пример 12x33: (2S)-10-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p>	<p>Получали в виде единичных диастереоизомеров, примеры 12x33а и 12x33b, см. ниже.</p>
<p><b>Пример 12x33а: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p>	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 11а, нагревали до 80°C в течение 90 мин. LCMS (способ X4) rt 2,50минуты; масса/заряд расщ. 519,1723 для</p>

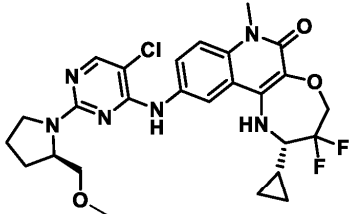
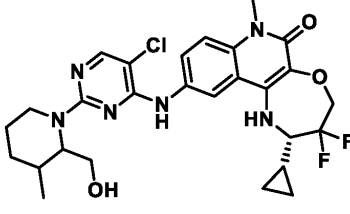
	$C_{24}H_{26}ClF_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ , найденное значение 519,1723
<p><b>Пример 12x33b: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 11a, нагревали до 80°C в течение 90 мин.</p> <p>LCMS (способ T4) rt 2,17минуты; масса/заряд расщ. 519,1723 для <math>C_{24}H_{26}ClF_2N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 519,1727</p>
<p><b>Пример 12x34: (2S)-10-((5-хлор-2-(2-(фторметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	
<p><b>Пример 12x35: (S)-10-((5-хлор-2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p>	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 11a, нагревали до 80°C в течение 90 мин.</p>

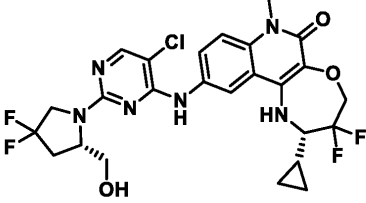
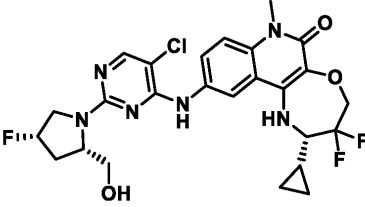
	<p>LCMS (способ T4) rt 2,68минуты; масса/заряд расщ. 521,1680 для <math>C_{24}H_{25}ClF_3N_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 521,1668</p>
<p><b>Пример 12x36: (2S)-10-((5-хлор-2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали в виде смеси диастереоизомеров с применением способа, аналогичного способу для 11a, нагревали до 80°C в течение 90 мин.</p> <p>LCMS (способ T4) rt 2,63минуты; масса/заряд расщ. 503,1774 для <math>C_{24}H_{26}ClF_2N_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 503,1772</p>
<p><b>Пример 12x37: (2S)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	
<p><b>Пример 12x38: (S)-1-(5-хлор-4-((2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-</b></p>	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 11a</p>

<p>ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил</p> 	<p>LCMS (способ T4) rt 2,79минуты; масса/заряд расщ. 542,1877 для <math>C_{26}H_{27}ClF_2N_7O_2^+</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 542,1875</p>
<p>Пример 12x39: 1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-фтор-N,N-диметилпиперидин-3-карбоксамид</p> 	<p>Получали в виде смеси пиперидиновых диастереоизомеров с применением способа, аналогичного способу для 9a, с нагреванием при воздействии микроволновым излучением при 160°C в течение 1 ч.</p> <p>LCMS (способ X4) rt 2,94минуты; масса/заряд расщ. 606,2207 для <math>C_{28}H_{32}ClF_3N_7O_3</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 606,2200</p>
<p>Пример 12x40: (2S)-10-((5-хлор-2-(3-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>	<p>Получали в виде смеси (3S)- и (3R)-фторпиперидиновых эпимеров с применением способа, аналогичного способу для 9a, с нагреванием при</p>

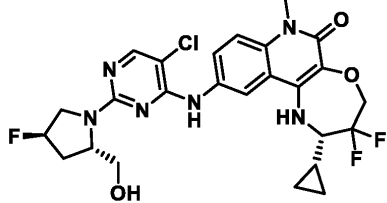
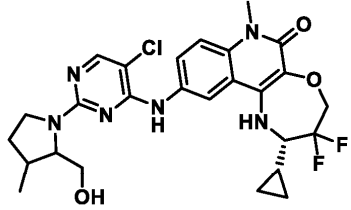
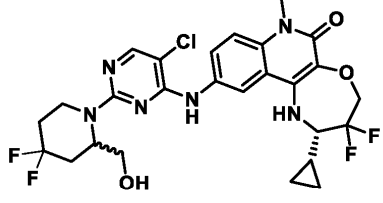
	<p>воздействию микроволновым излучением при 140°C в течение 4 ч.</p> <p>LCMS (способ X4) rt 3,06 и 3,11 минуты; масса/заряд рассч. 535,1836 для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>, найденное значение 535,1836 и 535,1837</p>
<p><b>Пример 12x41: (2S)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	
<p><b>Пример 12x42: (S)-10-((5-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 11a.</p> <p>LCMS (способ X4) rt 3,12минуты; масса/заряд рассч. 535,1836 для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>, найденное значение 535,1836</p>

<p><b>Пример 12x44: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 11a.</p> <p>LCMS (способ X4) <i>rt</i> 2,46минуты; масса/заряд расщ. 533,1879 для <math>C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 533,1873</p>
<p><b>Пример 12x45: (2S)-10-((5-хлор-2-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.</b></p>	<p>Получали в виде единичных диастереоизомеров, примеры 12x45a и 12x45b см. ниже</p>
<p><b>Пример 12x45a: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 11a.</p> <p>LCMS (способ X4) <i>rt</i> 2,75минуты; масса/заряд расщ. 547,2036 для <math>C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 547,2061</p>
<p><b>Пример 12x45b: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-</b></p>	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 11a.</p>

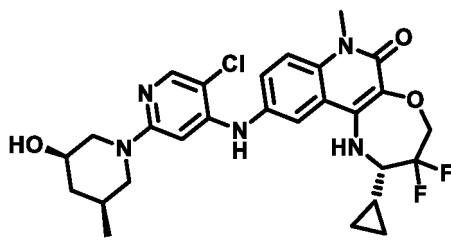
<p><b>1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>LCMS (способ T4) rt 2,63минуты; масса/заряд расщ. 547,2036 для <math>C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 547,2022</p>
<p><b>Пример 12x46: (2S)-10-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали в виде смеси пиперидиновых диастереоизомеров с применением способа, аналогичного способу для 9a, с нагреванием при воздействии микроволновым излучением при 160°C в течение 12 ч.</p> <p>LCMS (способ X4) rt 2,83 и 2,87минуты, соотношение 2:3, масса/заряд расщ. 561,2192 для <math>C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 561,2200</p>
<p><b>Пример 12x47: (S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p>	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 9a. Дополнительно нагревали до 160°C в течение 8 ч. при воздействии</p>

	<p>микроволновым излучением.</p> <p>LCMS (способ X4) rt 3,07минуты, масса/заряд рассч. 569,1691 для <math>C_{25}H_{26}ClF_4N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 569,1688</p>
<p><b>Пример 12x48:</b> (2S)-10-((5-хлор-2-(4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>	<p>Получали в виде единичных диастереоизомеров, примеры 12x48a и 12x48b, см. ниже.</p>
<p><b>Пример 12x48a:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((2S,4S)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p> 	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу для 11a.</p> <p>LCMS (способ X4) rt 2,64минуты; масса/заряд рассч. 551,1785 для <math>C_{25}H_{27}ClF_3N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>, найденное значение 551,1783</p>
<p><b>Пример 12x48b:</b> (S)-10-((5-хлор-2-((2S,4R)-4-фтор-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</p>	<p>Получали с применением способа, аналогичного способу 12a, нагревали при воздействии микроволновым излучением до 140°C в</p>



	<p>течение 3 ч. затем 160°C в течение 90 мин.</p> <p>LCMS (способ T4) rt 2,44минуты; масса/заряд расщ. 551,1785 для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>, найденное значение 551,1782</p>
<p><b>Пример 12x49: (2S)-10-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)-3-метилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p> 	<p>Получали в виде смеси пирролидиновых диастереоизомеров с применением способа, аналогичного способу для 11a.</p> <p>LCMS (способ X4) rt 2,58 минуты; масса/заряд расщ. 547,2036 для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>, найденное значение 547,2042</p>
<p><b>Пример 12x50: (2S)-10-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p>	<p>Получали в виде смеси 2-пиперидиновых эпимеров с применением способа, аналогичного способу для 9a, с нагреванием при воздействии микроволновым излучением при 160°C в</p>
	<p>течение 12 ч., затем 180°C в течение 12 ч.</p> <p>LCMS (способ X4) rt 3,07 минуты; масса/заряд расщ. 583,1848 для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>, найденное значение 583,1846</p>

Пример 13a. (S)-10-((5-Хлор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.

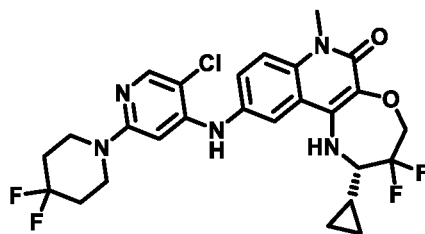


Стадия 1. (3R,5S)-1-(5-Хлор-4-йодпиридин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ол (3R,5S)-5-Метилпиперидин-3-ол (промежуточное соединение M2a, 8 мг, 0,097 ммоль), 5-хлор-2-фтор-4-йодпиридин (25 мг, 0,097 ммоль) и карбонат калия (26,8 мг, 0,19 ммоль) объединяли в MeCN (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 12 ч. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (50-100% MeOH в воде, 0,1% муравьиной кислоты) и фракции, содержащие продукт, загружали в картридж SCX-2, промывали с помощью метанола и элюировали с помощью 2M NH<sub>3</sub> в MeOH с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8,3 мг). LCMS (способ X2), RT 1,61 мин масса/заряд 352,9928 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. (S)-10-((5-Хлор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.

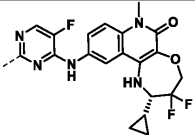
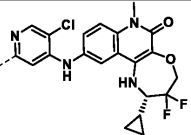
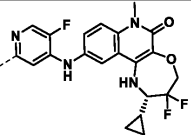
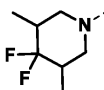
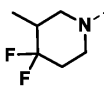
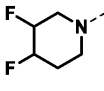
(3R,5S)-1-(5-Хлор-4-йодпиридин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ол (стадия 1, 8,3 мг, 0,023 ммоль), (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (промежуточное соединение B1, 6 мг, 0,019 ммоль) и трифторуксусную кислоту (3,6 мкл, 0,047 ммоль) объединяли в TFE (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали до 170°C в течение 4 ч. Реакционную смесь загружали непосредственно в обращенно-фазную колонку и очищали (30-60% MeOH в воде, 0,1% муравьиной кислоты), затем дополнительно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии ((1-10% MeOH в DCM, 10 г KP Sil) с получением указанного в заголовке соединения (3 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,97 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,87 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 2H), 4,06 - 3,94 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 2,39 (dd, J=12,2, 10,4 Гц, 1H), 2,21 (dd, J=12,8, 11,3 Гц, 1H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 1,01 (q, J=11,8 Гц, 1H), 0,93 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,83 - 0,76 (m, 1H), 0,69 - 0,57 (m, 2H), 0,38 - 0,31 (m, 1H). HRMS (способ X4) RT=2,38 мин масса/заряд расч. для C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>=546,2083, найденное значение 546,2070.

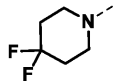
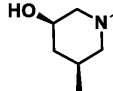
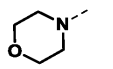
Пример 13b. ((S)-10-((5-Хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.






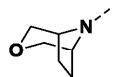
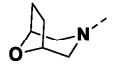
Пример 13b получали с помощью двухстадийной процедуры, аналогичной той, которую применяли в получении соединения из примера 12a. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,97 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,54 - 4,38 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,56 - 3,46 (m, 4H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 1,95 (tt, J=13,6, 5,7 Гц, 4H), 1,45 - 1,36 (m, 1H), 0,83 - 0,76 (m, 1H), 0,68 - 0,57 (m, 2H), 0,36 - 0,29 (m, 1H). HRMS (способ X4) RT=2,75 мин масса/заряд расч. для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>=552,1790, найденное значение 552,1780.


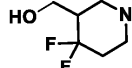
Следующие приведенные в таблице примеры могут быть получены способами, аналогичными тем, которые ранее описаны для примеров 2a, 4a, 9a, 10a, 12a и 13a.

			
	<b>Пример 13p01:</b> (2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13c01:</b> (2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13f01:</b> (2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он
	<b>Пример 13p02:</b> (2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13c02:</b> (2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13f02:</b> (2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он
	[Пример 10d, описанный выше]	<b>Пример 13c03:</b> (2S)-2-циклопропил-10-((2-(3,4-	<b>Пример 13f03:</b> (2S)-2-циклопропил-10-((2-(3,4-

		дифторпиперидин-1-ил)-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	дифторпиперидин-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он
	[Пример 2b, описанный выше]	[Пример 13b, описанный выше]	<b>Пример 13f04:</b> (S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он
	[Пример 2a, описанный выше]	[Пример 13a, описанный выше]	<b>Пример 13f05:</b> (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он
	<b>Пример 13p06:</b> (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-	<b>Пример 13c06:</b> (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-хлор-	<b>Пример 13f06:</b> (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-

	морфолинопиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	2-морфолинопиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	2-морфолинопиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он
	<b>Пример 13p07:</b> (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((R)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13c07:</b> (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-хлор-2-((R)-2-метилморфолино)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13f07:</b> (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((R)-2-метилморфолино)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он
	<b>Пример 13p08:</b> (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((S)-2-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13c08:</b> (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-хлор-2-((S)-2-метилморфолино)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13f08:</b> (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((S)-2-метилморфолино)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он
	<b>Пример 13p09:</b> (2S)-10-((2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-	<b>Пример 13c09:</b> (2S)-10-((2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-хлорпиридин-4-	<b>Пример 13f09:</b> (2S)-10-((2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторпиридин-4-

	ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он
		<b>Пример 13c10:</b> (S)-10-((2-((1R,5S)-3-окса-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13f10:</b> (S)-10-((2-((1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он
	<b>Пример 13p11:</b> (S)-10-((2-((1R,5S)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13c11:</b> (S)-10-((2-((1R,5S)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13f11:</b> (S)-10-((2-((1R,5S)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он

	<b>Пример 13p12:</b> (S)-2-циклопропил-10-((2-(диметиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13c12:</b> (S)-2-циклопропил-10-((2-(диметиламино)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13f12:</b> (S)-2-циклопропил-10-((2-(диметиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он
	<b>Пример 13p13:</b> (2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3-(гидрокси метил)пиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13c13:</b> (2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3-(гидрокси метил)пиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он	<b>Пример 13f13:</b> (2S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифтор-3-(гидрокси метил)пиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он

Например.

Соединение из примера 13p01 получали по аналогии с соединением из примера 2а, с нагреванием до 120°C в течение 4 дней. LCMS (способ X4) rt 3,46 мин, масса/заряд расч. 565,2350 для C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>, найденное значение 565,2383.

Соединение из примера 13p06 получали по аналогии с соединением из примера 2а, с нагреванием до 120°C в течение 4 дней. LCMS (способ T4) rt 2,37 мин, масса/заряд расч. 503,2013 для C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>, найденное значение 503,2014.

Соединение из примера 13p08 получали по аналогии с соединением из примера 2а, с нагреванием до 120°C в течение 4 дней. LCMS (способ X4) rt 2,81 мин, масса/заряд расч. 517,2175 для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>, найденное значение 517,2200.

Соединение из примера 13p11 получали по аналогии с соединением из примера 9а, с дополнительным нагреванием до 160°C в течение 8 ч, затем до 180°C в течение 3 ч. LCMS (способ X4) rt 2,71 мин; масса/заряд расч. 529,2175 для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>, найденное значение 529,2155.

Соединение из примера 13p12 получали по аналогии с соединением из примера 9а. LCMS (способ T4) rt 2,00 мин; масса/заряд расч. 461,1907 для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>, найденное значение 461,1909.

Соединение из примера 13c06 получали по аналогии с соединением из примера 4а. К смеси (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (промежуточное соединение В1, 16,5 мг, 0,051 ммоль), 4-(5-фтор-4-йодпиримидин-2-ил)морфолина (промежуточное соединение С4, 24,5 мг, 0,076 ммоль), карбоната дицеция (126 мг, 0,39 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (4,7 мг, 0,005 ммоль) и хантphos (18,7 мг, 0,032 ммоль) в атмосфере аргона добавляли DMF (0,3 мл) и толуол (0,3 мл). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-10% MeOH в DCM). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (1,0 мл) и непосредственно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (С-18; 40%-90% метанола в воде (содержащий 0,1% муравьиной кислоты)). Фракции, содержащие продукт, загружали в колонку Isolute SCX-2 (2 г) и колонку вымывали метанолом и затем промывали с помощью 20% 1,4 М метанольного аммиака, растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (16 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS (способ T4): Rt 1,95 мин; масса/заряд расч. 518,1765 для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>; найденное значение: 518,1751.

Соединение из примера 13c08 получали по аналогии с соединением из примера 4а. К смеси (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (промежуточное соединение В1, 16,5 мг, 0,051 ммоль), (S)-4-(5-фтор-4-йодпиримидин-2-ил)-2-метилморфолина (промежуточное соединение С5, 25,7 мг, 0,076 ммоль), карбоната дицеция (126 мг, 0,39 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (4,7 мг, 0,005 ммоль) и хантphos (18,7 мг, 0,032 ммоль)

в атмосфере аргона добавляли DMF (0,3 мл) и толуол (0,3 мл). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-10% MeOH в DCM). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (1,0 мл) и непосредственно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C-18; 40%-90% метанола в воде (содержащий 0,1% муравьиной кислоты)). Фракции, содержащие продукт, загружали в колонку Isolute SCX-2 (2 г) и колонку вымывали метанолом и затем промывали с помощью 20% 1,4 М метанольного аммиака, растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (20-100% EtOAc в гексане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,8 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS (способ T4): Rt 2,08 мин; масса/заряд расч. 532,1917 для  $C_{26}H_{29}ClF_2N_5O_3 [M+H]^+$ : найденное значение: 532,1917. Соединение из примера 13c12 получали по аналогии с соединением из примера 4а. К смеси (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (промежуточное соединение B1, 16,5 мг, 0,051 ммоль), 5-хлор-4-йод-N,N-диметилпиридин-2-амин (промежуточное соединение C3, 21,4 мг, 0,076 ммоль), карбоната дицезия (126 мг, 0,39 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладия(0) (4,7 мг, 0,005 ммоль) и хантphos (18,7 мг, 0,032 ммоль) в атмосфере аргона добавляли DMF (0,3 мл) и толуол (0,3 мл). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч, затем дополнительно нагревали при воздействии микроволновым излучением до 140°C в течение 20 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-10% MeOH в DCM). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (1,0 мл) и непосредственно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C-18; 40%-90% метанола в воде (содержащий 0,1% муравьиной кислоты)). Фракции, содержащие продукт, загружали в колонку Isolute SCX-2 (2 г) и колонку вымывали метанолом и затем промывали с помощью 20% 1,4 М метанольного аммиака, растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 53%, 0,0273 ммоль) в виде белого твердого вещества. LCMS (способ T4): Rt 1,90 мин; масса/заряд расч. 476,1659 для  $C_{23}H_{25}ClF_2N_5O_2 [M+H]^+$ : найденное значение: 476,1673.

Соединение из примера 13f04 получали в виде моно-соли муравьиной кислоты по аналогии с соединением из примера 4а. К смеси (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она (промежуточное соединение B1, 10 мг, 0,031 ммоль), 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-4-йодпиридина (промежуточное соединение C2, 10,7 мг, 0,031 ммоль), карбоната дицезия (41 мг, 0,125 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладия(0) (3,7 мг, 0,004 ммоль), и хантphos (4,5 мг, 0,008 ммоль) в атмосфере аргона добавляли DMF (0,3 мл) и толуол (0,3 мл). Полученную смесь нагревали до 90°C в течение 1 ч, затем загружали на силикагель и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (25 г KP-Sil, 0 - 10% MeOH в DCM) с получением 27 мг оранжевого масла. Данное вещество растворяли в метаноле, добавляли 5 капель муравьиной кислоты и смесь загружали в картридж SCX2, промывали с помощью MeOH и элюировали с помощью 2M NH<sub>3</sub> MeOH с получением 14 мг желтого масла, которое застыло на скребке. Данное вещество дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой флеш-хроматографии (Biotage SNAP Ultra C18 на 12 г, 30-100% метанола в вода, модификатор, представляющий собой 0,1% муравьиной кислоты) с получением 8 мг белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,91 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,83 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,40 (d, J=6,1 Гц, 1H), 4,54 - 4,38 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,55 - 3,44 (m, 4H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 1,97 (tt, J=13,8, 5,7 Гц, 4H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 0,83 - 0,76 (m, 1H), 0,68 - 0,57 (m, 2H), 0,38 - 0,31 (m, 1H). LCMS (способ T4) rt 2,30 мин, масса/заряд расч. 536,2079 для  $C_{26}H_{27}F_5N_5O_2 [M+H]^+$  найденное значение 536,2058.

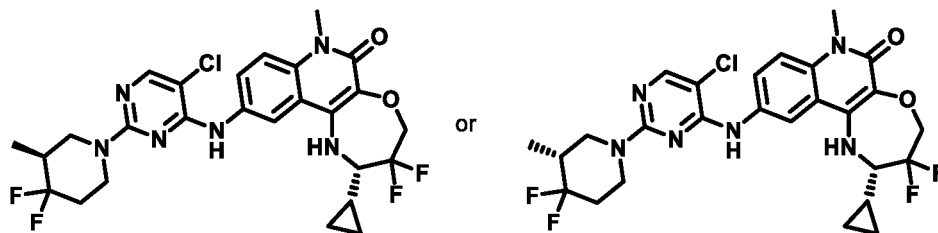
Соединение из примера 13f05 получали по аналогии с соединением из примера 13f04 из (3R,5S)-1-(5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ола (получали по аналогии с промежуточным соединением C2). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,94 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,81 (d, J=3,7 Гц, 1H), 7,62 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,31 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4,54 - 4,34 (m, 2H), 3,99 (ddt, J=12,2, 4,1, 1,7 Гц, 1H), 3,89 (ddt, J=12,7, 3,9, 1,6 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (tt, J=10,7, 4,5 Гц, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 2,45 (dd, J=12,2, 10,4 Гц, 1H), 2,27 (dd, J=12,7, 11,2 Гц, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 1,03 (q, J=11,9 Гц, 1H), 0,95 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,84 - 0,76 (m, 1H), 0,68 - 0,57 (m, 2H), 0,41 - 0,33 (m, 1H). LCMS (способ T4) rt 1,99 мин, масса/заряд расч. 530,2374 для  $C_{27}H_{30}F_3N_5O_3$ , найденное значение 530,2375.

Соединения из примеров 14а и 14b представляют собой эпимеры в 3-метилпиперидиновом центре. Каждое отдельное соединение является результатом хирального разделения промежуточного соединения на ранней стадии синтеза, но стереохимия каждого из них не была определена.

Пример 14а. (S)-10-((5-Хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он или (S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-



7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.



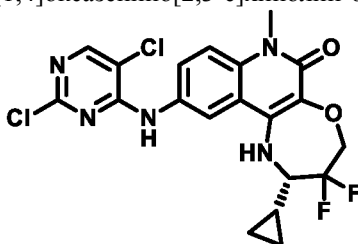
Флакон, содержащий (S)-4,5-дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин или (R)-4,5-дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин (промежуточное соединение L2a; 7 мг, 0,025 ммоль), DIPEA (30 мкл, 0,17 ммоль) и (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он (промежуточное соединение B1, 8 мг, 0,025 ммоль) в NMP (2 мл) нагревали при 140°C под воздействием микроволнового излучения в течение 5,5 ч. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка для обращенно-фазовой хроматографии Biotage Ultra C-18 на 12 г; 35-80% MeOH в H<sub>2</sub>O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением указанного в заголовке соединения (0,3 мг). LCMS (способ T4) RT=3,17 мин, масса/заряд рассч. 567,1893 для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>; найденное значение 567,1898. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,08 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,58 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,55 - 4,36 (m, 3H), 4,33 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,38-3,24 (m, 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,11 - 1,95 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 1H), 1,31 (s, 2H), 1,01 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,84 - 0,77 (m, 1H), 0,71 - 0,59 (m, 2H), 0,40 - 0,32 (m, 1H).

Следующие приведенные в таблице примеры получали способом, аналогичным тому, который применяли для получения соединения из примера 14a, начиная с промежуточного соединения, показанного в таблице.

Пример	Данные и примечания	Промежуточное соединение
<p><b>Пример 14b: (S)-10-((5-хлор-2-((R)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он или (S)-10-((5-хлор-2-((S)-4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-он</b></p>	<p>LCMS (Способ T4) RT = 3,17 минуты масса/заряд рассч. для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 567,1893; найденное значение 567,1892. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,06 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,55 - 4,36 (m, 3H), 4,30 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,33 - 3,21 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 13,5, 10,2 Гц, 1H), 2,12 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 1H), 1,46 - 1,39 (m, 1H), 1,35 - 1,30 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0,85 - 0,77 (m, 1H), 0,71 - 0,59 (m, 2H), 0,40 - 0,33 (m, 1H).</p>	<p><b>Промежуточное соединение L2b:</b> (R)-4,5-дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин или (S)-4,5-дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин</p>

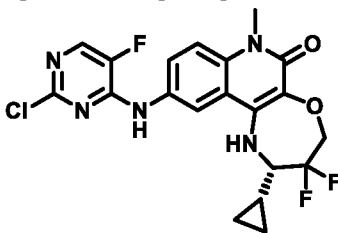
Промежуточные соединения.

Промежуточное соединение А1. (S)-2-Циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он.



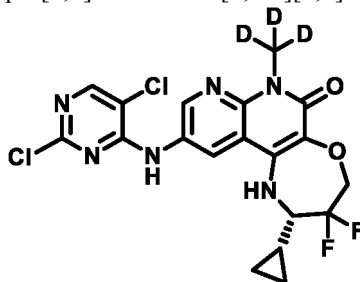
К смеси (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-она (промежуточное соединение В1; 1,7 г, 5,3 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидина (0,67 мл, 5,82 ммоль) в NMP (5 мл) в атмосфере аргона добавляли DIPEA (3,7 мл, 21 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 140°C под воздействием микроволнового излучения в течение 1 ч, затем охлаждали до rt. Реакционную смесь добавляли к воде (5 мл), и образовывался бежевый осадок. Добавляли дополнительное количество воды (10 мл) и водн. смесь перемешивали в течение 5 мин. Осадок отфильтровывали, промывали с помощью воды (100 мл) и высушивали, затем очищали с помощью колоночной флеш-хроматографией (10 г KP-Sil, 0-10% метанола в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (2,16 г, 88%) в виде бежевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,39 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,48 (dd, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,70 - 4,58 (m, 1H), 4,49 - 4,29 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,42 - 3,32 (m, 1H), 1,41 - 1,31 (m, 1H), 0,90 - 0,82 (m, 1H), 0,81 - 0,74 (m, 1H), 0,73 - 0,66 (m, 1H), 0,42 - 0,27 (m, 1H); LCMS (способ X4); RT 3,19 мин; масса/заряд 468,0801 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение А2. (S)-10-((2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он.



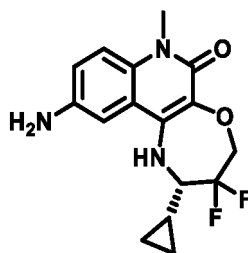
Получали способом, аналогичным тому, который применяли для получения промежуточного соединения А1, с применением 2,4-дихлор-5-фторпиримидина. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,12 (s, 1H), 8,32 (d, J=3,3 Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,12 (d, J=3,2 Гц, 1H), 4,53 - 4,43 (m, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,32 - 3,22 (m, 1H), 1,38 - 1,25 (m, 1H), 0,75 - 0,67 (m, 1H), 0,58 - 0,48 (m, 2H), 0,38 - 0,32 (m, 1H); LCMS (способ X2); RT 1,52 мин; масса/заряд 452,1098 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение А3. (S)-2-Циклопропил-10-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-(метил-d<sub>3</sub>)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7Н)-он.



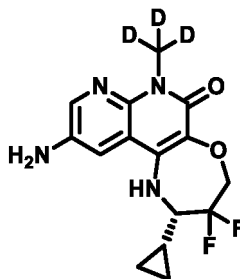
Получали способом, аналогичным тому, который применяли для получения промежуточного соединения А1, с применением (S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-(метил-d<sub>3</sub>)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7Н)-она (промежуточное соединение В2). LCMS (способ T2); RT 1,54 мин; масса/заряд 472,09 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение В1. (S)-10-Амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-он.



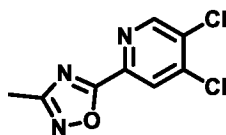
Три реакции устанавливали в параллель следующим образом: к (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7Н)-ону (промежуточное соединение E1; 2,5 г, 7,1 ммоль) и 10 вес. % Pd/C (100 мг) в атмосфере аргона добавляли этанол (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере водорода в течение 90 мин затем оставляли охлаждаться до гт. Три реакционные смеси объединяли и фильтровали через подушку из целита, с промыванием с помощью EtOH (200 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (6,78 г, 99%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. LCMS (способ X4); RT 1,93 мин; масса/заряд 322,14 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение B2. (S)-10-Амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-(метил-d<sub>3</sub>)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7Н)-он.



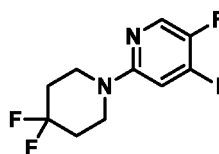
Запечатанный флакон, содержащий (S)-10-хлор-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-(метил-d<sub>3</sub>)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7Н)-он (промежуточное соединение E2, 20,3 мг, 0,059 ммоль), трет-бутоксид натрия (8,8 мг, 0,092 ммоль), дифенилметанимин (16 мг, 0,088 ммоль), ацетат палладия(II) (1,3 мг, 0,006 ммоль) и Josiphos (3,2 мг, 0,006 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (0,24 мл) в атмосфере Ar нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до гт и добавляли 3М HCl (0,5 мл). Смесь перемешивали при гт в течение 2 ч, затем фильтровали через подушку из целита в колонке SCX-2 (2 г), который элюировали водой (10 мл), MeOH (20 мл) и 2 Н метанольным аммиаком (20 мл). Базовую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-10-амино-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-(тридейтериометил)-2,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6-она (18,5 мг) в виде темно-желтого твердого вещества. LCMS (способ T2); RT 1,20 мин; масса/заряд 326,1471 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение C1. 5-(4,5-Дихлорпиридин-2-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол.



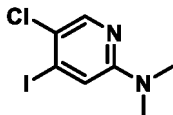
К 4,5-дихлорпиколиновой кислоте (80 мг, 0,42 ммоль) в THF (2,7 мл) в атмосфере Ar добавляли ТЗР (50 вес.% в EtOAc, 0,34 г, 0,54 ммоль), DIPEA (0,15 мл, 0,86 ммоль) и ацетамидоксим (31 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь запечатывали и перемешивали при гт в течение 3 ч, затем нагревали при 80°C в нагревательном блоке в течение 15 ч. Добавляли воду (5 мл) и водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Органические экстракты объединяли, промывали с помощью насыщенного водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), солевого раствора (10 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 45%) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 2,52 (s, 3H); LCMS (2 мин); RT 1,32 мин; масса/заряд 229,9880 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение C2. 2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-5-фтор-4-йодпиридин.



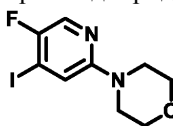
4,4-Дифторпиперидина гидрохлорид (63 мг, 0,40 ммоль), 2,5-дифтор-4-йод-пиридин (80 мг, 0,33 ммоль) и карбонат калия (153 мг, 1,11 ммоль) объединяли в MeCN (1,0 мл) и нагревали до 170 °С в течение 12 ч. при воздействии микроволновым излучением. Полученную смесь загружали на силикагель и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (25 г KP-Sil, 0-5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг) в виде прозрачного масла. LCMS (способ X2) rt 1,51 мин; масса/заряд 342,9942 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение С3. 5-Хлор-4-йод-N,N-диметилпиридин-2-амин.



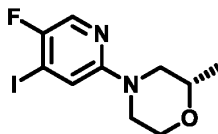
Смесь диметиламина гидрохлорида (21 мг, 0,26 ммоль), 5-хлор-2-фтор-4-йодпиридина (60 мг, 0,23 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (80 мкл, 0,47 ммоль) в NMP (0,5 мл) нагревали до 140°C в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (56 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,07 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,05 (s, 6H).

Промежуточное соединение С4. 4-(5-Фтор-4-йодпиридин-2-ил)морфолин.



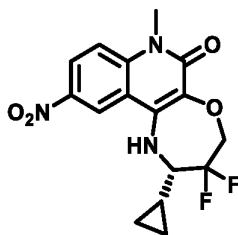
Смесь морфолина (18 мкл, 0,21 ммоль), 5-хлор-2-фтор-4-йодпиридина (50 мг, 0,19 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (67 мкл, 0,38 ммоль) в MeCN (0,5 мл) нагревали до 80°C в течение 18 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (29 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,12 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,84 - 3,79 (m, 4H), 3,50 - 3,45 (m, 4H).

Промежуточное соединение С5. (S)-4-(5-Фтор-4-йодпиридин-2-ил)-2-метилморфолин.



Смесь (S)-2-метилморфолина гидрохлорида (29 мг, 0,21 ммоль), 5-хлор-2-фтор-4-йодпиридина (50 мг, 0,19 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (67 мкл, 0,38 ммоль) в MeCN (0,5 мл) нагревали до 80°C в течение 18 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (27 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,11 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,00 (tdd, J=12,6, 3,1, 1,5 Гц, 2H), 3,90 (ddt, J=12,7, 3,1, 1,6 Гц, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,60 (dd, J=12,7, 10,4 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Промежуточное соединение E1. (S)-2-Циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино-[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.



Стадия 1. (S)-4-((1-Циклопропил-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-он.

Флакон, высушенный в микроволновой печи (объем 10-20 мл), заполняли (S)-3-амино-3-циклопропил-2,2-дифторпропан-1-ола гидрохлоридом (3 г, 13,3 ммоль) и этил-4-хлор-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилатом (промежуточное соединение F1; 3 г, 9,7 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ag и закрывали крышкой. Безводный ацетонитрил (15 мл) дополнительно добавляли DIPEA (4,2 мл). Реакционную смесь нагревали при 160°C под микроволновым излучением в течение 15 ч. Таким же способом получали еще четыре партии. Партии объединяли, добавляли 2M гидроксид натрия (150 мл) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до rt. Добавляли воду (80 мл) и реакционную смесь подкисляли до pH 5-6 с помощью 3M HCl. Полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью H<sub>2</sub>O (500 мл) и высушивали с получением

указанного в заголовке соединения (15,83 г, 93%) в виде бежевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,31 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,40 (dd,  $J=9,4$ , 2,5 Гц, 1H), 7,62 (d,  $J=9,4$  Гц, 1H), 7,47 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,60 (t,  $J=6,1$  Гц, 1H), 3,90-3,71 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 1H) перекрывали с помощью 3,55 (s, 3H), 1,38-1,29 (m, 1H), 0,71-0,64 (m, 1H), 0,63-0,56 (m, 1H), 0,53-0,46 (m, 1H), 0,27-0,21 (m, 1H); LCMS (способ X2) RT 1,17 мин; масса/заряд 354,1264  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

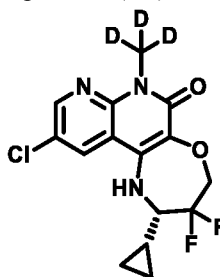
Стадия 2. (S)-3-Бром-4-((1-циклопропил-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-он.

Трифторуксусную кислоту (8,83 мл) добавляли к перемешиваемой смеси (S)-4-((1-циклопропил-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-6-нитрохинолин-2(1H)-она (из стадии 1; 8,15 г, 23 ммоль) и свежего перекристаллизованного N-бромсукцинимид (4,1 г, 23 ммоль) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) и промывали с помощью насыщенного водн.  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 100$  мл). Водные продукты вымывания дополнительно экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл). Органические экстракты объединяли, промывали с помощью солевого раствора (100 мл), высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Вторую партию получали аналогичным способом, исходя из 7,69 г хинолина из стадии 1. Партии продуктов объединяли с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (18,6 г, 96%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,95 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,43 (dd,  $J=9,4$ , 2,5 Гц, 1H), 7,75 (d,  $J=9,4$  Гц, 1H), 5,85 (d,  $J=11,1$  Гц, 1H), 5,63 (t,  $J=5,8$  Гц, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,88 - 3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,29 - 1,21 (m, 1H), 0,68 - 0,62 (m, 1H), 0,62 - 0,51 (m, 2H), 0,50-0,44 (m, 1H); LCMS (способ T2) RT 1,45 мин; масса/заряд 432,0373  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3. (S)-2-Циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-10-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино-[2,3-с]хинолин-6(7H)-он.

Лития трет-бутоксид (1M в THF; 35 мл) добавляли к перемешиваемой суспензии (S)-3-бром-4-((1-циклопропил-2,2-дифтор-3-гидроксипропил)амино)-1-метил-6-нитро-хинолин-2(1H)-она (из стадии 2; 9,48 г, 22 ммоль) в THF (220 мл) в атмосфере Ar. Устанавливали конденсатор с обратным холодильником и баллон, заполненный Ar, и реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т. Добавляли воду (100 мл) и водную смесь экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 100$  мл). Органические экстракты объединяли, промывали с помощью солевого раствора ( $2 \times 100$  мл), высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении. Вторую партию получали с помощью того же способа с применением дополнительных 9,17 г соединения из стадии 2. Партии объединяли с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (15,4 г, 100%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,12 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 8,35 (dd,  $J=9,3$ , 2,5 Гц, 1H), 7,66 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,01 (br d,  $J=5,0$  Гц, 1H), 4,54-4,37 (m, 2H), 3,62 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3,29-3,22 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 1H), 0,76-0,69 (m, 1H), 0,58-0,49 (m, 2H), 0,37-0,30 (m, 1H); LCMS (способ X2) RT 1,34 мин; масса/заряд 352,1105  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Обнаруженный продукт является ~88% ее согласно хиральной SFC [YMC Chiral ART Amylose-C, (4,6 мм $\times$ 250 мм, 5 мкм); 30:70 метанол: $\text{CO}_2$  (изократический, 0,2% об./об. модификатор аммиака); скорость потока 4 мл/мин;  $40^\circ\text{C}$ ; обнаружение при 210-400 нм; введение 1 мкл]. Rt необходимого (S) энантиомера 2,06 мин; (R) энантиомера 1,75 мин. Таким образом, 10 г материала растворяли в DCM:метанол (1:1 об./об., концентрация 15 мг/мл) и очищали с помощью хирального SFC [Chiralpak SA (21,2 мм $\times$ 250 мм, 5 мкм); 30:70 метанол: $\text{CO}_2$  (изократический, модификатор, представляющий собой 0,2% об./об. аммиака); скорость потока 21 мл/мин; температура окружающей среды; обнаружение при 229 нм; 2,5 мл на инъекцию]. Объединенные фракции необходимого (S)-энантиомера затем выпаривали, до примерного высыхания с применением роторного испарителя, переносили в конечные флаконы с DCM, который удаляли при потоке сжатого воздуха  $35^\circ\text{C}$  прежде чем поместить в вакуумную печь при  $35^\circ\text{C}$  и 5 мбар до получения постоянного веса с получением бежевого твердого вещества (7,51 г). Хиральную SFC [Amylose-C, как указано выше] rt 2,09 мин; побочных изомеров не наблюдалось.

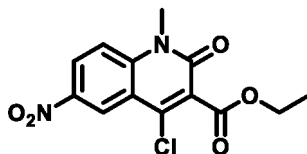
Промежуточное соединение E2. (S)-10-Хлор-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-(метил- $\text{d}_3$ )-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7H)-он.



Получали с помощью трехстадийного способа, аналогичного тому, который применяли для получения промежуточного соединения E1, начиная с этил-4,6-дихлор-1-(метил- $\text{d}_3$ )-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (промежуточное соединение F2). Анализ/очистку с помощью хиральной

SFC не проводят.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,76 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,60 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6,60 - 6,50 (m, 1H), 4,56-4,35 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 1,31 - 1,24 (m, 1H), 0,76 -0,69 (m, 1H), 0,60-0,48 (m, 2H), 0,37-0,31 (m, 1H); LCMS (способ T2); RT 1,49 мин; масса/заряд 345,1034  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение F1. Этил-4-хлор-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат.



Стадия 1. 1-Метил-6-нитро-2Н-бензо[*d*][1,3]оксазин-2,4(1H)-дион.

В раствор 5-нитроизатоевого ангидрида (25,1 г, 120,6 ммоль) в DMF (241 мл) при к. т. добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле; 7,24 г, 180,9 ммоль). Обеспечивали перемешивание раствора в течение 15 мин с нагреванием до к. т. Добавляли йодметан (18,8 мл, 301,5 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали на лед, полученный осадок фильтровали и промывали водой (5 л). Твердое вещество собирали и высушивали под вакуумом в течение ночи с получением 1-метил-6-нитро-2Н-бензо[*d*][1,3]оксазин-2,4(1H)-диона (19,7 г, 73%) в виде оранжевого порошка. LCMS (способ T2) RT 1,35 мин, масса/заряд 211,069  $[\text{M}+\text{MeOH}-\text{CO}_2]^+$ .

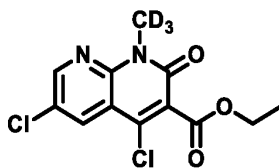
Стадия 2. Этил-4-гидрокси-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат.

В раствор 1-метил-6-нитро-2Н-бензо[*d*][1,3]оксазин-2,4(1H)-диона (со стадии 1; 19,6 г, 88,2 ммоль) в DMF (177 мл) добавляли диэтилмалонат (40,4 мл, 264,7 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (7,06 г, 176,46 ммоль) 4 порциями за 30 мин. Обеспечивали нагревание раствора до к. т. и его перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. В реакционную смесь осторожно добавляли воду с последующим добавлением 10% водн. HCl, пока pH смеси не будет составлять ~pH5. Полученный осадок фильтровали через воронку Шотта и промывали водой (5 л). Полученное твердое вещество переносили в круглодонную колбу и высушивали под вакуумом с получением этил-4-гидрокси-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (24,2 г, 94%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS (способ T2) RT 1,45 мин; масса/заряд 293,074  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3. Этил-4-хлор-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат.

Добавляли оксихлорид фосфора (250 мл, 2700 ммоль) в колбу, содержащую этил-4-гидрокси-1-метил-6-нитро-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат (24,1 г, 82,5 ммоль). Колбу закупоривали пробкой Suba-Seal и подсоединяли к баллону с аргоном, затем нагревали до 80°C при перемешивании в течение 2,5 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-sil на 340 г; от 0% до 10% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) получали указанное в заголовке соединение (14,5 г, 57%) в виде темно-оранжевого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,95 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,50 (dd,  $J=9,3, 2,5$  Гц, 1H), 7,53 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,48 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,42 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H); LCMS (способ T2) RT 1,42 мин; масса/заряд 311,043  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение F2. Этил 4,6-дихлор-1-(метил- $d_3$ )-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат.



Стадия 1. Метил 5-хлор-2-((метил- $d_3$ )амино)никотинат.

Флакон для обработки микроволновым излучением (объем 10-20 мл) загружали метил-5-хлор-2-фторникотинатом (261 мг, 1,38 ммоль) и метан- $d_3$ -амин-гидрохлоридом (192 мг, 2,73 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ar, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ar. THF (4 мл) добавляли с последующим добавлением DIPEA (0,71 мл, 4,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 22 ч затем концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2x15 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью флэш-хроматографии (10 г KP-sil; с 0% до 30% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (239 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. LCMS (способ T2) RT 1,43 мин, масса/заряд 204,06  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2. Этил-6-хлор-4-гидрокси-1-(метил- $d_3$ )-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат.

Флакон для обработки микроволновым излучением (объем 2,0-5,0 мл) загружали метил-5-хлор-2-((метил- $d_3$ )амино)никотинат (из стадии 1; 239 мг, 1,17 ммоль). Реакционный флакон продували с помо-

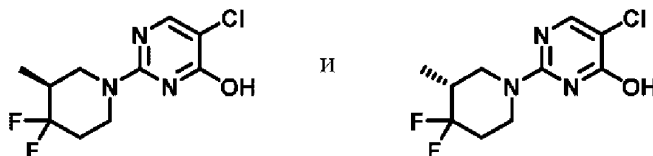
щью Ag, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ag. DCM (4,5 мл) добавляли с последующим добавлением триэтиламина (0,98 мл, 7,0 ммоль) и этил-3-хлор-3-оксопропаноата (0,6 мл, 4,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в нагревательном блоке в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество этил-3-хлор-3-оксопропаноата (0,6 мл, 4,7 ммоль) и триэтиламина (0,98 мл, 7,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение дополнительных 6 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Добавляли воду (20 мл) с последующим добавлением 10% водн. раствора HCl (10 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo*. Проводили очистку с помощью флеш-хроматографии (10 г KP-sil; с 0% до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (335 мг, 100%) в виде оранжевого твердого вещества. LCMS (способ T2) RT 1,55 мин; масса/заряд 286,066 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. Этил 4,6-дихлор-1-(метил-d<sub>3</sub>)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат.

Оксихлорид фосфора (3,5 мл, 37,4 ммоль) добавляли в колбу, содержащую этил-6-хлор-4-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (из стадии 2; 335 мг, 1,2 ммоль). Колбу закупоривали пробкой Suba-Seal и подсоединяли к баллону с аргоном, затем нагревали до 80°C с перемешиванием в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакционную смесь растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали водой (2×10 мл) и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Промывные воды объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo*. Проводили очистку с помощью флеш-хроматографии (10 г KP-sil; 0-60% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 15%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,87 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,46 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,38 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,31 (t, J=7,1 Гц, 3H); LCMS (способ T2) RT 1,51 мин; масса/заряд 304,0287 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение L1a и промежуточное соединение L1b представляют собой пару энантиомеров, где один представляет собой (R)-, а другой представляет собой (S)-метилпиперидин. Не было определено который является (R)- и который является (S)-энантиомером. Соединения разделяли с помощью препаративной хиральной SFC во время стадии 3 с применением способа, описанного ниже.

Промежуточное соединение L1a и промежуточное соединение L1b. (S)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол и (R)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол.



Стадия 1. 2,5-Дихлорпиримидин-4-ол.

Добавляли 2 М гидроксид натрия (6 мл, 12 ммоль) в перемешиваемый раствор 2,4,5-трихлорпиримидина (1,29 г, 7,0 ммоль) в THF (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и водную смесь нейтрализовали с помощью 3 М HCl. Водную смесь экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O (2×10 мл) с последующим добавлением EtOAc (2×10 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo* с получением 2,5-дихлорпиримидин-4-ола (923 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (s, 1H); LCMS (способ T2) RT 0,19 мин; масса/заряд 164,9602 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. гас-5-Хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол.

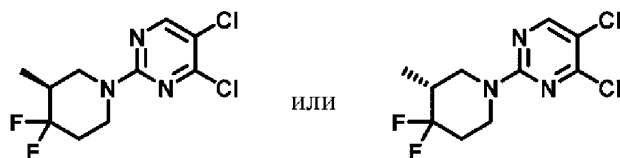
Во флакон для микроволновой обработки (объем 10-20 мл) загружали 2,5-дихлорпиримидин-4-ол (со стадии 1; 502 мг, 3,0 ммоль) и гидроклорид гас-4,4-дифтор-3-метилпиперидина (522 мг, 3,0 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью Ag, закрывали крышкой и затем дополнительно продували с помощью Ag. Добавляли этанол (5 мл) с последующим добавлением DIPEA (1,4 мл, 8,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в нагревательном блоке в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DMSO (1 мл) и непосредственно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка Biotage C-18 с обращенной фазой на 12 г; от 25 до 80% MeOH в H<sub>2</sub>O (содержащей 0,1% муравьиной кислоты)) с получением гас-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ола (264 мг, 33%) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,18 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,08 (dd, J=13,8, 10,9 Гц, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H); LCMS (способ T2) RT 1,21 мин; масса/заряд 264,0675 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. (S)-5-Хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол и (R)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол.

рац-5-Хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол (250 мг) растворяли до 25 мг/мл в MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4:1) (1% об./об. NH<sub>3</sub>) и затем очищали с помощью SFC (Amy-C (20 мм×250 мм, 5 мкм), 10:90 MeOH:CO<sub>2</sub> (0,2% об./об. NH<sub>3</sub>); скорость потока 50 мл/мин<sup>-1</sup>). Энантиомер, который элюировался раньше, идентифицировали как промежуточное соединение L1a, и энантиомер, который элюировался позже, идентифицировали как промежуточное соединение L1b. Объединенные фракции на основе промежуточного соединения L1a концентрировали *in vacuo*, после чего хранили в вакуумной печи при 35°C и 5 мбар с получением промежуточного соединения L1a (85 мг) в виде белого твердого вещества. Объединенные фракции на основе промежуточного соединения L1b концентрировали *in vacuo* и повторно очищали и выделяли, как указано выше, с получением промежуточного соединения L1b (68 мг) в виде белого твердого вещества.

Анализ хиральной чистоты проводили с помощью SFC (Amy-C (4,6 мм×250 мм, 5 мкм), соотношение MeOH:CO<sub>2</sub> (0,2% об./об. NH<sub>3</sub>) 10:90; расход 4 мл·мин<sup>-1</sup>). Промежуточное соединение L1a: ee=99,2%; RT 3,58 мин. Промежуточное соединение L1b: ee=99,0%; RT 3,83 мин.

Промежуточное соединение L2a. (S)-4,5-Дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин или (R)-4,5-дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин.

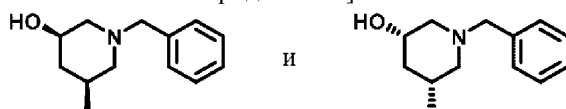


Во флакон, содержащий (S)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол или (R)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол (промежуточное соединение L1a; 43 мг, 0,16 ммоль), добавляли POCl<sub>3</sub> (0,6 мл, 6,4 ммоль) и флакон закупоривали и нагревали до 90°C в течение 3 ч. Избыток POCl<sub>3</sub> удаляли *in vacuo* и остаток разделяли между водой и EtOAc. Слои разделяли и органический слой высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo* с получением соединения, указанного в заголовке (41 мг, 89%) в виде бесцветного масла, которое применяли без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,09 (d, J=6,8 Гц, 3H); LCMS (способ T2); RT 1,71 мин; масса/заряд 282 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения L2a, начиная с арилсульфида, показанного в таблице.

Промежуточное соединение	Данные и примечания	Пиримидин-4-ол
<p><b>Промежуточное соединение L2b:</b> (R)-4,5-дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин или (S)-4,5-дихлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин</p>	<p>LCMS (Способ T2); RT 1,71 минуты; масса/заряд 282 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p><b>Промежуточное соединение L1b:</b> (R)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол или (S)-5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ол</p>

Промежуточное соединение M1a: (3R,5S)-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ол [и промежуточное соединение M1b: (3R,5S)-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ол].

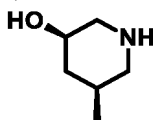


Коммерчески доступный рас-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ол·HCl (10 г) растворяли до 66 мг/мл в 2:1 MeOH:DCM и затем очищали с помощью SFC (Phenomenex Lux Amylose-1 (30 мм×250 мм, 5 мкм), 10:90 MeOH:CO<sub>2</sub> (0,2% об./об. DEA; скорость потока 50 мл/мин<sup>-1</sup>; 40°C; 1,7 мл на инъекцию). Ранний элюированный энантиомер, который был определен как промежуточное соединение M1a и поздний элюированный энантиомер, который был определен как промежуточное соединение M1b. Объединенные



фракции промежуточного соединения M1a выпаривали до сухого состояния с применением роторного испарителя, заново растворенного в DCM, осажденные гептаном, и растворители удалили с применением роторного испарителя, перед хранением в вакуумной печи при 35°C и 5 мбар до получения постоянного веса. С помощью данной процедуры получали промежуточное соединение M1a (3,61 г) в виде белого твердого вещества. Объединенные фракции промежуточного соединения M1b выпаривали до сухого состояния с применением роторного испарителя, повторно растворяли в DCM, промывали с помощью воды, высушивали над сульфатом магния, осаждали с помощью гептана и растворители удаляли с применением роторного испарителя, перед хранением в вакуумной печи при 35°C и 5 мбар до получения постоянного веса. С помощью данной процедуры получали промежуточное соединение M1b (3,26 г) в виде белого твердого вещества. С помощью рентгеновского анализа малых молекул промежуточного соединения M1b, перекристаллизованного из эфира/DCM определяли данный изомер как (3S,5R)-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ол. Таким образом, промежуточное соединение M1a определяли как изомер (3R,5S)-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ола. Анализ хиральный чистоты проводили с применением SFC [YMC Chiral ART Amylose-C, (4,6 мм×250 мм, 5 мкм), 10:90 MeOH:CO<sub>2</sub> (0,2% об./об. DEA); скорость потока 4 мл/мин<sup>-1</sup>). Промежуточное соединение M1a: rt 2,19 мин, другой изомер не определен. Промежуточное соединение M1b: rt 3,00 мин, ee=99%.

Промежуточное соединение M2a. (3R,5S)-5-Метилпиперидин-3-ол.



К раствору (3R,5S)-1-бензил-5-метилпиперидин-3-ола (промежуточное соединение M1a, 1,5 г, 0,73 ммоль) в этаноле (120 мл) в атмосфере аргона добавляли Pd/C (10 вес. %; 778 мг). Колбу опорожняли и заново дважды заполняли водородом перед перемешиванием при комнатной температуре в водородном баллоне в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит (элюент метанол) и фильтрат концентрировали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (814 мг, 97%) в виде белого твердого вещества которое использовали без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,22 (dd, J=11,8, 10,5 Гц, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 0,96 (td, J=12,1, 11,0 Гц, 1H), 0,91 (d, J=6,7 Гц, 3H); LCMS (способ T4) RT 0,14 мин; масса/заряд 116,1216 [M+H]<sup>+</sup>.

Биологические анализы.

Анализ на HTRF.

Анализ проводили в 384-луночном черном планшете Proxiplate (Perkin Elmer), содержащем 1 нМ Trx-6xHis-BCL6 (собственного производства, человеческий BCL6 BTV домен, покрывающий аминокислотную последовательность 5-129), 300 нМ пептида BCOR-AF633 (RSEIISTAPSSWVVPGP-Cys-AlexaFluor 633-амид, Cambridge Research Biochemical) и 0,5 нМ криптата к 6xHis-Terbium (CisBio Bioassays, Франция), в анализирующем буфере (25 mM Hepes, pH8, 100 mM NaCl, 0,05% Tween20, 0,5 mM TCEP, 0,05% сывороточного альбумина крупного рогатого скота). Тестовые соединения в DMSO или DMSO отдельно добавляли в лунки с применением акустического дозатора ECHO550 (Labcyte Inc) с получением соответствующей тестовой концентрации в 0,7% об./об. конечном растворе DMSO. После 2 ч инкубации при комнатной температуре планшет считывали на Pherastar FSX (BMG Labtech) планшетном анализаторе, оснащенный 337 нм фильтром лазерного возбуждения, первый эмиссионный фильтр на 620 нм и второй эмиссионный фильтр на 665 нм. % ингибирования при каждой концентрации рассчитывали путем нормализации FRET-соотношения с соответствующим контролем с высоким значением (DMSO со всеми реагентами) и контролем с низким значением (DMSO без BCL6). IC<sub>50</sub> соединения определяли с применением программного обеспечения GraphPad Prism 6.0 или Dotmatics (Bishops Stortford, Великобритания) путем аппроксимации нормализованных данных с помощью четырехпараметрического логистического уравнения аппроксимации сигмоидальной кривой.

Результаты данного анализа показаны выше в табл. 1.

Анализ разрушения на основе Mesoscale Discovery (MSD).

Анализ на основе MSD разрабатывали для отбора соединений для определения деградации эндогенного BCL6 в клетках OCI-Ly1. Кратко, тестируемые соединения в DMSO или только DMSO до общего количества 1332,5 нл/лунку распределяли в 96-луночный Nunc™ Edge 2 планшет (ThermoFisher Scientific, 267544) с применением Echo® 550 акустического дозатора (Labcyte Inc) с получением подходящей тестовой концентрацией в 0,67% об./об. конечного DMSO. OCI-Ly1 высевали в среду Iscove's Modified Dulbecco's Medium (IMDM, ThermoFisher Scientific, 12440053) с дополнением 10% термически инактивированной зародышевой сыворотки крупного рогатого скота (Sera Plus, PAN Biotech, P30-3702), добавляли к соединению в лунках (DMSO с плотностью 2,5×10<sup>5</sup> клеток/мл в 200 мкл среды). После 2 ч инкубации при 37°C + в 5% CO<sub>2</sub> планшет центрифугировали при 300×g в течение 5 мин. Используя устройство для промывки планшетов BioTek 405TS для всех стадий отмывки и аспирации, среды удаляли и клетки промывали с помощью PBS, центрифугировали с предыдущими условиями и PBS удаляли. Клет-

ки лизировали в 50 мкл охлажденном лизирующем буфере при pH 7,4, содержащем 50 mM трис-HCl, 150 mM NaCl, 1% Triton X-100 (об./об.), 1 mM PMSF, 1 mM активированный ванадата натрия, 1 mM ЭДТА, ингибиторы фосфатаз 2 и 3 (разбавление 1:50) и смесь ингибиторов протеаз (разбавление 1:100). Планшет непродолжительно встряхивали и инкубировали на льду в течение 5-10 мин перед тем как заморозить в течение ночи при -20°C или продолжить анализ. 96-луночный MSD планшет, связывающий стандарт (MSD, L15XA-3), который покрывали в течение ночи 1 мкг/мл антителом козы к человеческому BCL6 в PBS (R&D Systems, AF5046), блокировали в 3% BSA в TBS + 0,1% Tween-20 в течение 1 ч со встряхиванием. Лунки полностью опорожняли перед перенесением по 40 мкл/лунку лизата из клеточной пластины. MSD-планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч со встряхиванием затем промывали три раза с помощью TBS + 0,1% Tween-20. Антитела получали в TBS + 0,1% Tween-20 + 1% BSA. Антитело кролика к человеческому BCL6 (Cell Signalling Technology, 14895S) добавляли при разбавлении 1:100 по 25 мкл/лунку. Планшет инкубировали и промывали, как было показано ранее. Определение антитела к антителу кролика MSD Sulfo-tag (MSD, R32AB-1) добавляли при разбавлении 1:1000 по 25 мкл/лунку. Планшет инкубировали и промывали, как было показано ранее, добавляли буфер считывания MSD Gold (MSD R92TG) при разбавлении 1:1 водой по 150 мкл/лунку. Планшет считывали в течение 10 мин на приборе MSD Quickplex. % Ингибирования на каждой концентрации рассчитывали с помощью нормализации электролюминесцентного сигнала до подходящих высокого (DMSO) и низкого ((5-((5-хлор-2-((3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он) при 2 мкМ) контролей. Значения DC<sub>50</sub> (концентрация соединения при которой 50% эндогенного белка BCL6 деградирует) определяли с применением GraphPad Prism 6.0 или программного обеспечения Dotmatics (Bishops Stortford, Великобритания) с помощью подстановки нормализованных данных в сигмоидальное логистическое уравнение соответствия из четырех параметров.

Результаты, полученные с применением данного анализа, показаны в табл. 2 выше.

Иммунологические эксперименты по проточной цитометрии мышинных спленоцитов.

Самцов мышей C57BL/6 иммунизировали подкожно в оба бока с CFA (100 мкл 4 мг/мл CFA). На 8 день животных умерщвляли, собирали селезенки и перерабатывали в суспензии отдельных клеток.

Спленоциты ресуспендировали в полной среде (RPMI 1640 + 10% фетальной телячьей сыворотки, с добавлением 4 mM L-глутамин, 100 ед./мл-100 мкг/мл пенициллина/стрептомицина и 50 мкМ В-меркаптоэтанол (Gibco)). Клетки активировали в течение 48 ч с помощью 2мкг/мл αCD40 (ThermoFisher) + 0,002 мкг/мл IL-4 (Bio-technie) при 37°C в увлажненном инкубаторе CO<sub>2</sub>. Пример 4b добавляли в то же время для активации в 8-точечном дозированном титровании. Следующий культуральный период, клетки собирали, промывали с помощью PBS (Gibco) и выбранные лунки считали с помощью LUNA™ Counter (Logos Biosystems).

Выбранные клетки промывали в PBS (Gibco) и окрашивали красителем Invitrogen™ eBioscience™ Fixable Viability Dye eFluor 780 (Fisher scientific), затем блокировали FcR (Miltenyi Biotec) и окрашивали с поверхностными рецепторами антител (см. таблицу 3 ниже). Затем клетки промывали в буфере проточной цитометрии (PBS с добавлением 1% BSA и 0,05% азида) и добавляли вторичный стрептавидин. Затем клетки промывали, фиксировали и пермеабелизировали в буфере окраски факторов транскрипции (Fisher scientific); в соответствии с инструкцией изготовителя. Затем к образцам добавляли внутриклеточные антитела. Затем конечный продукт промывали, клетки фиксировали в 1% PFA и приобретали на BD LSR Fortessa™ (BD Bioscience). Все анализы проводили с применением программного обеспечения FlowJo v10.

Таблица 3

Окраска антител рецепторов поверхности

Антитело	Флуорофор	Клон	Поставщик
CD19	BV785	1D3	BD
CD4	BUV395	GK1.5	BD
Bcl6	PEdazzle	K112-91	BD
Blimp-1	AF647	5 e 7	BD
CD20	Percpcy5.5	SA275A11	Biolegend
CD95	BV605	SA367H8	Biolegend
GL7	Биотин	GL7	Biolegend

С целью тестирования гипотезы, что разрушение или ингибирование Bcl6 может быть способно модулировать первичные клетки иммунной системы, которое приводит к понижению их потенциальной возможности генерировать аутоантитела, проводили вышеописанный эксперимент. Мышей иммунизировали с целью простимулировать В-клетки терминального центра (GC). Затем селезенки культивировали в присутствии или в отсутствии ингибитора Bcl6 (пример 4b) в течение 48 ч и отличные от GC В-

клетки или GC В-клетки идентифицировали с помощью проточной цитометрии (фиг. 1).

Как ожидалось добавление Vcl6 ингибитора не приводило к снижению экспрессии VCL6 в отличных от GC В-клетках (фиг. 2), при этом это привело к повышению экспрессии Blimp в GC В-клетках (фиг. 3). Blimp вовлечен в снижение метаболизма В-клеток и образование GC В-клеток. Он блокирует переключение класса антител и презентацию антигена В-лимфоцитами.

Добавление ингибитора Vcl6 к культуре клеток селезенки уменьшало число GC В-клеток, как было определено экспрессией маркеров клеточных линий GL7 и CD95 (фиг. 4).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из
  - (S)-10-((5-хлор-2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((5-хлор-2-(4-циклопропил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3,4-диметил-5-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((5-хлор-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((2-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - N-((3S,5R)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]-оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
  - N-((3R,5S)-1-(5-хлор-4-(((S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-6-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидро-[1,4]-оксазепино[2,3-с]хинолин-10-ил)амино)пиримидин-2-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)ацетамида;
  - (S)-10-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-(диметиламино)-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((5-хлор-2-((S)-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((5-хлор-2-((R)-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((5-хлор-2-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((5-хлор-2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-d<sub>3</sub>-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с][1,8]нафтиридин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((5-хлор-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((3-хлор-2-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-2-циклопропил-10-((2,3-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((2-хлор-3-фторпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((3-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-фтор-2-((1R,5S,7R)-7-гидрокси-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиримидин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (S)-10-((5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (2S)-10-((2-(3-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-циклопропил-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;
  - (2S)-10-((2-(8-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-цикло-































метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;

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

(S)-2-циклопропил-10-((2-(диметиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;

(S)-2-циклопропил-10-((2-(диметиламино)-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-хлор-2-морфолинопиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;

(S)-2-циклопропил-3,3-дифтор-10-((5-хлор-2-((S)-метилморфолино)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она;

(S)-2-циклопропил-10-((2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-фторпиридин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она и

(S)-2-циклопропил-10-((5-фтор-2-((3R,5S)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-7-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]оксазепино[2,3-с]хинолин-6(7H)-она.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

4. Применение соединения по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.3 в терапии.

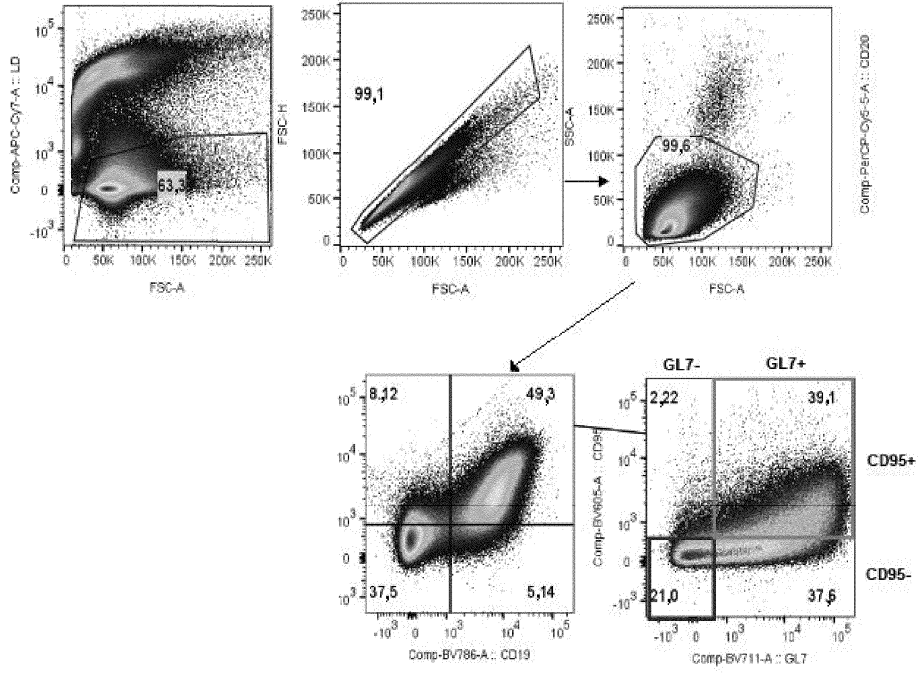
5. Применение соединения по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.3 в лечении заболевания или состояния, в которые вовлечена активность BCL6 (белок В-клеточной лимфомы 6), выбранных из группы, состоящей из рака, ВИЧ, сепсиса, реакции "трансплантат против хозяина", неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита или аутоиммунных заболеваний.

6. Применение соединения по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.3 в лечении рака, в который вовлечена активность BCL6, в комбинации с дополнительным терапевтическим средством, выбранным из ингибитора семейства BCL-2, ингибитора ВТК, ингибитора TNF, ингибитора EZH2, ингибитора HDAC, ингибитора киназы ATR, ингибитора киназы АТМ, ингибитора тирозинкиназы EGFR и кортикостероида.

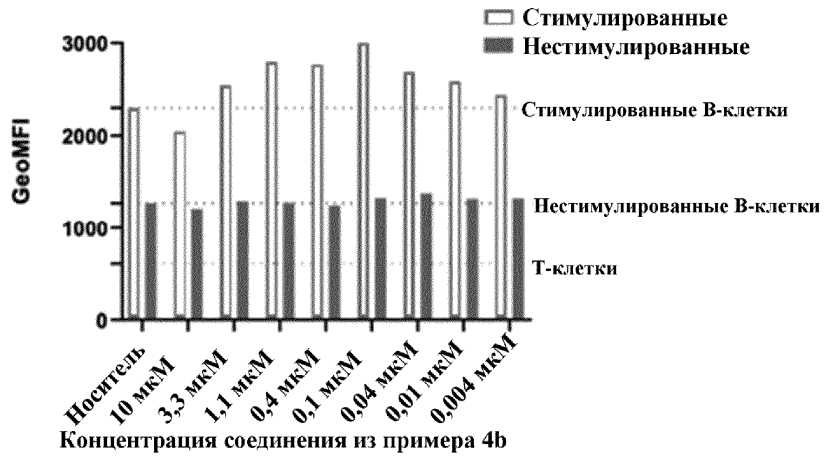
7. Применение по любому из пп.5, 6, где указанный рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта (BL), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL), острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML), множественную миелому, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или виды плоскоклеточной карциномы (SCC) головы и шеи, пищевода, легкого или яичника.

8. Способ лечения рака, в который вовлечена активность BCL6, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.3.

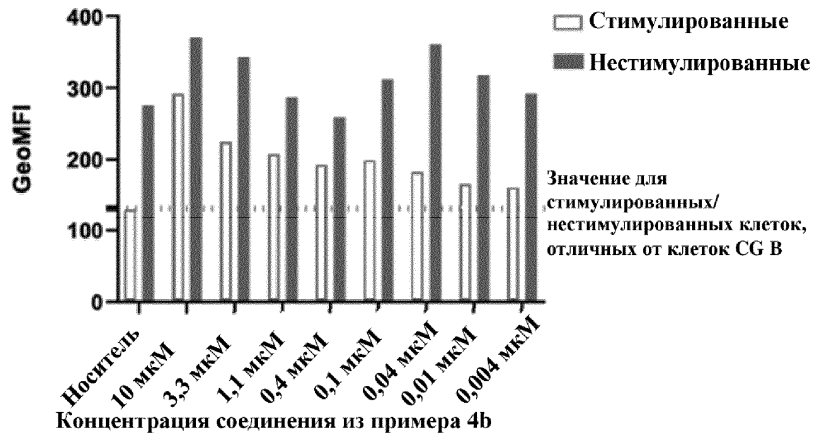
9. Способ по п.8, где указанный рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта (BL), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL), острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML), множественную миелому, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или виды плоскоклеточной карциномы (SCC) головы и шеи, пищевода, легкого или яичника.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

