(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0047898**

(51)[19] **C07D 413/14**; A61K 31/443; A61K 31/506; C07D 471/04; A61P 35/00; C07D 403/14; A61K 31/44; A61P 25/02

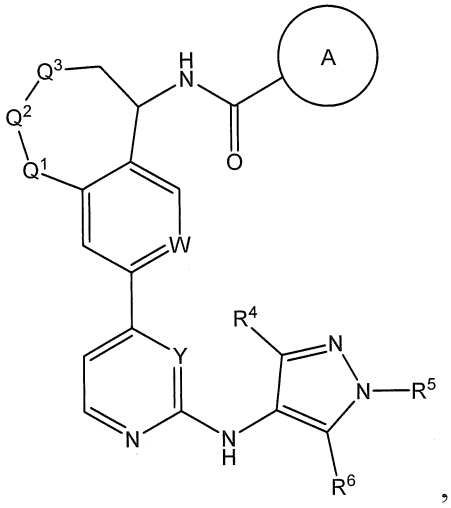
(13) **B**

(21) 1-2019-06098
(22) 13/04/2018
(86) PCT/US2018/027415 13/04/2018
(87) WO 2018/191577 18/10/2018
(30) 62/485,745 14/04/2017 US
(45) 25/06/2025 447
(43) 27/04/2020 385A
(73) BIOGEN MA INC. (US)
225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, United States of America
(72) HOPKINS, Brian, T. (US); MA, Bin (CN); PRINCE, Robin (US); MARX, Isaac (US); LYSSIKATOS, Joseph, P. (US); ZHENG, Fengmei (US); PETERSON, Matthew (US); PATIENCE, Daniel, B. (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẤT ỨC CHẾ TYROSIN KINAZA BRUTON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2019-06098

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất có Công thức (I)



,

hoặc các muối dược dụng của chúng, và các dược phẩm chứa hợp chất này. Các hợp chất có công thức (I) này được sử dụng trong điều trị bệnh đáp ứng đối với sự ức chế tyrosin Bruton.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến một số loại chất ức chế tyrozin kinaza Bruton (Btk), và các phương pháp bào chế và sử dụng các chất này.

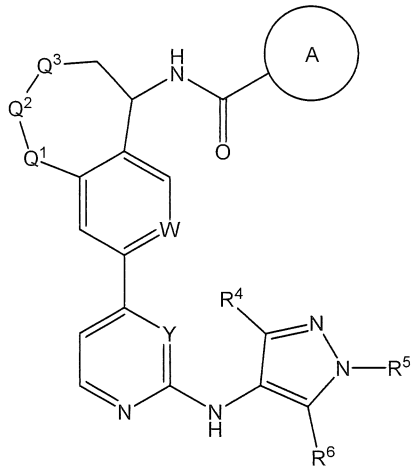
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein kinaza là một họ đa gen lớn gồm hơn 500 protein đóng vai trò quan trọng trong việc phát triển và điều trị một số bệnh ung thư, thần kinh và miễn dịch học ở người. Các Tec kinaza đều là các tyrozin kinaza không thụ thể trong đó bao gồm năm thành viên (Tec (tyrozin kinaza biểu hiện trong ung thư biểu mô tế bào gan), Btk (tyrozin kinaza Bruton), Itk (kinaza của tế bào T có thể cảm ứng với interleukin-2 (IL-2); còn được gọi là Emt hoặc Tsk), Rlk (kinaza lympho bào nghỉ; còn được gọi là Txk) và Bmx (gen tyrozin kinaza tủy xương trên nhiễm sắc thể X; còn được gọi là Etk)) và được biểu hiện chủ yếu trong các tế bào tạo máu, mặc dù sự biểu hiện của Bmx và Tec đã được phát hiện trong các tế bào nội mô và gan. Các Tec kinaza (Itk, Rlk và Tec) được biểu hiện trong các tế bào T và tất cả đều được hoạt hóa tín hiệu xuôi dòng của các thụ thể tế bào T (TCR). Btk là chất trung gian xuôi dòng của quá trình truyền tín hiệu của thụ thể tế bào B (BCR) tham gia vào việc điều hòa quá trình hoạt hóa, tăng sinh, và biệt hóa tế bào B. Cụ thể hơn, Btk chứa vùng chức năng PH liên kết với phosphatidylinositol (3,4,5) - trisphosphat (PIP3). Liên kết PIP3 hoạt hóa Btk thành phosphorylat phospholipaza C (PLCy), mà sau đó thủy phân PIP2 để tạo ra hai chất vận chuyển thông tin thứ cấp, inositol triphosphat (IP3) và diaxylglyxerol (DAG), hai chất này hoạt hóa protein kinaza PKC, mà sau đó dẫn đến quá trình truyền tín hiệu của tế bào B. Các đột biến làm mất hoạt tính enzyme Btk dẫn đến hội chứng XLA (agammaglobulinemia liên kết X), chứng suy giảm miễn dịch thể nguyên phát. Với vai trò quan trọng của Tec kinaza trong cả hai quá trình truyền tín hiệu của tế bào B và tế bào T, các Tec kinaza là mục tiêu quan tâm để điều trị các rối loạn tự miễn.

Do đó, có nhu cầu rất lớn trong lĩnh vực kỹ thuật này về các chất ức chế Btk hiệu quả.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Phương án thứ nhất của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

hoặc muối dược dụng, trong đó:

Vòng A là heteroaryl đơn vòng có 5 cạnh gồm có 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó heteroaryl đơn vòng có 5 cạnh này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm R^1;

Q^1, Q^2, và Q^3 mỗi nhóm độc lập được chọn từ O, $N(R^2)$, và $CH\text{-}R^3$, trong đó ít nhất hai trong số các nhóm **Q^1, Q^2,** và **Q^3** là $C\text{-}R^3$;

W được chọn từ CH và N;

Y được chọn từ CH và N;

R^1 trong từng trường hợp độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl và carboxyclyl có từ 3 đến 5 cạnh, trong đó C_{1-6}alkyl này và carboxyclyl có từ 3 đến 5 cạnh tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm R^{10};

R^{10} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ halo, -CN, C_{1-6}alkyl, và carboxyclyl có từ 3 đến 5 cạnh;

R^2 được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, -CN, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-S(O)_2R^{2a}$, và $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm R^{20};

R^{2a} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh này trong từng trường hợp độc lập và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{20};

R^{20} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, halo, -CN, $-C(O)R^{20a}$, $-C(O)_2R^{20a}$, $-C(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-OC(O)R^{20a}$, $-OC(O)N(R^{20a})_2$, $-SR^{20a}$, $-S(O)R^{20a}$, $-S(O)_2R^{20a}$, $-S(O)N(R^{20a})_2$, và $-S(O)_2N(R^{20a})_2$;

R^{20a} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh;

R^3 được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, halo, -CN, $-C(O)R^{3a}$, $-C(O)_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3a}$, $-OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-S(O)N(R^{3a})_2$, và $-S(O)_2N(R^{3a})_2$, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm R^{30};

R^{3a} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó C_{1-6}alkyl này, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh trong từng trường hợp độc lập và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{30};

R^{30} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, halo, -CN, $-C(O)R^{30a}$, $-C(O)_2R^{30a}$, $-C(O)N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$, $-N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$, $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$, $-OR^{30a}$, $-OC(O)R^{30a}$, $-OC(O)N(R^{30a})_2$, $-SR^{30a}$, $-S(O)R^{30a}$, $-S(O)_2R^{30a}$, $-S(O)N(R^{30a})_2$, và $-S(O)_2N(R^{30a})_2$;

R^{30a} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh;

R^4 được chọn từ H và C_{1-6}alkyl, trong đó C_{1-6}alkyl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều halo;

R^5 được chọn từ H và C_{1-6}alkyl trong đó C_{1-6}alkyl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều halo;

R^6 được chọn từ H và C_{1-6}alkyl, trong đó C_{1-6}alkyl này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều halo;

hoặc **R^5** và **R^6**, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành vòng gồm có một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S, trong đó vòng này tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều nhóm R^{50}; và

R^{50} là C_{1-6}alkyl.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dược chứa ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược dược dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn đáp ứng đối với sự ức chế Btk ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế cũng bao gồm cả việc sử dụng ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để sản xuất dược phẩm điều trị rối loạn đáp ứng đối với sự ức chế Btk. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong việc điều trị rối loạn đáp ứng đối với sự ức chế Btk.

Các đặc điểm và lợi ích khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng thông qua phần mô tả chi tiết một số phương án dưới đây, và qua phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 mô tả giản đồ nhiễu xạ bột tia X (PXRD) của dạng tinh thể A của (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit.

FIG. 2 mô tả các profin đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng trường (TGA) của dạng tinh thể A của (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit.

FIG. 3A thể hiện phổ ^{13}C NMR ở trạng thái phân tán của dạng tinh thể A của (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit. FIG. 3B thể hiện phổ ^{13}NMR ở trạng thái rắn của dạng tinh thể A.

FIG. 4 mô tả giản đồ nhiễu xạ bột tia X (PXRD) của dạng tinh thể G của (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit.

FIG. 5 mô tả profin đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng trường (TGA) của dạng tinh thể G của (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit.

FIG. 6A thể hiện phổ ^{13}C NMR ở trạng thái phân tán của dạng tinh thể G của (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit. FIG. 6B thể hiện phổ ^{13}NMR ở trạng thái rắn của dạng tinh thể G.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất hoặc các muối dược dụng của chúng như được mô tả ở đây, có thể có hoạt tính như các chất điều biến Btk. Cụ thể, các hợp chất hoặc các muối dược dụng của chúng như được mô tả ở đây, có thể là các chất ức chế Btk.

Theo phương án thứ hai của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $\mathbf{Q^1}$, $\mathbf{Q^2}$ và $\mathbf{Q^3}$ mỗi nhóm độc lập là CH-R^3 và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất.

Theo phương án thứ ba của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $\mathbf{Q^2}$ là N(R^2), $\mathbf{Q^1}$ và $\mathbf{Q^3}$ mỗi nhóm độc lập là CH-R^3, và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất.

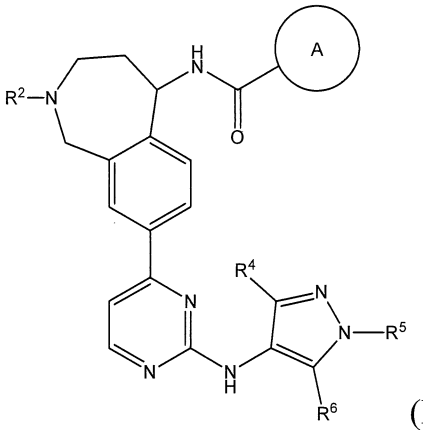
Theo phương án thứ tư của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $\mathbf{Q^3}$ là $N(R^2)$, $\mathbf{Q^1}$ và $\mathbf{Q^2}$ mỗi nhóm độc lập là $CH-R^3$, và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất.

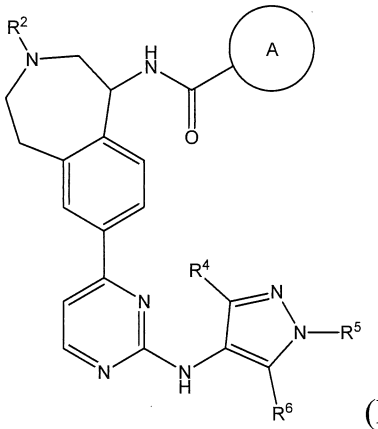
Theo phương án thứ năm của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $\mathbf{Q^1}$ là O, $\mathbf{Q^2}$ và $\mathbf{Q^3}$ mỗi nhóm độc lập là $CH-R^3$; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất.

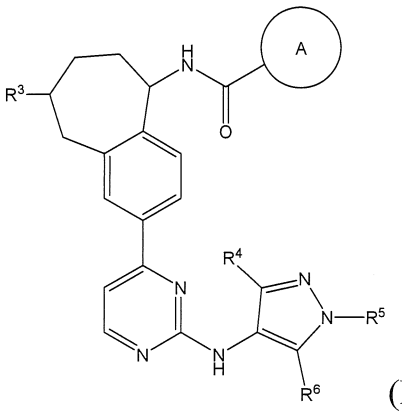
Theo phương án thứ sáu của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, W là CH; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư hoặc thứ năm.

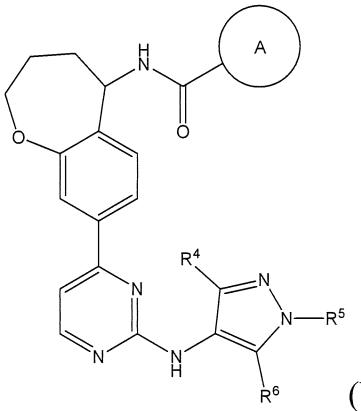
Theo phương án thứ bảy của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Y là N; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm hoặc thứ sáu.

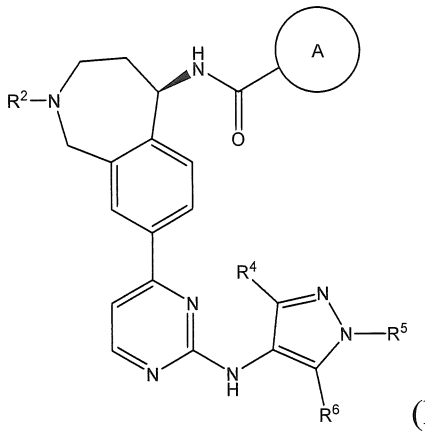
Theo phương án thứ tám của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được biểu diễn bởi một công thức bất kỳ trong số các công thức sau:

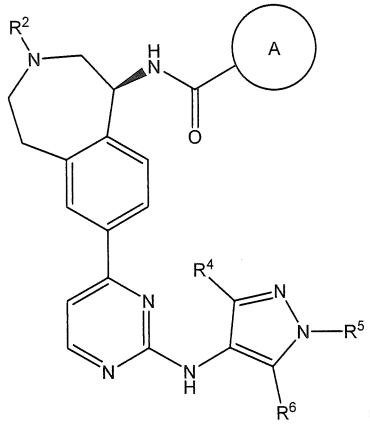

(II);

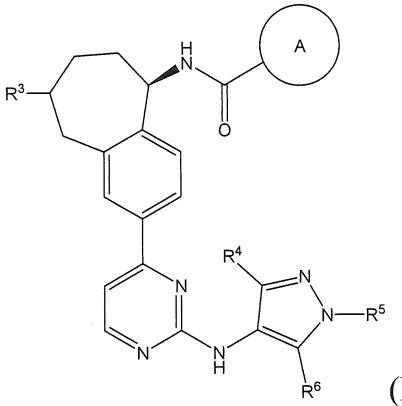

(III);

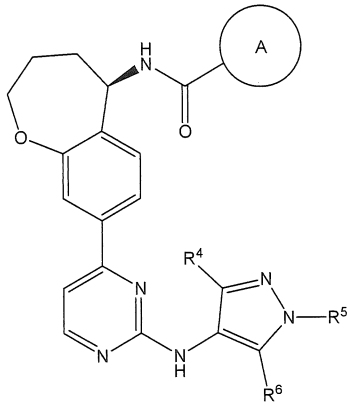

(IV);


(V);


(II');


(III');

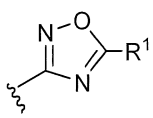
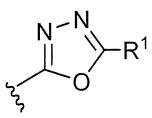
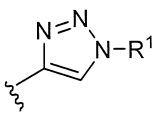
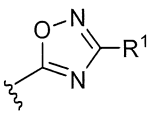
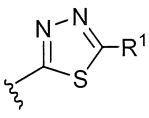
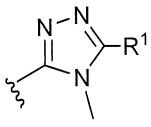

(IV'); hoặc


(V');

hoặc muối dược dụng của nó; và định nghĩa về các nhóm biến được xác định như trong phương án thứ nhất.

Theo phương án thứ chín của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **vòng A** được chọn từ 1,2,3-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-oxadizol, 1,2,3-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,2,3-triazol, và 1,2,4-triazol, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bởi một hoặc hai nhóm R^1; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, hoặc thứ tám.

Theo phương án thứ mười của sáng chế, các hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **vòng A** được biểu diễn bởi một công thức trong số các công thức sau:


;

;

;

;

; hoặc

;

và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, hoặc thứ tám.

Theo phương án thứ mười một của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 trong từng trường hợp độc lập là C_{1-6}alkyl hoặc C_{3-5}xycloalkyl; trong đó C_{1-6}alkyl và C_{3-5}xycloalkyl này tùy ý được thế bởi một đến ba nhóm R^{10};

R^{10} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ halo, -CN và C_{1-6}alkyl;

và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín hoặc thứ mười.

Theo phương án thứ mười hai của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 trong từng trường hợp độc lập là C_{1-4}alkyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl; trong đó C_{1-4}alkyl, xyclopropyl và xyclobutyl tùy ý được thế bởi một đến ba nhóm R^{10};

R^{10} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ halo, -CN và C_{1-3}alkyl;

và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín hoặc thứ mười.

Theo phương án thứ mười ba của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 trong từng trường hợp độc lập được chọn từ $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CHF_2$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CH_3)_2CH_2F$, $-C(CH_3)_2CN$, 1-metylxyclopropyl, xyclobutyl, và 3,3-difloxyclobutyl; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín hoặc thứ mười.

Theo phương án thứ mười bốn của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R^1** là $-C(CH_3)_3$; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín hoặc thứ mười.

Theo phương án thứ mười lăm của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^2 được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{4-6}xycloalkyl, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$, và $-S(O)_2R^{2a}$, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{4-6}xycloalkyl, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa này tùy ý được thế bởi một đến ba nhóm R^{20};

R^{2a} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{4-6}alkyl, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa, trong đó C_{1-6}alkyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa này trong từng trường hợp độc lập và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{20};

R^{20} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{4-6}xycloalkyl, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa, halo, -CN, $-N(R^{20a})_2$, và $-OR^{20a}$;

R^{20a} trong từng trường hợp độc lập là H hoặc C_{1-6}alkyl;

và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín, thứ mười, mười một, mười hai, mười ba hoặc mười bốn.

Theo phương án thứ mười sáu, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^2 được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{4-6}xycloalkyl được chọn từ xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa được chọn từ azetidinyl, oxetanyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiolanyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, dioxolanyl, dithiolanyl, oxathiolanyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, thianyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, và dioxanyl, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$, và $-S(O)_2R^{2a}$, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{4-6}xycloalkyl và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa này tùy ý được thế bởi một đến ba nhóm R^{20};

R^{2a} là C_{1-6}alkyl tùy ý được thế và độc lập bởi một đến ba nhóm R^{20};

R^{20} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ C_{1-3}alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, halo, $-N(R^{20a})_2$, và $-OR^{20a}$;

R^{20a} trong từng trường hợp độc lập là H hoặc C_{1-3}alkyl; và

các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín, thứ mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm.

Theo phương án thứ mười bảy của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

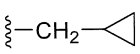
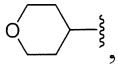
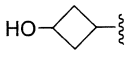
R^2 được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$, và $-S(O)_2R^{2a}$, trong đó C_{1-6}alkyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, và tetrahydropyranyl này tùy ý được thế bởi một đến ba nhóm R^{20};

R^{2a} là C_{1-6}alkyl tùy ý được thế bởi một nhóm R^{20};

R^{20} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ C_{1-3}alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, halo, $-N(R^{20a})_2$, và $-OR^{20a}$;

R^{20a} trong từng trường hợp độc lập là H hoặc metyl;

các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín, thứ mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm.

Theo phương án thứ mười tám của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R^2** được chọn từ -H, $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$,  ,  ,  ,  , và  ; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín, thứ mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm.

Theo phương án thứ mười chín của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó $\mathbf{R^2}$ được chọn từ $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$,  , và  .

Theo phương án thứ hai mươi của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

$\mathbf{R^3}$ được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{4-6}xycloalkyl, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa, halo, $-OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, và $-SR^{3a}$, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{4-6}xycloalkyl, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa này tùy ý được thế bởi một đến ba nhóm R^{30};

$\mathbf{R^{3a}}$ trong từng trường hợp độc lập là H hoặc C_{1-6}alkyl, trong đó C_{1-6}alkyl này trong từng trường hợp tùy ý được thế và độc lập bởi một nhóm R^{30};

$\mathbf{R^{30}}$ trong từng trường hợp độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín, thứ mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn, mười lăm, mười bảy, mười tám hoặc mười chín.

Theo phương án thứ hai mươi mốt của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $\mathbf{R^3}$ được chọn từ H, halo, và $-OR^{3a}$; $\mathbf{R^{3a}}$ độc lập là H hoặc C_{1-3}alkyl; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín, thứ mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn, mười lăm, mười bảy, mười tám hoặc mười chín.

Theo phương án thứ hai mươi hai của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $\mathbf{R^3}$ được chọn từ H, -F và –OH; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín, thứ mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn, mười lăm, mười bảy, mười tám hoặc mười chín.

Theo phương án thứ hai mươi ba của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $\mathbf{R^4}$ là H hoặc C_{1-3}alkyl tùy ý được thế bởi một đến ba nhóm flo; và các định

nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín, thứ mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn, mười lăm, mười bảy, mười tám, mười chín, hai mươi, hai mươi mốt hoặc hai mươi hai.

Theo phương án thứ hai mươi bốn của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $\mathbf{R^4}$ là H hoặc metyl; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín, thứ mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn, mười lăm, mười bảy, mười tám, mười chín, hai mươi, hai mươi mốt hoặc hai mươi hai.

Theo phương án thứ hai mươi lăm của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $\mathbf{R^5}$ là H hoặc C_{1-3}alkyl tùy ý được thế bởi một đến ba nhóm flo; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín, thứ mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn, mười lăm, mười bảy, mười tám, mười chín, hai mươi, hai mươi mốt, hai mươi hai, hai mươi ba hoặc hai mươi bốn.

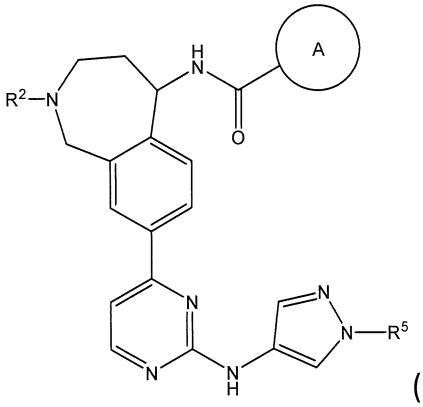
Theo phương án thứ hai mươi sáu của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $\mathbf{R^5}$ là H, metyl, etyl hoặc isopropyl; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín, thứ mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn, mười lăm, mười bảy, mười tám, mười chín, hai mươi, hai mươi mốt, hai mươi hai, hai mươi ba hoặc hai mươi bốn.

Theo phương án thứ hai mươi bảy của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $\mathbf{R^6}$ là H hoặc C_{1-3}alkyl tùy ý được thế bởi một đến ba nhóm flo; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín, thứ mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn, mười lăm, mười bảy, mười tám, mười chín, hai mươi, hai mươi mốt, hai mươi hai, hai mươi ba, hai mươi bốn, hai mươi lăm hoặc hai mươi sáu.

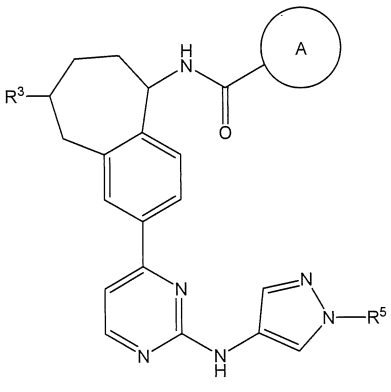
Theo phương án thứ hai mươi tám của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $\mathbf{R^6}$ là H, metyl hoặc triflometyl; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín, thứ mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn, mười lăm, mười bảy, mười tám, mười chín, hai mươi, hai mươi mốt, hai mươi hai, hai mươi ba, hai mươi bốn, hai mươi lăm hoặc hai mươi sáu.

Theo phương án thứ hai mươi chín của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I), (II), (III), (IV), (V), (II'), (III'), (IV') hoặc (V'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $\mathbf{R^5}$ và $\mathbf{R^6}$ cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng bão hòa có từ 5 đến 6 cạnh gồm có một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S, trong đó vòng này tùy ý được thế bởi một nhóm $\mathbf{R^{50}}$; $\mathbf{R^{50}}$ là C_{1-3}alkyl; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm, thứ sáu, thứ bảy, thứ tám, thứ chín, thứ mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn, mười lăm, mười bảy, mười tám, mười chín, hai mươi, hai mươi mốt, hai mươi hai, hai mươi ba, hoặc hai mươi bốn. Theo một phương án cụ thể hơn, dị vòng bão hòa có từ 5 đến 6 cạnh là pyrolindin, piperazin hoặc N-metylpiperazin.

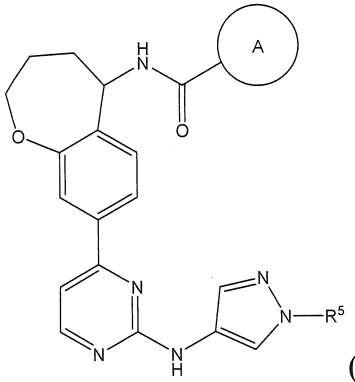
Theo phương án thứ ba mươi của sáng chế, hợp chất này được biểu diễn bởi các công thức sau:

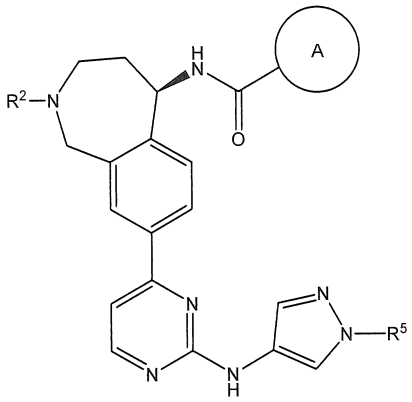


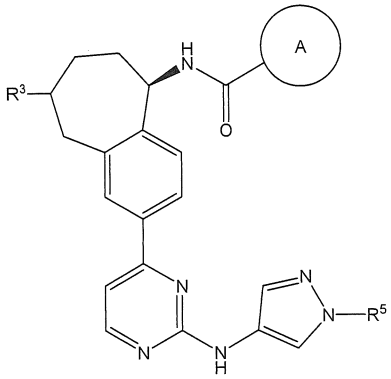
(IIA);

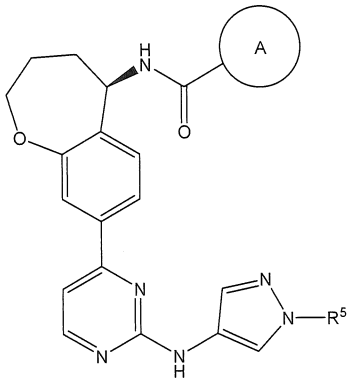


(IVA);


(VA);

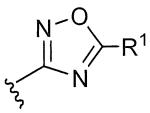
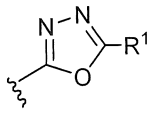
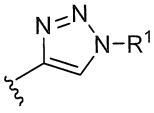

(IIA');


(IVA'); hoặc


(VA');

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A được biểu diễn bởi một công thức trong số các công thức sau:


; 
; hoặc 
;

R^1 là C_{1-6}alkyl;

R^2 là C_{1-6}alkyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, hoặc tetrahydropyranyl, trong đó C_{1-6}alkyl này tùy ý được thế bởi một đến ba nhóm R^{20};

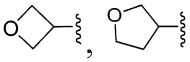
R^{20} đối với từng trường hợp độc lập là halo hoặc $-OR^{20a}$;

R^{20a} H hoặc C_{1-3}alkyl;

R^3 là H; và

R^5 là H hoặc C_{1-3}alkyl.

Theo phương án thứ ba mươi mốt của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIA), (IVA), (VA), (IIA'), (IVA'), hoặc (VA'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R^1** là tert-butyl; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ ba mươi.

Theo phương án thứ ba mươi hai của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIA) hoặc (IIA'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R²** là  , -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2OCH_3$, hoặc -$CH_2C(CH_3)OH$; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ ba mươi hoặc ba mươi mốt.

Theo phương án thứ ba mươi ba của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IVA) đến (IVA'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R³** là H; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ ba mươi hoặc ba mươi mốt.

Theo phương án thứ ba mươi tư của sáng chế, hợp chất được biểu diễn bởi công thức (IIA), (IVA), (VA), (IIA'), (IVA'), hoặc (VA'), hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R⁵** là metyl hoặc isopropyl; và các định nghĩa về các nhóm biến khác được xác định như trong phương án thứ ba mươi, ba mươi mốt, ba mươi hai hoặc ba mươi ba.

Theo phương án thứ ba mươi lăm của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được chọn từ:

5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit, 5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit, 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((R)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((R)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

5-(tert-butyl)-N-((S)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((S)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((R)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((S)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

5-(tert-butyl)-N-((S)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit

(S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit

1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit, (S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-((5R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-((R)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-((R)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-((S)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-((S)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(2-(2-metoxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-metoxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-metoxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2,2-difloetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2,2-difloetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2,2-difloetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit

(R)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

3-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamit,

(R)-3-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamit,

(S)-3-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyetyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyetyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyetyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((R)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

5-(tert-butyl)-N-((R)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

5-(tert-butyl)-N-((S)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

5-(tert-butyl)-N-((S)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(3-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(3-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(3-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyetyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyetyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyetyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-(dimetylamino)axetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-(dimetylamino)axetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-(dimetylamino)axetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl)-N-(2-(2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

(S)-5-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(2-(2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-xyclobutyl-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-xyclobutyl-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-xyclobutyl-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

1-isopropyl-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-isopropyl-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-isopropyl-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-xyclobutyl-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-xyclobutyl-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-xyclobutyl-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit,

3-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamit,

(R)-3-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamit,

(S)-3-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(2-etyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(2-etyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(2-etyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit, (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit

(R)-1-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit

5-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-metoxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-metoxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-metoxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-etyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-etyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-etyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

axit 5-tert-butyl-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylic {(R)-2-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-8-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl}-amit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

N-(8-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-N-(8-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-N-(8-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit, (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit, (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit, (S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit, (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(xyclopropylmetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(xyclopropylmetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(xyclopropylmetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

N-(2-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-N-(2-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-N-(2-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((5-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((5-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((5-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

N-(2-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-N-(2-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-N-(2-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

5-(tert-butyl)-4-metyl-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-4-metyl-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-4-metyl-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit,

2-isopropyl-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-2-isopropyl-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-2-isopropyl-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((8S)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((8R)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((5R,8S)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((5S,8R)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((5R,8R)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((5S,8S)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

N-(8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

N-((8S)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

N-((8R)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit

N-((5R,8S)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit

N-((5S,8R)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit

N-((5S,8S)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit

N-((5S,8R)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit

N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-xyclobutyl-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-xyclobutyl-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-xyclobutyl-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-etoxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-etoxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-etoxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(3-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(3-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(3-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-carboxylat,

(R)-tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-carboxylat,

(S)-tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-carboxylat,

5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxypropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(3-((S)-2-hydroxypropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(3-((S)-2-hydroxypropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(3-((S)-2-hydroxypropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(3-((R)-2-hydroxypropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(3-((R)-2-hydroxypropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(3-((R)-2-hydroxypropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit, (R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(3-(3-hydroxypropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(3-hydroxypropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(3-hydroxypropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(3,3-difloxyclobutyl)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(3,3-difloxyclobutyl)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(3,3-difloxyclobutyl)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(3,3-difloxyclobutyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(3,3-difloxyclobutyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(3,3-difloxyclobutyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(8-hydroxy-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-hydroxy-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-hydroxy-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit,

1-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(R)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

(S)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit,

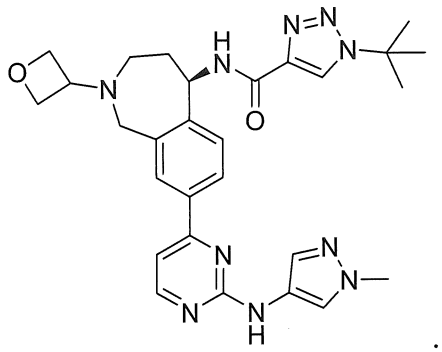
N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

(R)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit, và

(S)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit,

hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất các dạng tinh thể của (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (hợp chất 27):



Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tinh thể" dùng để chỉ dạng rắn có cấu trúc tinh thể trong đó các phân tử riêng lẻ có cấu hình hóa học bị đóng ổn định đồng nhất mức cao.

Dạng A

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dạng tinh thể A của (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit.

Theo một khía cạnh, dạng tinh thể A được đặc trưng bởi ít nhất ba, ít nhất bốn, hoặc ít nhất năm đỉnh nhiễu xạ bột tia X (PXRD) tại các góc 2θ được chọn từ 5,7°, 7,9°, 9,7°, 18,2°, 19,0° và 22,4°. Theo một phương án, dạng tinh thể A được đặc trưng bởi các

đỉnh nhiễu xạ bột tia X tại các góc 2θ được chọn từ 5,7°, 7,9°, 9,7°, 18,2°, 19,0° và 22,4°. Theo một vài phương án, các đỉnh được mô tả trên đây cho dạng tinh thể A có cường độ tương đối bằng ít nhất 5%, ít nhất 10%, hoặc ít nhất 15%. Theo một phương án khác, dạng tinh thể A được đặc trưng bởi ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn, ít nhất mười lăm, ít nhất mười sáu, ít nhất mười bảy, hoặc ít nhất mười chín đỉnh PXRD tại các góc 2θ được chọn từ 4,3°, 5,7°, 7,9°, 8,7°, 9,7°, 11,9°, 13,1°, 14,8°, 15,2°, 16,1°, 17,0°, 17,8°, 18,2°, 19,0°, 20,5°, 21,2°, 22,4°, 22,8°, 23,8°, và 25,6°.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "cường độ tương đối" dùng để chỉ tỷ lệ giữa cường độ đỉnh đối với đỉnh quan tâm so với cường độ đỉnh đối với đỉnh lớn nhất.

Theo một khía cạnh khác, dạng tinh thể A có giản đồ PXRD gần như là giống với giản đồ PXRD được thể hiện trong FIG. 1.

Theo một khía cạnh, dạng tinh thể A có giản đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) gần như là giống với giản đồ DSC được thể hiện trong FIG. 2. Cụ thể là dạng tinh thể A được đặc trưng bởi nhệt độ khởi đầu ở 175,6 °C ± 2° C trong giản đồ DSC. Theo một phương án, dạng tinh thể A có nhiệt độ nóng chảy là 186 °C ± 2° C.

Theo một khía cạnh, dạng tinh thể A có giản đồ TGA gần như là giống với giản đồ TGA được thể hiện trong FIG. 2. Cụ thể là giản đồ TGA chỉ ra rằng dạng tinh thể A là hydrat.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "hydrat" dùng để chỉ dùng để chỉ sản phẩm cộng hợp rắn tinh thể gồm có (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit và lượng nước tỷ lượng hoặc không tỷ lượng được đưa vào trong cấu trúc tinh thể. Các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để xác định lượng nước có mặt bao gồm, ví dụ, kỹ phân tích TGA và Karl Fisher (KF).

Trong một khía cạnh khác, dạng tinh thể A có quang phổ ^{13}C NMR ở trạng thái rắn gần như là giống với quang phổ được thể hiện trong FIG. 3B. Theo một phương án, dạng tinh thể A được đặc trưng bởi độ dịch chuyển hóa học tại 143,7 ppm và/hoặc 134,4

ppm trong quang phổ ^{13}C NMR ở trạng thái rắn. Quang phổ của dạng A thể hiện các tín hiệu rộng hơn mà không hiển thị các tín hiệu kép rõ ràng. Quang phổ của dạng A cũng cho thấy có thể có hai phân tử độc lập với hình dạng khác nhau. Theo các phương án khác, dạng tinh thể A được đặc trưng bởi độ dịch chuyển hóa học trong quang phổ ^{13}C NMR ở trạng thái rắn như được thể hiện trong Bảng 3.

Theo một vài phương án, dạng tinh thể A được đặc trưng bởi, ví dụ, PXRD, DSC, TGA hoặc ^{13}NMR được mô tả trên đây hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một phương án, dạng tinh thể A được đặc trưng bởi PXRD một mình hoặc PXRD kết hợp với một hoặc nhiều DSC, TGA và ^{13}NMR được mô tả trên đây.

Theo một vài phương án, dạng tinh thể A có độ tinh khiết ít nhất bằng 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% hoặc 99,9%. Độ tinh khiết của Dạng A được xác định bằng cách chia trọng lượng của dạng tinh thể A trong một chế phẩm bao gồm hợp chất (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit cho tổng trọng lượng của hợp chất này trong chế phẩm đó. Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm hợp chất (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit, trong đó ít nhất 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% hoặc 99,9% theo trọng lượng hợp chất trong chế phẩm này ở dạng tinh thể A của hợp chất này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng tinh thể A của (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit. Phương pháp này bao gồm, ví dụ, tạo thành dạng tinh thể A từ huyền phù đặc bao gồm (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit và etanol (EtOH). Theo một phương án, phương pháp này bao gồm khuấy huyền phù đặc chứa (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit và EtOH ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ đến 1 tuần, *ví dụ*, 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 5 giờ, 10 giờ, 15 giờ, 24 giờ, hoặc 48 giờ.

Dạng G

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dạng tinh thể G của (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit.

Theo một khía cạnh, dạng tinh thể G được đặc trưng bởi ít nhất ba, ít nhất bốn hoặc ít nhất năm đỉnh PXRD tại các góc 2θ được chọn từ 3,6°, 8,9°, 10,9°, 12,6°, 20,2° và 21,8°. Theo một phương án, dạng tinh thể G được đặc trưng bởi các đỉnh PXRD tại các góc 2θ được chọn từ 3,6°, 8,9°, 10,9°, 12,6°, 20,2° và 21,8°. Theo một vài phương án, các đỉnh được mô tả trên đây cho dạng tinh thể G có cường độ tương đối bằng ít nhất 5%, ít nhất 10%, hoặc ít nhất 15%. Theo một phương án khác, dạng tinh thể G được đặc trưng bởi ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, hoặc ít nhất mười ba đỉnh PXRD tại các góc 2θ được chọn từ 3,6°, 8,9°, 11,0°, 12,6°, 14,5°, 15,4°, 16,3°, 18,4°, 20,2°, 21,8°, 23,4°, 25,4°, 26,8°, và 34,2°. Theo một phương án khác, dạng tinh thể A được đặc trưng bởi các đỉnh PXRD tại các góc 2θ được chọn từ 3,6°, 8,9°, 11,0°, 12,6°, 14,5°, 15,4°, 16,3°, 18,4°, 20,2°, 21,8°, 23,4°, 25,4°, 26,8°, và 34,2°.

Theo một khía cạnh khác, dạng tinh thể G có giản đồ PXRD gần như là giống với giản đồ PXRD được thể hiện trong FIG. 4.

Theo một khía cạnh, dạng tinh thể G có giản đồ DSC gần như là giống với giản đồ DSC được thể hiện trong FIG. 5. Cụ thể là dạng tinh thể G được đặc trưng bởi nhiệt độ khởi đầu ở 215,4 °C ± 2° C trong giản đồ DSC. Theo một phương án khác, dạng tinh thể G có nhiệt độ nóng chảy là 217 °C ± 2° C.

Theo một khía cạnh, dạng tinh thể G có giản đồ TGA gần như là giống với giản đồ TGA được thể hiện trong FIG. 5. Cụ thể là giản đồ TGA chỉ ra rằng dạng tinh thể G là anhydrat.

"Anhydrat" như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là dạng tinh thể này về cơ bản không chứa nước trong mạng tinh thể *ví dụ*, nhỏ hơn 1% theo trọng lượng khi được xác định bằng, ví dụ, kỹ phân tích bằng TGA hoặc phân tích định lượng khác.

Theo một khía cạnh khác, dạng tinh thể G có quang phổ ^{13}C NMR ở trạng thái rắn gần như là giống với quang phổ được thể hiện trong FIG. 6B. Theo một phương án, dạng

tinh thể G được đặc trưng bởi độ dịch chuyển hóa học tại 147,0 ppm, 146,0 ppm và/hoặc 140,6 ppm trong quang phổ ^{13}C NMR ở trạng thái rắn. Quang phổ của dạng G cho thấy sự phân tách đỉnh (các tín hiệu kép) trong các vùng thơm khi so sánh với quang phổ ^{13}C NMR ở trạng thái phân tán cho thấy có hai phân tử độc lập trong đơn vị bất đối xứng. Theo một phương án khác, dạng tinh thể G được đặc trưng bởi độ dịch chuyển hóa học trong quang phổ ^{13}C NMR ở trạng thái rắn như được thể hiện trong Bảng 3.

Theo một vài phương án, dạng tinh thể G có độ tinh khiết ít nhất bằng 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% hoặc 99,9%. Độ tinh khiết của dạng G được xác định bằng cách chia trọng lượng của dạng tinh thể G trong một chế phẩm bao gồm hợp chất (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit cho tổng trọng lượng của hợp chất này trong chế phẩm này. Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm hợp chất (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit, trong đó ít nhất 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% hoặc 99,9% theo trọng lượng hợp chất trong chế phẩm này ở dạng tinh thể G của hợp chất này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng tinh thể G của (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit. Phương pháp này bao gồm, ví dụ, tạo thành dạng tinh thể G từ huyền phù đặc bao gồm (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit và isopropyl axetat (IPAc). Theo một phương án, phương pháp này bao gồm khuấy huyền phù đặc chứa (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit và isopropyl axetat (IPAc) ở nhiệt độ cao (*ví dụ*, từ 30 °C đến 70 °C, từ 40 °C đến 60 °C, từ 45 °C đến 55 °C, hoặc ở 50 °C), trong 1 giờ đến 1 tuần, *ví dụ*, 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 5 giờ, 10 giờ, 15 giờ, 24 giờ, hoặc 48 giờ.

Theo cách khác, dạng tinh thể G có thể được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước (i) loại bỏ ít nhất một phần diclometan bằng cách chưng cất khỏi hỗn hợp gồm

có (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit và diclometan; (ii) thêm isopropyl axetat (IPAc) vào hỗn hợp này; (iii) gia nhiệt hỗn hợp chứa IPAc đến nhiệt độ cao (*ví dụ*, từ 50 °C đến 70 °C, từ 55 °C đến 65 °C hoặc 60 °C) tiếp theo đó là làm mát hỗn hợp này đến gần nhiệt độ trong phòng (ví dụ, 20 °C) để tạo thành huyền phù đặc gồm có hợp chất này và IPAc; và (iv) tách dạng tinh thể G khỏi huyền phù đặc. Theo một phương án, các bước (i) và (ii) có thể được lặp lại trong một hoặc nhiều lần (*ví dụ* hai, ba, bốn, hoặc năm lần). Theo một phương án, các bước (i) và (ii) được lặp lại cho đến khi loại bỏ gần như tất cả (*ví dụ*, ít nhất 60%, ít nhất 70%, ít nhất 80%, ít nhất 90%, hoặc ít nhất 95% theo thể tích) diclometan. Theo một phương án, quá trình gia nhiệt và làm mát trong bước (iii) có thể được lặp lại trong một hoặc nhiều lần (*ví dụ* hai, ba, bốn, năm, mười, mười lăm, hai mươi hoặc nhiều hơn hai mươi lần).

Cần được hiểu là các giá trị 2θ của giản đồ PXRD đối với dạng tinh thể A hoặc dạng tinh thể G có thể thay đổi nhỏ từ thiết bị này sang thiết bị khác và có thể phụ thuộc vào các biến đổi trong quá trình điều chế mẫu. Do đó, các vị trí đỉnh PXRD đối với dạng tinh thể A hoặc dạng tinh thể G không được hiểu là tuyệt đối và có thể thay đổi ±0,2°.

Như được dự định trong bản mô tả này, "gần như là giống với giản đồ PXRD như được thể hiện trong FIG. 1", "gần như là giống với giản đồ PXRD như được thể hiện trong FIG. 4", "gần như là giống với quang phổ được thể hiện trong FIG. 3B" hoặc "gần như là giống với quang phổ được thể hiện trong FIG. 6B" có nghĩa là nhằm mục đích so sánh, ít nhất 80%, ít nhất 90%, hoặc ít nhất 95% các đỉnh được thể hiện trong FIG. 1, FIG. 4, FIG. 3B và FIG. 6B là có mặt. Cần phải hiểu thêm rằng nhằm mục đích so sánh một vài biến đổi ở vị trí đỉnh so với các vị trí được thể hiện trong FIG. 1 và FIG. 4 được cho phép, như ±0,2°. Tương tự, nhằm mục đích so sánh một vài biến đổi về vị trí đỉnh so với các vị trí được thể hiện trong FIG. 3B và FIG. 6B được cho phép, như ±0,5 ppm.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ gốc hydrocarbon phân nhánh hoặc không phân nhánh bão hòa hoàn toàn. Tốt hơn là alkyl gồm có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một vài phương án, alkyl gồm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon. Các ví dụ tiêu biểu về alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hoặc n-hexyl.

"Alkenyl" dùng để chỉ nhóm hydrocarbon không bão hòa có thể có mạch thẳng hay phân nhánh và có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Các nhóm alkenyl có 2-6 nguyên tử cacbon có thể được ưu tiên. Nhóm alkenyl này có thể bao gồm 1, 2 hoặc 3 liên kết đôi cacbon-cacbon, hoặc nhiều hơn. Các ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm etenyl, n-propenyl, iso-propenyl, n-but-2-enyl, n-hex-3-enyl và các nhóm tương tự.

"Alkynyl" dùng để chỉ nhóm hydrocarbon không bão hòa có thể có mạch thẳng hay phân nhánh và có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Các nhóm alkynyl có 2-6 nguyên tử cacbon có thể được ưu tiên. Nhóm alkynyl này có thể bao gồm 1, 2 hoặc 3 liên kết ba cacbon-cacbon, hoặc nhiều hơn. Các ví dụ về các nhóm alkynyl bao gồm etynyl, n-propynyl, n-but-2-ynyl, n-hex-3-ynyl và các nhóm tương tự.

Số lượng nguyên tử cacbon trong một nhóm được chỉ rõ trong bản mô tả này bởi tiền tố "C_{x-xx}", trong đó x và xx là các số nguyên. Ví dụ, "C_{1-4}alkyl" là nhóm alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

"Halogen" hoặc "halo" có thể là flo, clo, brom hoặc iodo.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroxyclyl" dùng để chỉ hệ vòng đơn vòng hoặc hai vòng, bão hòa hoặc không bão hòa (ví dụ, các hệ vòng ngưng tụ, có cầu nối hoặc xoắn spiro) có từ 3 đến 10 thành phần vòng, hoặc cụ thể là 3 đến 8 thành phần vòng, 3 đến 7 thành phần vòng, 3 đến 6 thành phần vòng hoặc 5 đến 7 thành phần vòng hoặc 4 đến 7 thành phần vòng, ít nhất một trong số các thành phần vòng này là nguyên tử khác loại, và có tới 4 (*ví dụ*, 1, 2, 3, hoặc 4) trong số các thành phần vòng này có thể là nguyên tử khác loại, trong đó nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ O, S và N, và trong đó C có thể được oxy hóa (ví dụ, C(O)), N có thể được oxy hóa (ví dụ, N(O)) hoặc chuyển thành bậc bốn, và S có thể tùy ý được oxy hóa thành sulfoxit và sulfon. Các dị vòng không bão hòa bao gồm vòng heteroaryl. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ hệ đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh thơm, có 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S và N, và trong đó N có thể được oxy hóa (ví dụ, N(O)) hoặc chuyển thành bậc bốn, và S có thể tùy ý được oxy hóa thành sulfoxit và sulfon. Theo một phương án, heteroxyclyl là đơn vòng bão hòa có từ 3 đến 7 cạnh hoặc đơn vòng bão hòa có từ 3 đến 6 cạnh hoặc đơn vòng bão hòa có từ 5 đến 7 cạnh hoặc đơn vòng bão hòa có từ 4 đến 6 cạnh. Theo một phương án, heteroxyclyl là đơn vòng có từ 3 đến 7 cạnh hoặc đơn vòng có từ 3 đến 6 cạnh hoặc đơn vòng có từ 4

đến 6 cạnh hoặc đơn vòng có từ 5 đến 7 cạnh. Theo một phương án khác, heteroxyclyl là vòng hai vòng có 6 hoặc 7 cạnh. Theo một phương án khác nữa, heteroxyclyl là đơn vòng không thơm có từ 4 đến 7 cạnh. Theo một phương án khác, heteroxyclyl là vòng hai vòng xoắn spiro hoặc có cầu nối có từ 6 đến 8 cạnh. Nhóm heteroxyclyl này có thể được gắn tại nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Các ví dụ về heteroxyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aziridinyl, oxiranyl, thiiranyl, oxaziridinyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiolanyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, dioxolanyl, dithiolanyl, oxathiolanyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, thianyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dioxanyl, dithianyl, trioxanyl, trithianyl, azepanyl, oxepanyl, thiepanyl, dihydrofuranyl, imidazolinyl, dihydropyranyl, và vòng heteroaryl bao gồm azetyl, thietyl, pyrolyl, furanyl, thiophenyl (hoặc thienyl), imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furazanyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, dithiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyranyl, thiopyranyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazinyl, thiazinyl, dioxinyl, dithiinyl, oxathianyl, triazinyl, tetrazinyl, azepinyl, oxepinyl, thiepinyl, diazepinyl, và thiazepinyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "hệ vòng ngưng tụ", như được sử dụng trong bản mô tả này, là hệ vòng có hai vòng mỗi vòng này độc lập được chọn từ carboxyclyl hoặc heteroxyclyl, trong đó các cấu trúc hai vòng này dùng chung hai nguyên tử trên vòng liền kề. Hệ vòng ngưng tụ có thể có từ 9 đến 12 thành phần vòng.

Thuật ngữ "hệ vòng có cầu nối", như được sử dụng trong bản mô tả này, là hệ vòng có vòng carboxyclyl hoặc heteroxyclyl trong đó hai nguyên tử không liền kề của vòng được nối (có cầu nối) bởi một hoặc nhiều (tốt hơn là từ một đến ba) nguyên tử được chọn từ C, N, O, hoặc S. Hệ vòng có cầu nối có thể có từ 6 đến 8 thành phần vòng.

Thuật ngữ "hệ vòng xoắn spiro," như được sử dụng trong bản mô tả này, là hệ vòng có hai vòng mỗi vòng này độc lập được chọn từ carboxyclyl hoặc heteroxyclyl, trong đó các cấu trúc hai vòng này có chung một nguyên tử trên vòng. Hệ vòng xoắn spiro có từ 5 đến 8 thành phần vòng.

Theo một phương án, heteroxyclyl là heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh. Các ví dụ về các hệ đơn vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở azetidinyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiolanyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl,

oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, dioxolanyl, dithiolanyl, oxathiolanyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, thianyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dioxanyl, dithianyl, dihydrofuranyl, imidazolinyl, dihydropyranyl, pyrolyl, furanyl, thiophenyl (hoặc thienyl), imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furazanyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, dithiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyranyl, thiopyranyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazinyl, thiazinyl, dioxinyl, dithiinyl, oxathianyl, triazinyl, và tetrazinyl.

Theo một phương án khác, heteroxyclyl là heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa. Các ví dụ về các hệ đơn vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa bao gồm, nhưng không giới hạn ở azetidinyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiolanyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, dioxolanyl, dithiolanyl, oxathiolanyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, thianyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dioxanyl, và dithiinyl. Theo một phương án, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa là azetidinyl, oxetanyl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiolanyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, dioxolanyl, dithiolanyl, oxathiolanyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, thianyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, hoặc dioxinyl. Theo một phương án khác, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa là oxetanyl, tetrahydrofuranyl, hoặc tetrahydropyranyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "carboxyclyl" dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon đơn vòng hoặc hai vòng bão hòa hoặc không bão hòa có 3-7 nguyên tử cacbon, 3-5, 3-6, 4-6, hoặc 5-7 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “carboxyclyl” bao gồm các nhóm xycloalkyl và các nhóm thơm. Thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon đơn vòng hoặc hai vòng hoặc xoắn spiro bão hòa hoàn toàn có 3-7 nguyên tử cacbon, 3-6 nguyên tử cacbon, hoặc 5-7 nguyên tử cacbon. Các nhóm carboxyclyl đơn vòng tiêu biểu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopenentyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclobutadienyl, xyclopentadienyl, xyclohexadienyl, xycloheptadienyl, phenyl và xycloheptatrienyl. Các nhóm carboxyclyl hai vòng tiêu biểu gồm có bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.1]heptenyl, trixyclo[2.2.1.$0^{2,6}$]heptanyl, 6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]heptyl, hoặc 2,6,6-trimetylbixyclo[3.1.1]heptyl, spiro[2.2]pentanyl, và spiro[3.3]heptanyl. Theo một phương

án, carboxyclyl này là carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh. Theo một phương án khác, carboxyclyl này là carboxyclyl có từ 3 đến 5 cạnh. Theo một phương án, carboxyclyl này là $C_{4-6\neq}$ xycloalkyl. Theo một phương án khác nữa, carboxyclyl này là xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Trong các trường hợp trong đó hợp chất được đề xuất trong đây có tính axit hoặc tính kiềm thích hợp để tạo thành các muối axit hoặc bazơ không độc ổn định, việc điều chế và sử dụng các hợp chất này ở dạng muối dược dụng có thể thích hợp. Ví dụ về các muối dược dụng là các muối cộng axit hữu cơ được tạo thành từ các axit mà tạo thành anion được chấp nhận về mặt sinh lý, ví dụ, tosylat, metansulfonat, axetat, xitrat, malonat, tartrat, sucxinat, benzoat, ascorbat, α-ketoglutarat, hoặc α-glyxerophosphat. Các muối vô cơ cũng có thể được tạo thành, bao gồm các muối hydroclorua, sulfat, nitrat, bicacbonat và cacbonnat.

Các muối dược dụng có thể thu được bằng cách sử dụng các quy trình chuẩn đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng cách cho hợp chất có tính kiềm thích hợp như amin phản ứng với axit thích hợp tạo thành anion được chấp nhận về mặt sinh lý. Các muối của kim loại kiềm (ví dụ, natri, kali hoặc lithi) hoặc kim loại kiềm thổ (ví dụ canxi) của các axit carboxylic cũng có thể được điều chế.

Các muối cộng bazơ dược dụng có thể được điều chế từ các bazơ vô cơ và hữu cơ. Các muối từ các bazơ vô cơ, có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, các muối của natri, kali, lithi, amoni, canxi hoặc magiê. Các muối có nguồn gốc từ các bazơ hữu cơ có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của các amin bậc nhất, bậc hai hoặc bậc ba, như alkyl amin, dialkyl amin, trialkyl amin, alkyl amin được thế, di(alkyl được thế) amin, tri(alkyl được thế) amin, alkenyl amin, dialkenyl amin, trialkenyl amin, alkenyl amin được thế, di(alkenyl được thế) amin, tri(alkenyl được thế) amin, xycloalkyl amin, di(xycloalkyl) amin, tri(xycloalkyl) amin, xycloalkyl amin được thế, xycloalkyl amin được thế hai lần, xycloalkyl amin được thế ba lần, xycloalkenyl amin, di(xycloalkenyl) amin, tri(xycloalkenyl) amin, xycloalkenyl amin được thế, xycloalkenyl amin được thế hai lần, xycloalkenyl amin được thế ba lần, aryl amin, diaryl amin, triaryl amin, heteroaryl amin, diheteroaryl amin, triheteroaryl amin, heteroxycloalkyl amin, diheteroxycloalkyl amin, triheteroxycloalkyl amin, hoặc di- và tri-amin hỗn hợp trong đó ít nhất hai trong số các phần tử thế trên amin này có thể khác nhau và có thể là alkyl, alkyl được thế, alkenyl, alkenyl được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloalkenyl,

xycloalkenyl được thế, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl và các nhóm tương tự. Cũng bao gồm amin trong đó hai hoặc ba phần tử thế, cùng với nitơ amino, tạo thành nhóm heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về amin có thể bao gồm, isopropylamin, trimetyl amin, dietyl amin, tri(iso-propyl) amin, tri(n-propyl) amin, etanolamin, 2-dimetylaminoetanol, trimetamin, lysine, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glucosamin, N-alkylglucamin, theobromin, purin, piperazin, piperidin, morpholin, hoặc N-etylpiperidin, và các nhóm tương tự. Các dẫn xuất axit carboxylic khác có thể hữu dụng, ví dụ, các amit axit carboxylic, bao gồm carboxamit, alkyl carboxamit phân tử lượng thấp hơn, hoặc dialkyl carboxamit, và các nhóm tương tự.

Hợp chất này hoặc các muối dược dụng của chúng như được mô tả trong bản mô tả này, có thể chứa một hoặc nhiều các trung tâm bất đối xứng trong phân tử. Theo sáng chế cấu trúc bất kỳ mà không được chỉ định hóa học lập thể được hiểu là bao gồm tất cả các đồng phân lập thể khác nhau (ví dụ, đồng phân không đối quang và đồng phân đối ảnh) ở dạng tinh khiết hoặc gần như tinh khiết, cũng như là các hỗn hợp của chúng (như hỗn hợp raxemic, hoặc hỗn hợp được làm giàu chất đồng phân đối ảnh). Cách thức điều chế các dạng có hoạt tính quang học này đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, phân giải dạng raxemic bởi các kỹ thuật tái kết tinh, tổng hợp từ các vật liệu ban đầu có hoạt tính quang học, bằng cách tổng hợp bất đối xứng, hoặc tách sắc ký sử dụng pha tĩnh bất đối).

Khi một chất đồng phân lập thể cụ thể của một hợp chất được mô tả theo tên hoặc cấu trúc, độ tinh khiết hoá học lập thể của các hợp chất này ít nhất bằng 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% hoặc 99,9%. "Độ tinh khiết hoá học lập thể" có nghĩa là phần trăm trọng lượng của chất đồng phân lập thể mong muốn so với trọng lượng gộp của tất cả các chất đồng phân lập thể.

Khi một chất đồng phân đối ảnh cụ thể của một hợp chất được mô tả theo tên hoặc cấu trúc, độ tinh khiết hoá học lập thể của các hợp chất này ít nhất bằng 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% hoặc 99,9%. "Độ tinh khiết hoá học lập thể" có nghĩa là phần trăm trọng lượng của chất đồng phân đối ảnh mong muốn so với trọng lượng gộp của tất cả các chất đồng phân lập thể.

Khi hóa học lập thể của hợp chất được bộc lộ được gọi tên hoặc được mô tả bằng cấu trúc, và cấu trúc được gọi tên hoặc mô tả này bao gồm nhiều hơn một chất đồng phân

lập thể (ví dụ, như trong cặp chất đồng phân không đối quang), cần phải hiểu rằng sáng chế bao gồm cả một trong số các chất đồng phân lập thể được bao gồm hoặc hỗn hợp bất kỳ của các chất đồng phân lập thể được bao gồm. Cần phải hiểu thêm rằng độ tinh khiết chất đồng phân lập thể của các chất đồng phân lập thể được gọi tên hoặc được mô tả ít nhất bằng 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% hoặc 99,9%. Độ tinh khiết chất đồng phân lập thể theo phần trăm trọng lượng của các chất đồng phân lập thể mong muốn được bao quát theo tên hoặc cấu trúc so với trọng lượng gộp của tất cả các chất đồng phân lập thể.

Khi hợp chất được bộc lộ được gọi tên hoặc được mô tả bằng cấu trúc mà không thể hiện hóa học lập thể, và hợp chất này có một trung tâm bất đối xứng, cần được hiểu là tên hoặc cấu trúc bao gồm một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất ở dạng tinh khiết hoặc gần như tinh khiết, cũng như là các hỗn hợp của chúng (như hỗn hợp raxemic của hợp chất này và hỗn hợp được làm giàu một chất đồng phân đối ảnh so với đồng phân quang học tương ứng của nó).

Khi hợp chất được bộc lộ được gọi tên hoặc được mô tả bằng cấu trúc mà không thể hiện hóa học lập thể và, ví dụ, hợp chất này có ít nhất hai trung tâm bất đối xứng, cần được hiểu là tên hoặc cấu trúc bao gồm một chất đồng phân lập thể ở dạng tinh khiết hoặc gần như tinh khiết, cũng như là các hỗn hợp của chúng (như các hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, và các hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể trong đó một hoặc nhiều các chất đồng phân lập thể được làm giàu so với (các) chất đồng phân lập thể khác).

Các hợp chất được bộc lộ có thể tồn tại ở các dạng hỗ biến và các hỗn hợp và các chất hỗ biến riêng rẽ được dự tính. Ngoài ra, một số hợp chất có thể biểu hiện hiện tượng đa hình.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó bao gồm đơteri.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dược chứa ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một chất mang dược dụng.

Các hợp chất, hoặc các muối dược dụng của chúng được mô tả ở đây có thể được sử dụng để làm giảm hoạt tính của Btk, hoặc theo cách khác tác động đến các tính chất và/hoặc hoạt động của Btk, chẳng hạn như, độ ổn đinh, mức phosphoryl hóa, hoạt tính

kinaza, mức tương tác với các protein khác, v.v…

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp làm giảm hoạt tính enzym Btk. Theo một số phương án, các phương pháp này bao gồm bước cho Btk tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của chất ức chế Btk. Do đó, sáng chế còn đề xuất các phương pháp ức chế hoạt tính enzym Btk bằng cách cho Btk tiếp xúc với chất ức chế Btk theo sáng chế.

Một phương án của sáng chế bao gồm cả phương pháp điều trị rối loạn đáp ứng đối với sự ức chế Btk ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng một lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị các rối loạn tự miễn dịch, các rối loạn viêm, và bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó.

Thuật ngữ "các rối loạn tự miễn dịch" bao gồm các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến đáp ứng miễn dịch không thích hợp chống lại các kháng nguyên tự nhiên, như viêm não tuỷ cấp rải rác (ADEM), bệnh Addison, rụng tóc từng mảng, hội chứng kháng phospholipit (APS), hội thiếu máu do tan huyết tự miễn, viêm gan tự miễn, bệnh pemphigiod bọng nước (BP), bệnh Celiac (không dung nạp gluten), bệnh viêm da cơ, bệnh đái tháo đường typ 1, hội chứng Goodpasture (bệnh kháng thể – kháng màng đáy cầu thận), bệnh Graves (bệnh bướu giáp độc lan tỏa), hội chứng Guillain-Barre (còn gọi là viêm đa rễ dây thần kinh mất myelin cấp, chứng liệt Landry) (GBS), bệnh Hashimoto, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, bệnh lupus ban đỏ, bệnh mô liên kết hỗn hợp, đa xơ cứng, chứng nhược cơ năng, pemphigus thể thông thường, bệnh thiếu máu ác tính, viêm đa cơ, xơ gan ứ mật nguyên phát, hội chứng Sjogren, viêm động mạch thái dương, và bệnh u hạt Wegener. Thuật ngữ "các rối loạn viêm" bao gồm các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến viêm mạn tính hoặc cấp tính như dị ứng, hen, viêm tuyến tiền liệt, viêm thận tiểu cầu, bệnh viêm vùng chậu (PID), bệnh viêm ruột (IBD, ví dụ, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng), chấn thương tái tưới máu, bệnh thấp khớp, bệnh thải ghép, và bệnh viêm mạch. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh thấp khớp hoặc bệnh lupus. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh đa xơ cứng.

Thuật ngữ "bệnh ung thư" bao gồm cả các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến quá trình sinh trưởng và/hoặc tăng sinh tế bào bất thường, như u thần kinh đệm, ung thư biểu mô tuyến giáp, ung thư biểu mô tuyến vú, ung thư phổi (ví dụ ung thư biểu mô tế bào phổi nhỏ, ung thư biểu mô tế bào phổi không nhỏ), ung thư biểu mô dạ dày, u mô đệm đường tiêu hóa, ung thư biểu mô tuyến tụy, ung thư biểu mô ống mật, ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô tế bào thận, u lympho (ví dụ, u lympho tế bào lớn không biệt hóa), bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào T, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính), bệnh đa u tủy, u trung biểu mô ác tính, ung thư tế bào hắc tố và ung thư đại tràng, (ví dụ, ung thư đại tràng mất ổn định vi vệ tinh mức cao). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh bạch cầu hoặc u lympho.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” và “bệnh nhân” có thể được sử dụng thay thế cho nhau, và có nghĩa là động vật có vú cần điều trị, *ví dụ*, các loài thú cưng (ví dụ, chó, mèo và các loài tương tự), động vật gia súc (ví dụ, bò, lợn, ngựa, cừu, dê và các loài tương tự) và động vật thí nghiệm (ví dụ, chuột cống, chuột nhắt, chuột lang và các loài tương tự). Thông thường, đối tượng là người cần điều trị.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” và “việc điều trị” dùng để chỉ việc đạt được hiệu quả dược lý và/hoặc sinh lý mong muốn. Hiệu quả có thể là hiệu quả trị liệu, bao gồm đạt được, một phần hoặc gần như là, một hoặc nhiều trong số các kết quả sau: giảm một phần hoặc toàn bộ mức độ của bệnh, rối loạn hoặc hội chứng; thuyên giảm hoặc cải thiện triệu chứng lâm sàng hoặc chỉ số liên quan đến rối loạn; hoặc làm chậm, ức chế hoặc làm giảm khả năng tiến triển của bệnh, rối loạn hoặc hội chứng.

Liều hữu hiệu của hợp chất được đề xuất ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, được sử dụng cho một đối tượng có thể là từ 10 µg - 500 mg.

Việc cho động vật có vú sử dụng hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, bao gồm phương pháp phân phối thích hợp bất kỳ. Việc cho động vật có vú sử dụng hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, bao gồm bước cho động vật có vú sử dụng hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, qua đường khu trú, đường tiêu hóa, đường ngoài đường tiêu hóa, qua da, qua niêm mạc, qua đường xông hít, trong bể não, ngoài màng cứng, trong âm đạo, trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong da, trong dịch kính của mắt. Việc cho động vật có vú sử dụng hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, cũng bao gồm cả việc cho động vật có

vú sử dụng qua đường khu trú, đường tiêu hóa, ngoài đường tiêu hóa, qua da, qua niêm mạch, qua đường xông hít, trong bể não, ngoài màng cứng, trong âm đạo, trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong da hoặc trong dịch kính của mắt hợp chất mà làm chuyển hóa trong hoặc trên bề mặt của cơ thể của động vật có vú thành hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó.

Như vậy, hợp chất hoặc muối dược dụng của nó như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng toàn thân, ví dụ, uống, kết hợp với chất dẫn thuốc dược dụng như chất pha loãng trơ hoặc chất mang có thể ăn được. Chúng có thể được bao kín trong viên nang gelatin vỏ cứng hoặc mềm, có thể được ép nén thành các viên nén, hoặc có thể được kết hợp trực tiếp với thức ăn trong chế độ ăn của bệnh nhân. Để sử dụng trị liệu theo đường uống, hợp chất hoặc muối dược dụng của nó như được mô tả ở đây có thể được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược và được sử dụng dưới dạng các viên nén tiêu hóa được, các viên nén ngậm, viên ngậm dẹp, viên nang, cồn ngọt, các hỗn dịch, sirô, hoặc viên nhện, và các dạng tương tự. Các chế phẩm dược và các dạng bào chế này nên chứa ít nhất khoảng 0,1% hợp chất hoạt tính. Tỷ lệ phần trăm của các chế phẩm dược và các dạng bào chế này có thể, tất nhiên, được thay đổi và có thể thuận tiện là nằm trong khoảng từ khoảng 2 đến khoảng 60% khối lượng của một dạng liều đơn vị xác định. Lượng hợp chất hoạt tính trong các chế phẩm hữu ích về mặt trị liệu này có thể là lượng mà sẽ đạt được mức liều hiệu quả.

Các viên nén, viên ngậm dẹp, viên tròn nhỏ, viên nang, và các dạng tương tự có thể bao gồm các thành phần sau: chất kết dính như gôm tragacan, gôm arabic (gôm cây keo), tinh bột ngô hoặc gelatin; tá dược như dicanxi phosphat; chất làm tan rã như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, axit alginic và các chất tương tự; chất bôi trơn như magiê stearat; hoặc chất làm ngọt như sucroza, fructoza, lactoza hoặc aspartam hoặc chất tạo hương vị.

Hợp chất hoạt tính cũng có thể được sử dụng qua đường trong tĩnh mạch hoặc trong phúc mạc bằng cách truyền hoặc tiêm. Các dung dịch chứa hợp chất hoạt tính hoặc các muối của nó có thể được điều chế trong nước, tùy ý được trộn với chất hoạt động bề mặt không gây độc.

Các dạng liều lượng dược phẩm dùng làm ví dụ minh họa để tiêm hoặc truyền có thể bao gồm các thể phân tán hoặc các dung dịch nước vô trùng hoặc bột vô trùng chứa

các thành phần hoạt tính mà thích hợp cho việc bào chế tức thì các dung dịch truyền hoặc tiêm vô trùng. Trong tất cả trường hợp, dạng liều lượng cuối cùng phải vô trùng, chảy được và ổn định trong các điều kiện sản xuất và lưu trữ.

Các dung dịch tiêm vô trùng có thể được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất hoạt tính với lượng cần thiết trong dung môi thích hợp với nhiều thành phần khác nhau được liệt kê ở trên, theo yêu cầu, sau đó là bước khử trùng bằng cách lọc. Trong trường hợp bột vô trùng để pha chế dung dịch tiêm vô trùng, các phương pháp bào chế được ưu tiên có thể là làm khô trong chân không và các kỹ thuật làm khô lạnh, mà có thể tạo ra bột chứa các thành phần hoạt tính cùng với thành phần mong muốn phụ thêm bất kỳ có mặt trong các dung dịch đã được lọc vô trùng trước đó.

Các chất mang rắn dùng làm ví dụ minh họa có thể bao gồm các chất rắn nhỏ mịn như đá tan, đất sét, xenluloza vi tinh thể, silic dioxit, nhôm oxit và các chất tương tự. Chất mang lỏng hữu dụng bao gồm nước, rượu hoặc glycol hoặc hỗn hợp nước-rượu/glycol, trong đó các loại hỗn hợp hoặc nước ngọt, trong đó các hợp chất hoặc các muối dược dụng của chúng như được mô tả ở đây có thể được hòa tan hoặc làm phân tán ở các mức hiệu quả, tùy ý với sự hỗ trợ của chất hoạt động bề mặt không gây độc.

Các liều hữu dụng của hợp chất hoặc muối dược dụng của nó như được mô tả ở đây có thể được xác định bằng cách so sánh hoạt tính *in vitro* của chúng và hoạt tính *in vivo* trên các mô hình động vật. Các phương pháp để ngoại suy các liều hiệu quả trên chuột và các loài động vật khác, so với con người được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này; ví dụ, xem Patent Mỹ số 4,938,949, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Lượng hợp chất hoặc muối dược dụng của nó như được mô tả ở đây, cần thiết để sử dụng trong việc điều trị có thể thay đổi không chỉ theo loại muối cụ thể được chọn mà còn theo đường dùng thuốc, bản chất của tình trạng bệnh được điều trị và tuổi tác và tình trạng bệnh của bệnh nhân và cuối cùng có thể theo quyết định của bác sĩ theo dõi hoặc bác sĩ lâm sàng. Tuy nhiên, nói chung, liều dùng có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 10 mg/kg thể trọng trên ngày.

Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó như được mô tả ở đây có thể được sử dụng thuận tiện ở dạng liều lượng đơn vị; ví dụ, chứa từ 0,01 đến 10 mg, hoặc 0,05 đến 1 mg, thành phần hoạt tính trên một dạng liều lượng đơn vị. Theo một số phương án, liều nhỏ hơn hoặc bằng 5 mg/kg có thể là thích hợp.

Liều dùng mong muốn có thể được trình bày thuận tiện ở dạng một liều duy nhất hoặc ở dạng các liều chia nhỏ được sử dụng trong các khoảng thời gian thích hợp.

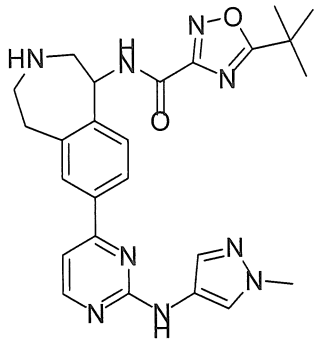
Phương pháp được bộc lộ có thể bao gồm bộ kit chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó như được mô tả ở đây và các tài liệu hướng dẫn mà có thể mô tả cách sử dụng hợp chất hoặc muối dược dụng của nó như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó như được mô tả ở đây cho một tế bào hoặc đối tượng. Cần phải hiểu rằng sáng chế bao gồm cả các phương án khác về các bộ kit mà đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, như bộ kit chứa dung môi (như dung môi vô trùng) để hòa tan hoặc tạo hỗn dịch hợp chất hoặc muối dược dụng của nó như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm trước khi cho một tế bào hoặc đối tượng sử dụng hợp chất hoặc muối dược dụng của nó như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm. Theo một số phương án, đối tượng này có thể là con người.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương pháp LCMS: Các mẫu được phân tích trên thiết bị Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7uM 2,1 x 50mm, số hiệu bộ phận 186002350, MS kiểu: MS:ESI+ phạm vi quét 100-1000 dalton. Phát hiện PDA 210-400 nm. Phương pháp này sử dụng građien tuyến tính nước 95%/5% MeCN (các điều kiện ban đầu) đến H_2O 5%/MeCN 95% trong 1 phút, giữ ở H_2O 5%/MeCN 95% đến thời điểm 1,3 phút ở tốc độ 0,7ml/phút trong axit trifloaxetic 0,1% (0,1% thể tích/thể tích) và thể tích tiêm là 0,5 uL.

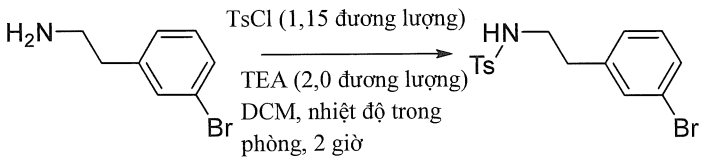
Phân tách bằng sắc ký SFC: Thực hiện từng lần phân tách với các điều kiện như được xác định trong các ví dụ dưới đây, bao gồm tên cột/số hiệu bộ phận, phương pháp phân tách, cài đặt bộ điều chỉnh áp suất thấp trên hệ thống sắc ký SFC, vận tốc dòng, bước sóng phát hiện, thể tích tiêm, nồng độ mẫu và chất pha loãng mẫu.

Ví dụ 1: 5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit



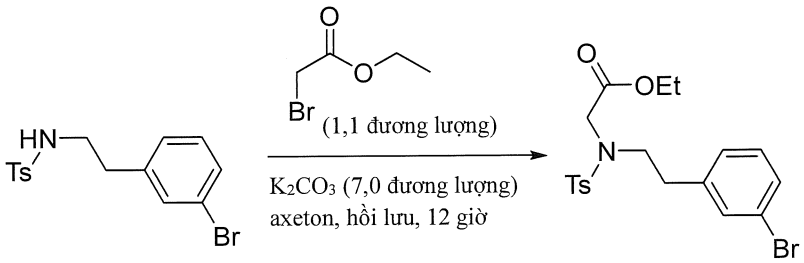
(hợp chất 1)

1. Tổng hợp N-(3-bromphenetyl)-4-metylbenzensulfonamit



Thêm trietylamin (2,02 g, 20 mmol) và TsCl (2,18 g, 11,5 mmol) vào hỗn hợp gồm 2-(3-bromphenyl)etanamin (2 g, 10 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, pha loãng bằng NaOH (1N, 100 mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (100 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không thu được N-(3-bromphenetyl)-4-metylbenzensulfonamit (3,5 g, hiệu suất: 100%) ở dạng dầu màu vàng. ESI-MS $(M+H)^+$: 354,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03-7,02 (m, 1H), 4,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,73 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

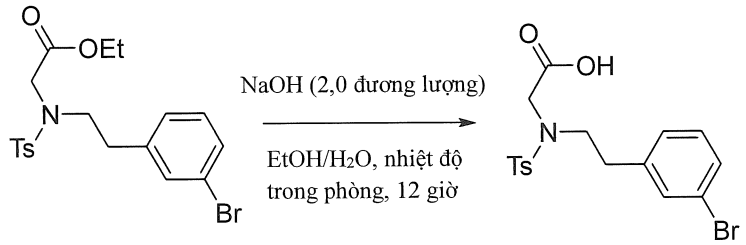
2. Tổng hợp etyl 2-(N-(3-bromphenetyl)-4-metylphenylsulfonamido)axetat



Thêm K_2CO_3 (19,3 g, 140 mmol) và etyl 2-bromaxetat (3,67 g, 22 mmol) vào hỗn hợp gồm N-(3-bromphenetyl)-4-metylbenzensulfonamit (7,2 g, 20 mmol) trong

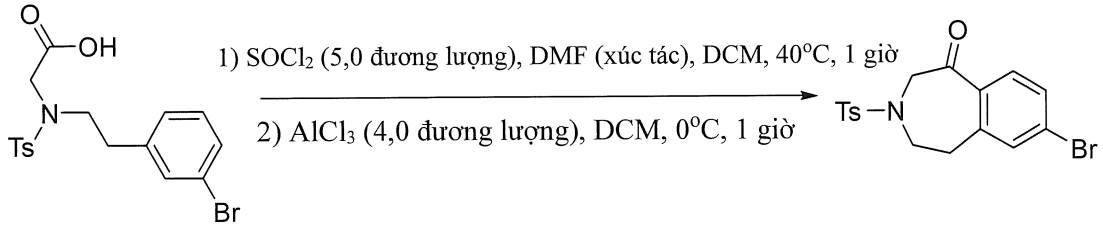
$(CH_3)_2CO$ (80 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 60 °C trong 12 giờ, làm mát đến nhiệt độ trong phòng và lọc muối ra. Cô dịch lọc thu được trong chân không thu được etyl 2-(N-(3-bromphenetyl)-4-metylphenylsulfonamido)axetat (8,78 g, hiệu suất: 100%) ở dạng dầu màu vàng. ESI-MS $(M+H)^+$: 440,0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 4,08 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

3. Tổng hợp axit 2-(N-(3-bromphenetyl)-4-metylphenylsulfonamido)axetic



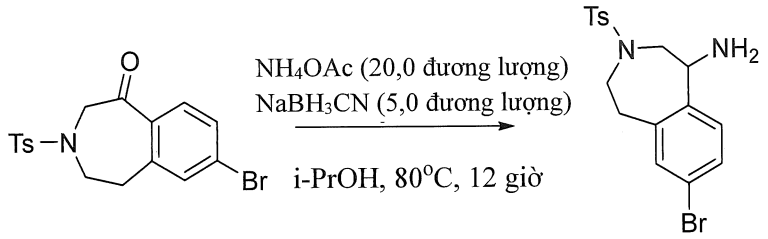
Thêm NaOH (1,6 g, 40 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(N-(3-bromphenetyl)-4-metylphenylsulfonamido)axetat (8,78 mg, 20 mmol) trong EtOH (40 mL) và H_2O (40 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau đó loại dung môi và điều chỉnh phần cặn đến độ pH = 3 bằng HCl (1 N). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (100 mL x 3). Làm khô các lớp hữu cơ trên (Na_2SO_4) và cô trong chân không thu được axit 2-(N-(3-bromphenetyl)-4-metylphenylsulfonamido)axetic ở dạng chất rắn màu vàng (8,2 g, hiệu suất: 100%). ESI-MS $(M+H)^+$: 412,0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H).

4. Tổng hợp 7-brom-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-on



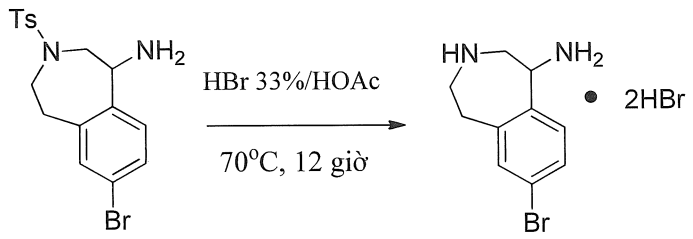
Thêm $SOCl_2$ (11,9 g, 100 mmol) và DMF (lượng xúc tác) vào dung dịch chứa axit 2-(N-(3-bromphenetyl)-4-metylphenylsulfonamido)axetic (8,2 g, 20 mmol) trong CH_2Cl_2 (100 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 40 °C trong 1 giờ. Sau đó loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và làm khô trong chân không trong 2 giờ. Hòa tan phần cặn trong CH_2Cl_2 (100 mL) và làm lạnh trong bể nước đá. Thêm $AlCl_3$ (10,56 g, 80 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở 0 °C-nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Đổ hỗn hợp này vào trong HCl đậm đặc (20 mL) và chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), làm khô (Na_2SO_4), và cô trong chân không thu được phần cặn mà được tinh chế bằng cột silica gel (ete dầu hỏa : EtOAc = 4 : 1) thu được 7-brom-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-on ở dạng chất rắn màu vàng (1,88 g, hiệu suất: 24%). ESI-MS $(M+H)^+$: 394,1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H).

5. Tổng hợp 7-brom-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin



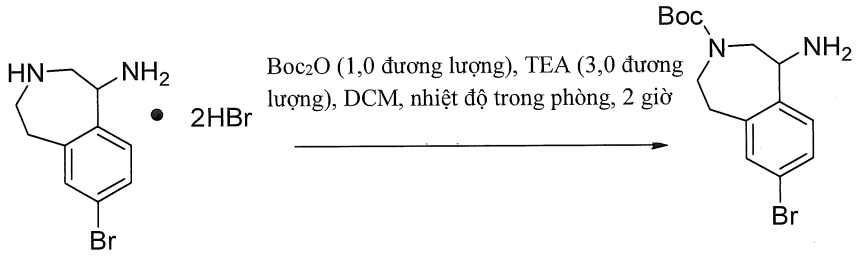
Tổng hợp 7-brom-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin tương tự như quy trình trong Ví dụ 2. Tinh chế phần cặn bằng cột silica gel (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1) thu được 7-brom-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin ở dạng chất rắn màu vàng (154 mg, hiệu suất: 64%). ESI-MS $(M+H)^+$: 395,1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,12-4,40 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

6. Tổng hợp 7-brom-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin



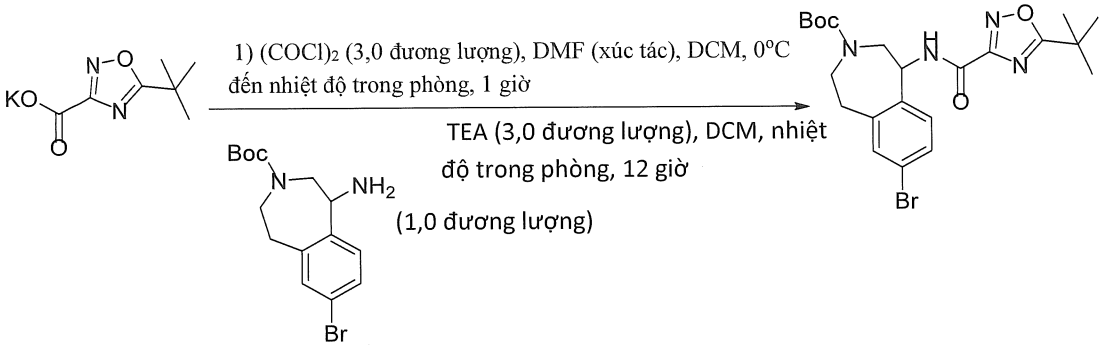
Khuấy hỗn hợp gồm 7-brom-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin (1,2 g, 3,04 mmol) trong HBr/HOAc (33%, 20 mL) ở 70 °C trong 12 giờ. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng xuống, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (60 mL) và lọc kết tủa thu được và làm khô trong chân không thu được 7-brom-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amin (870 mg, hiệu suất: 71%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS $(M+H)^+$: 241,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,65-7,63 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,17-5,14 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,27-3,14 (m, 2H).

7. Tổng hợp tert-butyl 1-amino-7-brom-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat



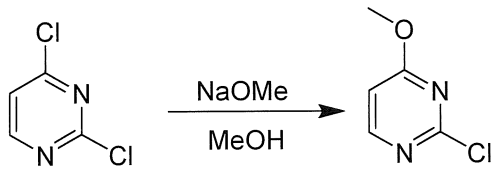
Thêm Boc_2O (333 mg, 1,0 mmol) vào hỗn hợp gồm 7-brom-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-1-amin (680 mg, 1,7 mmol) và trietylamin (515 mg, 5,1 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL), rửa lớp hữu cơ bằng nước (30 mL) và nước muối (30 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không thu được tert-butyl 1-amino-7-brom-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2*H*)-carboxylat (450 mg, hiệu suất: 77%) ở dạng dầu màu vàng. ESI-MS $(M+H)^+$: 341,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,83-3,66 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,37-3,14 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

8. Tổng hợp tert-butyl 7-brom-1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat



Thêm $(COCl)_2$ (567 mg, 4,5 mmol) và DMF (lượng xúc tác) ở 0 °C vào hỗn hợp gồm kali 5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat (358 mg, 1,5 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này. Làm khô phần cặn *trong chân không*, sau đó hòa tan trong CH_2Cl_2 (10 mL), thêm tert-butyl 1-amino-7-brom-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat (408 mg, 1,5 mmol) và trietylamin (454 mg, 4,5 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL) và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột silica gel (PE (ete dầu hỏa): EtOAc (etyl axetat) = 4:1) thu được tert-butyl 7-brom-1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat (290 mg, hiệu suất: 38%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS (M+H-56) $^+$: 437,0. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,42-7,38 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 4,01-3,87 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,38 (s, 9H).

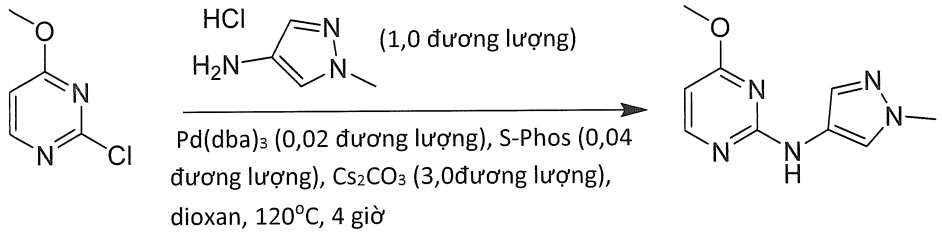
9. Tổng hợp 2-clo-4-metoxypyrimidin



Thêm từng giọt dung dịch chứa NaOMe (2,84 g, 52,5 mmol) trong MeOH (20 mL) ở 0 °C vào dung dịch chứa 2,4-diclopyrimidin (7,5 g, 50 mmol,) trong MeOH (80 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không thu được sản phẩm thô. Đổ sản phẩm thô này vào 150 mL nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (100 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không thu được 2-clo-4-metoxypyrimidin (5,9 g, hiệu suất: 82%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ESI-MS (M+H)

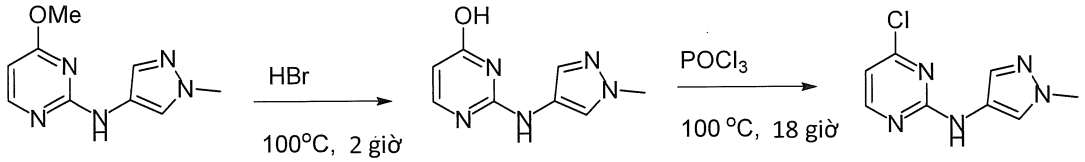
$^{+}$: 145,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

10. Tổng hợp 4-metoxy-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin



Thêm 1-metyl-1H-pyazol-4-amin hydroclorua (111 g, 0,83 mol), Cs_2CO_3 (0,83 kg, 2,5 mol), S-Phos (13,3 g, 0,03 mol) và $Pd_2(dba)_3$ (16,7 g, 0,02 mol) vào dung dịch chứa 2-clo-4-metoxypyrimidin (120 g, 0,83 mol) trong dioxan (2 L). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong khí N_2 trong 4 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm nước (4 L) vào. Phân tách các lớp và chiết pha nước bằng EtOAc (3x2 L). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (3L), làm khô (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (PE : EtOAc = 5 : 1 đến 1 : 1) thu được 4-metoxy-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (73 g, hiệu suất: 43%) ở dạng chất rắn màu nâu vàng. ESI-MS $(M+H)^{+}$: 205,8.

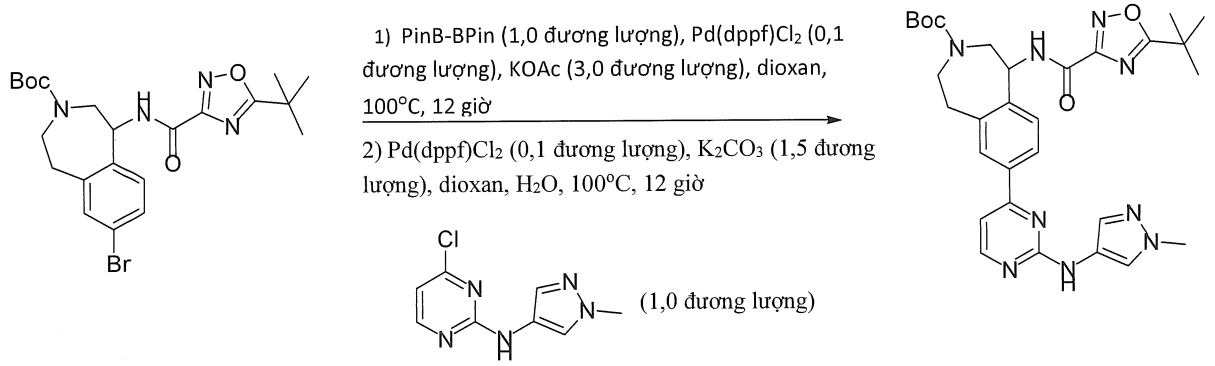
11. Tổng hợp 4-clo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin



Thêm HBr (11,2L, 38% trong nước) vào 4-metoxy-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (1,4 kg, 6,8 mol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và sau đó thêm $POCl_3$ (11,2 L) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô. Thêm nước (10 L) vào phần cặn và điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến pH = 14 bằng NaOH (4 M) trong nước. Chiết pha nước có tính kiềm bằng EtOAc (3x10 L). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (9L), làm khô (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (PE :

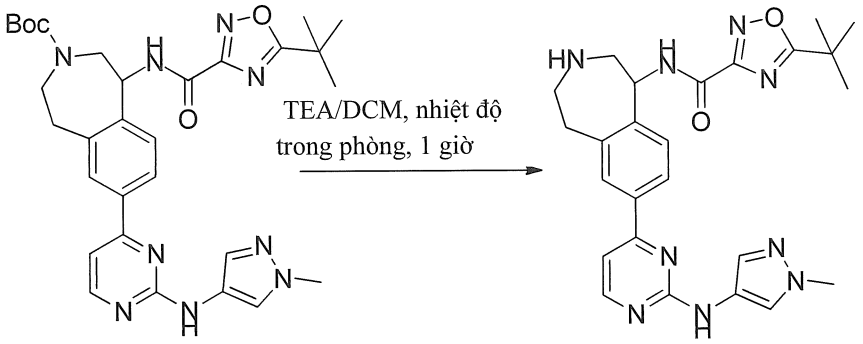
EtOAc = 5 : 1 đến 2 : 1) thu được 4-clo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin ở dạng chất rắn màu trắng (770 g, hiệu suất:54%). ESI-MS $(M+H)^+$: 210,0.

12. Tổng hợp tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat



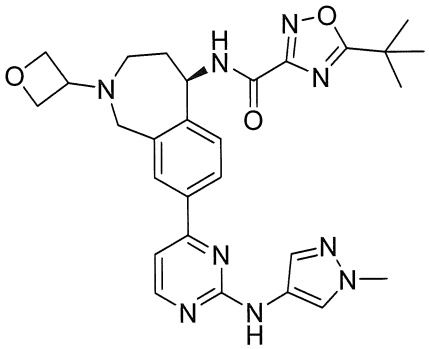
Thêm nhanh KOAc (303 mg, 3,09 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (81 mg, 0,1 mmol) vào hỗn hợp gồm tert-butyl 7-brom-1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat (510 mg, 1,03 mmol) và PinB-BPin (263 mg, 1,0 mmol) trong 1,4-dioxan khan (10 mL) trong N_2. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 12 giờ trong N_2. Sau khi làm mát xuống, thêm 4-clo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (237 mg, 1,13 mmol), K_2CO_3 (213 mg, 1,54 mmol) và H_2O (2,5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 12 giờ trong N_2. Sau khi làm mát xuống, cô hỗn hợp này và tinh chế bằng cột silica gel (CH_2Cl_2 : PE : EtOAc = 1 : 1 : 1) thu được tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat (250 mg, hiệu suất: 41%) ở dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS $(M+H)^+$: 588,2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,99-7,98 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,54-5,47 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 4H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

13. Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit



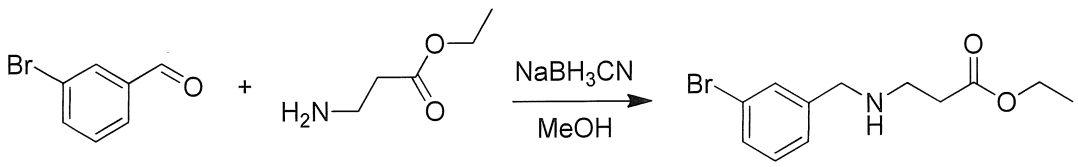
Thêm tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat (230 mg, 0,39 mmol) vào dung dịch chứa TFA (1 mL) trong CH_2Cl_2 (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó cô và tinh chế bằng HPLC điều chế (CH_3CN/nước NH_4HCO_3 0,05% là pha động) thu được 5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (120 mg, hiệu suất: 58%). ESI-MS $(M+H)^+$: 488,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,37-8,35 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,24-3,19 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 3H), 2,99-2,94 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ví dụ 2. (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 2)



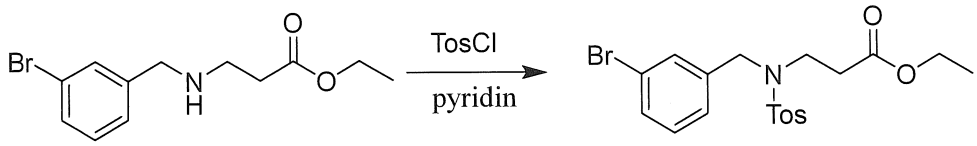
Phương pháp 1:

1. Điều chế etyl este của axit 3-(3-Bromo-benzylamino)-propionic



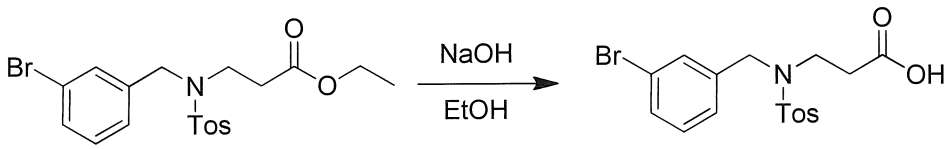
Thêm từng phần nhỏ trietylamin (60,7 g, 0,6 mol) và $NaCNBH_3$ (56,5 g, 0,9 mol) vào dung dịch chứa etyl 3-aminopropanoat (46,0 g, 0,3 mol) và 3-brombenzaldehyt (55,5 g, 0,3 mol) trong MeOH (1,2 L). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và pha loãng phần cặn bằng nước (600 mL). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 x 500 mL). Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không thu được etyl este của axit 3-(3-brom-benzylamino)-propionic (46,5 g, hiệu suất: 54%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 4,04 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

2. Điều chế etyl este của axit 3-[(3-Bromo-benzyl)-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-propionic



Thêm TosCl (61,0 g, 0,32 mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa etyl este của axit 3-(3-brom-benzylamino)-propionic (45,6 g, 0,16 mol) trong pyridin (500 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120 °C trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc = 10:1 đến 5:1) thu được etyl este của axit 3-[(3-Bromo-benzyl)-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-propionic (61 g, hiệu suất: 88%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,31 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,10 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

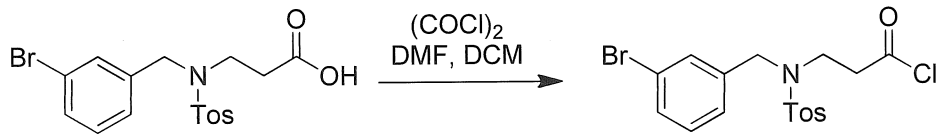
3. Điều chế axit 3-[(3-Bromo-benzyl)-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-propionic



Thêm từng phần nhỏ NaOH (11,2 g, 0,28 mol) vào dung dịch chứa etyl este của axit 3-[(3-Bromo-benzyl)-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-propionic (60,0 g, 0,14 mol) trong dung

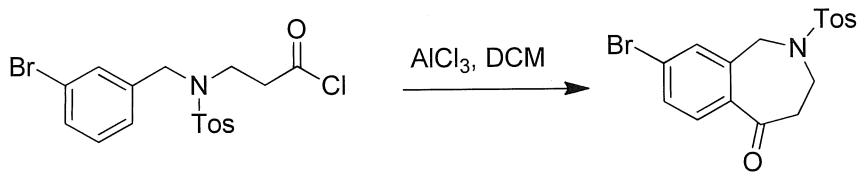
môi hỗn hợp gồm EtOH (600 mL) và H_2O (60 mL), khuấy dung dịch phản ứng ở 60 °C trong 4 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng đến 0 °C và axit hóa đến độ pH = 5 bằng HCl đậm đặc. Cô dung môi trong chân không thu được phần cặn mà được chiết bằng EtOAc (3 x150 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không thu được axit 3-[(3-Bromo-benzyl)-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-propionic (45,2 g, hiệu suất: 78,6%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12,28 (br, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,32 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,29 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

4. Điều chế 3-[(3-Bromo-benzyl)-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-propionyl clorua



Thêm từng giọt DMF (1 mL) và oxalyl clorua (27,9 g, 0,22 mol) từng phần nhỏ vào dung dịch chứa axit 3-[(3-Bromo-benzyl)-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-propionic (45,2 g, 0,11 mol) trong CH_2Cl_2 (1000 mL). Khuấy dung dịch phản ứng ở 55 °C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp này trong chân không thu được 3-[(3-Bromo-benzyl)-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-propionyl clorua thô (47,2 g, hiệu suất: 99%) ở dạng dầu màu đen, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

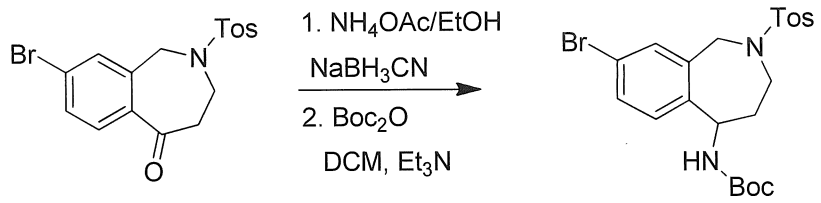
5. Điều chế 8-Bromo-2-(toluen-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[c]azepin-5-on



Thêm từng phần nhỏ $AlCl_3$ (29,3 g, 0,22 mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 3-[(3-Bromo-benzyl)-(toluen-4-sulfonyl)-amino]-propionyl clorua (47,0 g, 0,11 mol) trong CH_2Cl_2 khan (1200 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 55 °C trong 2 giờ. Đổ hỗn hợp phản ứng vào trong nước đá (1,2 L) và chiết bằng (500 mL). Cô lớp hữu cơ trong chân không thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc = 5:1 đến 2:1) thu được 8-brom-2-(toluen-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[c]azepin-5-on (35 g, hiệu suất: 81%) ở dạng chất rắn màu trắng.

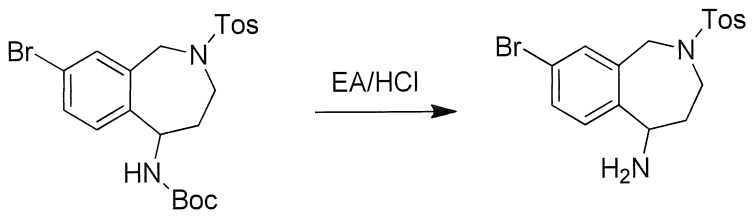
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,42 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).

6. Điều chế tert-butyl este của axit [8-Bromo-2-(toluen-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl]-carbamic



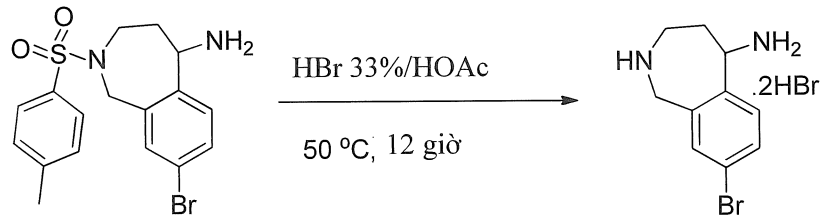
Thêm từng phần nhỏ NH_4OAc (18,5 g, 0,24 mol) và $NaCNBH_3$ (14,9 g, 0,24 mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 8-brom-2-(toluen-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[c]azepin-5-on (32,0 g, 0,08 mol) trong EtOH (600 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 95 °C trong 16 giờ. Đổ hỗn hợp này vào trong nước đá (500 mL) và sau đó loại bỏ EtOH trong chân không. Chiết phần cặn bằng CH_2Cl_2 (3 x 500 mL). Cô dung môi được gộp lại. Hòa tan lại phần cặn trong CH_2Cl_2 (300 mL) và thêm trietylamin (12,2 g, 0,12 mol) và $(Boc)_2O$ (34,6 g, 0,12 mol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và sau đó cô trong chân không thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc = 8:1 đến 2:1) thu được tert-butyl este của axit [8-brom-2-(toluen-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl]-carbamic (16,7 g, hiệu suất: 42%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO d_6, 300 MHz): δ 7,62-7,51 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,53 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

7. Điều chế 8-Bromo-2-(toluen-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-ylamin



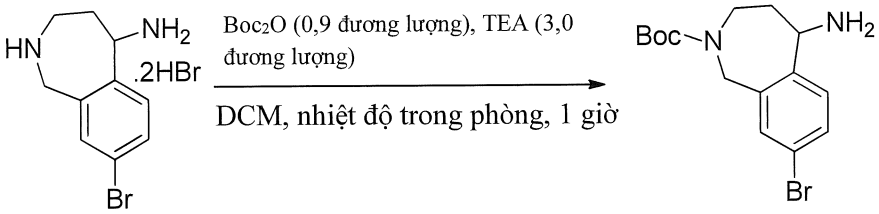
Khuấy dung dịch chứa tert-butyl este của axit [8-brom-2-(toluen-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl]-carbamic (14,8 g, 0,03 mol) trong HCl/EtOAc (150 mL) ở 25 °C trong 4 giờ. Lọc chất rắn thu được và rửa bằng MeOH và Et_2O thu được sản phẩm 8-brom-2-(toluen-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-ylamin (10,5 g, hiệu suất: 89%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8,79 (br, 3H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,71-4,61 (m, 2H), 4,31 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H). LC-MS: m/z 395,0/397,0 $[M+H]^+$.

8. Tổng hợp 8-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-amin



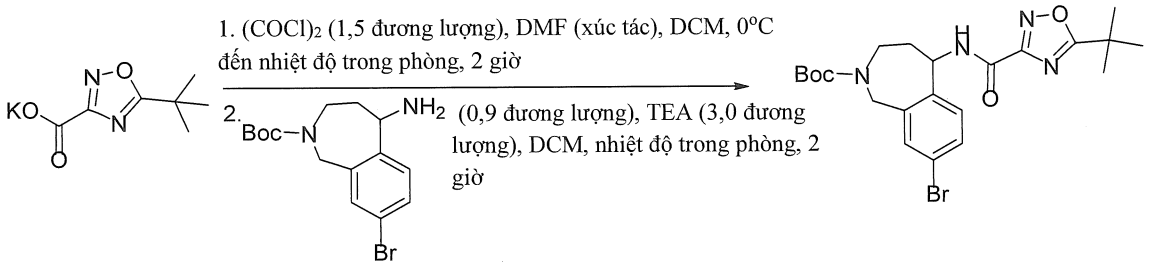
Gia nhiệt dung dịch chứa 8-brom-2-(toluen-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-ylamin (2,00 g, 5,06 mmol) trong HBr (dung dịch 33% trong axit axetic, 20 mL) ở 50 °C trong 12 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng dung dịch này bằng EtOAc (50 mL). Gom chất rắn màu trắng bằng cách lọc và làm khô trong chân không thu được sản phẩm thô 8-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-amin (1,66 g, hiệu suất: 82%), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ESI-MS $(M+H)^+$ 241,1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,72-7,55 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,99-4,98 (m, 1H), 4,51 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,62-3,49 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 1H).

9. Tổng hợp tert-butyl 5-amino-8-brom-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat



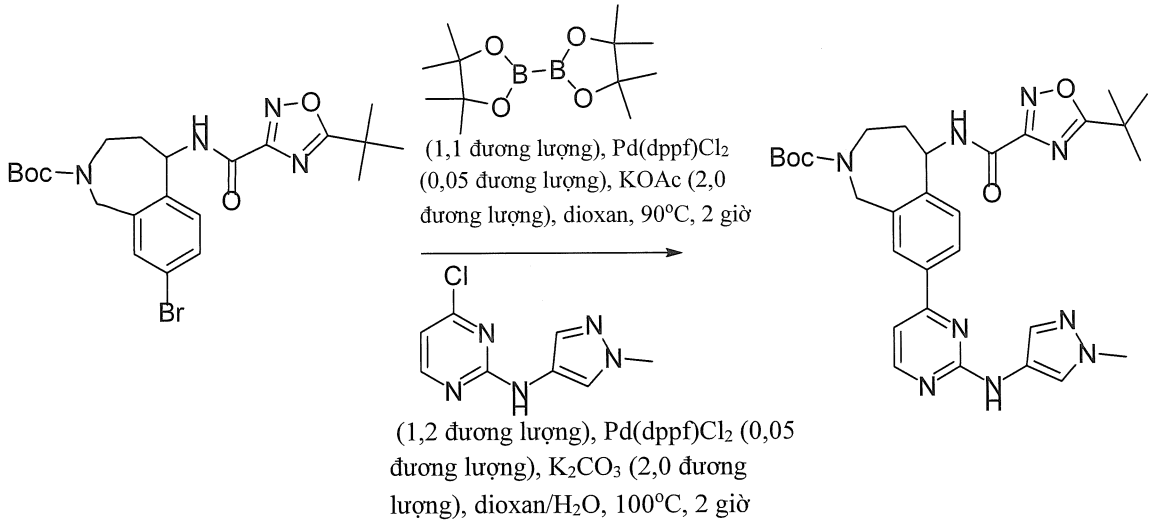
Thêm $(Boc)_2O$ (314 mg, 1,44 mmol) vào dung dịch chứa 8-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-amin (640 mg, 1,60 mmol) và trietylamin (490 mg, 4,8 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL), rửa hỗn hợp này bằng nước muối (20 mL x 2). Cô pha hữu cơ trong chân không và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O có $NH_3.H_2O$ 0,05% là pha động) thu được tert-butyl 5-amino-8-brom-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat ở dạng dầu không màu (364 mg, hiệu suất: 67%). ESI-MS $(M+H)^+$: 341,1.

10. Điều chế tert-butyl 8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat



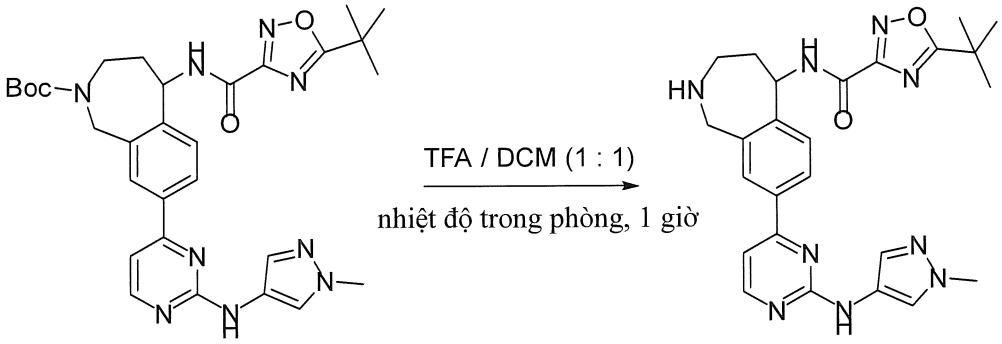
Tổng hợp tert-butyl 8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat tương tự như quy trình của tert-butyl 7-brom-1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat trong Ví dụ 1, Bước 8. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O có NH_4HCO_3 0,05% là pha động) thu được tert-butyl 8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (4,5 g, hiệu suất: 70%). ESI-MS $(M+H)^+$: 493,3.

11. Điều chế tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat



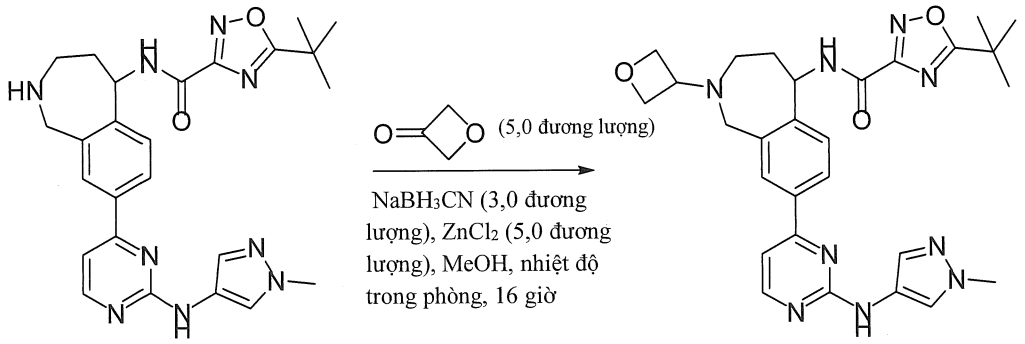
Tổng hợp tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat tương tự như quy trình của tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat trong Ví dụ 1, Bước 12. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/MeOH = 15:1) thu được tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (1,2 g, hiệu suất: 28%). ESI-MS $(M+H)^+$: 588,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,43-8,38 (m, 1H), 8,11-7,95 (m, 3H), 7,67-7,48 (m, 2H), 7,25-7,24 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 3H), 3,64-3,54 (m, 1H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 9H), 1,22 (s, 9H).

12. Điều chế 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit



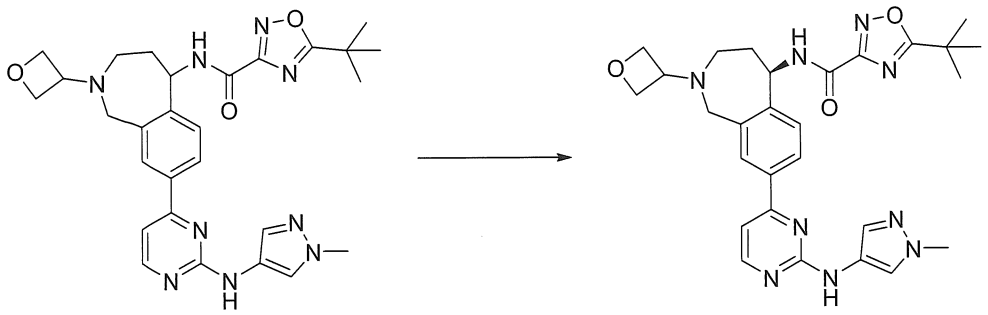
Thêm TFA (5 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat (600 mg, 1,0 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL), khuấy hỗn hợp này 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô, sản phẩm thô (440 mg, hiệu suất: 85%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $(M+H)^+$: 488,3.

13. Điều chế 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit



Thêm $NaBH_3CN$ (66 mg, 1,08 mmol) và $ZnCl_2$ (246 mg, 1,8 mmol) vào dung dịch chứa 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (180 mg, 0,36 mmol) và dihydrofuran-3(2H)-on (132 mg, 1,8 mmol) trong MeOH (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi cô và pha loãng bằng nước (30 mL), chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (80 mL x 2). Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng H_2O (60 mL) và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O có NH_4HCO_3 0,05% là pha động) thu được 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (114 mg, hiệu suất: 49%). ESI-MS $(M+H)^+$: 544,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,92-7,85 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,67-4,55 (m, 4H), 3,84-3,70 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

14. Điều chế (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit

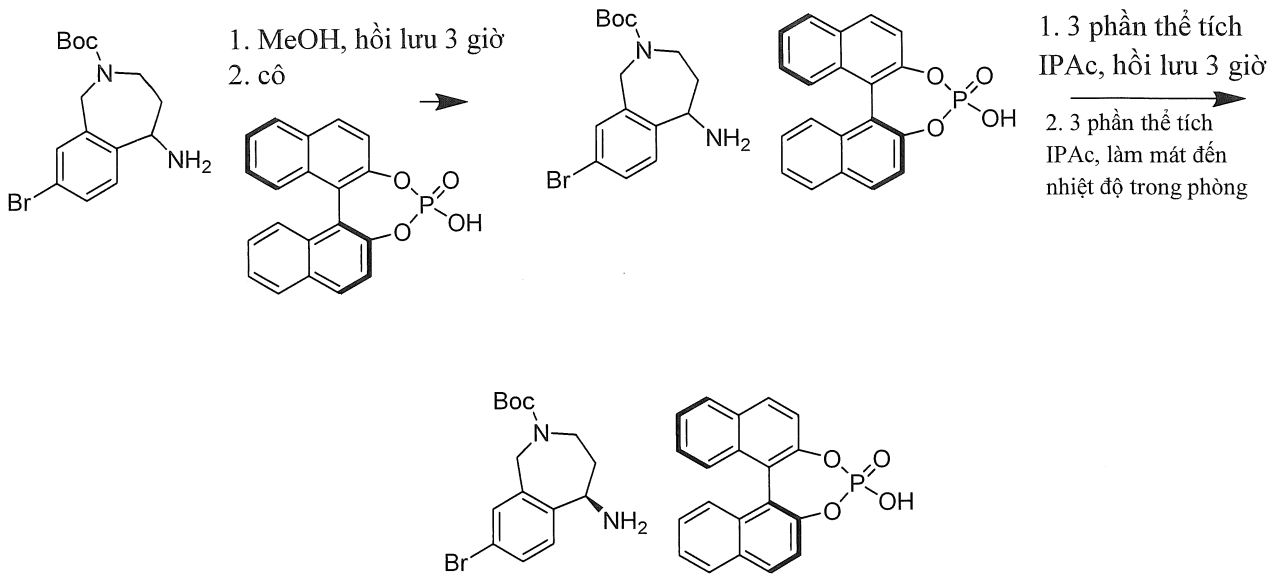


Cho 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit qua quá trình phân tách bằng sắc ký SFC (OD-H (2 x 25 cm), metanol 30%/CO_2, 100 bar, 60 mL/phút, 220 nm, thể tích tiêm: 1,5 mL, 9 mg/mL, metanol) và thu được 34,8 mg hợp chất của đỉnh-1 (độ tinh khiết hóa học 99%, ee (lượng dư đồng phân đối quang) >99%) và 37,1 mg hợp chất của đỉnh-2 (độ tinh khiết hóa học 99%, ee >99%).

Đỉnh 2 được gán là axit 5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylic {(R)-8-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-oxetan-3-yl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl}-amit: LCMS: Rt 0,88 phút, m/z 544,00. 1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,40 (d, J = 5,02 Hz, 1H), 7,87 - 8,09 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,55 - 4,77 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,75 - 3,85 (m, 3H), 2,75 - 3,10 (m, 2H), 1,89 - 2,42 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

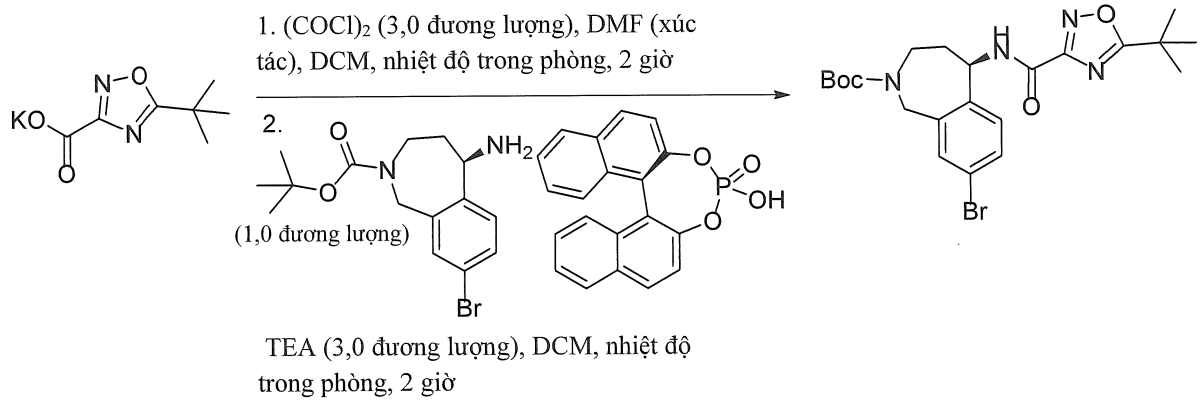
<u>Phương pháp 2</u>

1. Phân giải bất đối xứng tert-butyl 5-amino-8-brom-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat thu được hợp chất tert-butyl (R)-5-amino-8-brom-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat cùng với (11bS)-4-hydroxydinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (1:1)



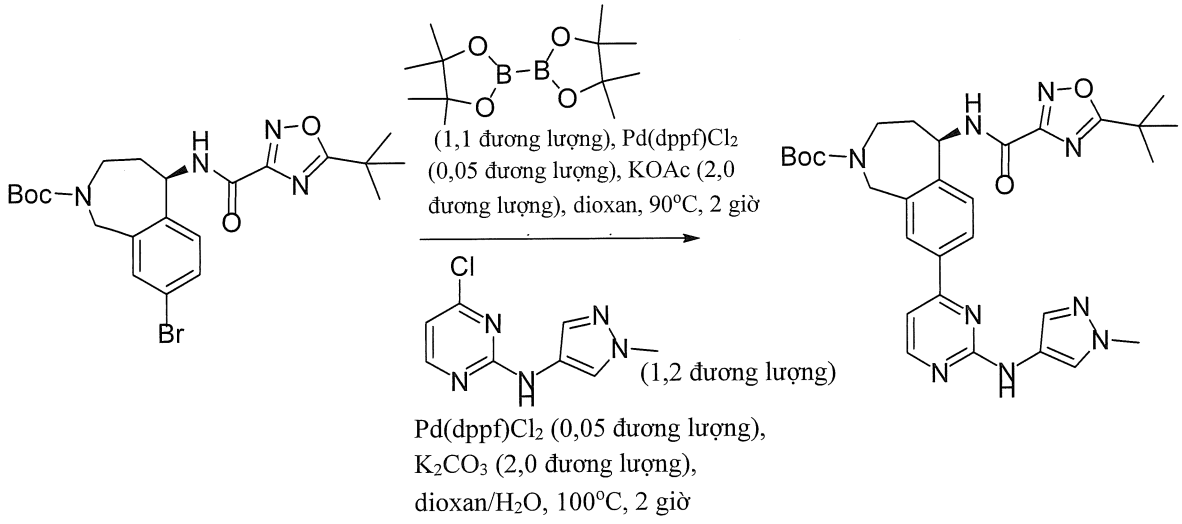
Thêm MeOH (4,8 L) và (*S*)-(-)-1,1'-binaphtyl-2,2'-diyl hydrophosphat (816,6 g, 2,34 mol) vào tert-butyl 5-amino-8-brom-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat (800 g, 2,34 mol). Khuấy hỗn hợp này ở 25 °C trong 30 phút và tạo thành huyền phù đặc màu vàng. Khuấy huyền phù đặc ở nhiệt độ hồi lưu (70 °C) thu được dung dịch màu vàng. Cô hỗn hợp này đến khô và thêm IPAc (3,44 L) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 70 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm phần bổ sung IPAc (3,44 L) vào. Tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Lọc huyền phù đặc này trên máy ly tâm và rửa bánh lọc này ba lần, mỗi lần bằng 7 phần thể tích IPAc. Làm khô bánh lọc ướt này trong thời gian ngắn thu được hợp chất tert-butyl (R)-5-amino-8-brom-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat cùng với (11bS)-4-hydroxydinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (1:1) (515 g. hiệu suất:64% ([giả sử thu hồi tối đa là 50%], 91,3% ee) ở dạng chất rắn màu trắng. Có thể lặp lại quá trình tái kết tinh này để tăng ee đến 97,2%.

2. Điều chế tert-butyl (R)-8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



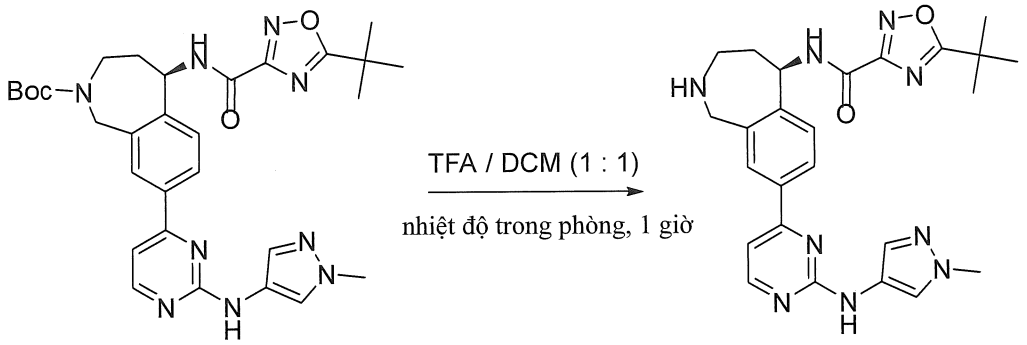
Thêm DMF (lượng xúc tác) vào dung dịch chứa kali 5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat (800 mg, 4,0 mmol) và oxalyl clorua (2,0 g, 16 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó cô bằng CH_2Cl_2 hai lần. Pha loãng phần cặn bằng CH_2Cl_2 (20 mL) và thêm hợp chất tert-butyl (R)-5-amino-8-brom-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat cùng với (11bR)-4-hydroxydinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (1:1) (2,0g, 3,0 mmol) và trietylamin (900 mg, 9,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silica gel (PE : EtOAc = 2 : 1) thu được tert-butyl (R)-8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (1,2 g, hiệu suất: 80%). ESI-MS $(M+Na)^+$: 515,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,48-7,36 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 5,61-5,50 (m, 1H), 4,70-4,51 (m, 1H), 4,38-4,29 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,40-1,37 (m, 9H).

3. Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



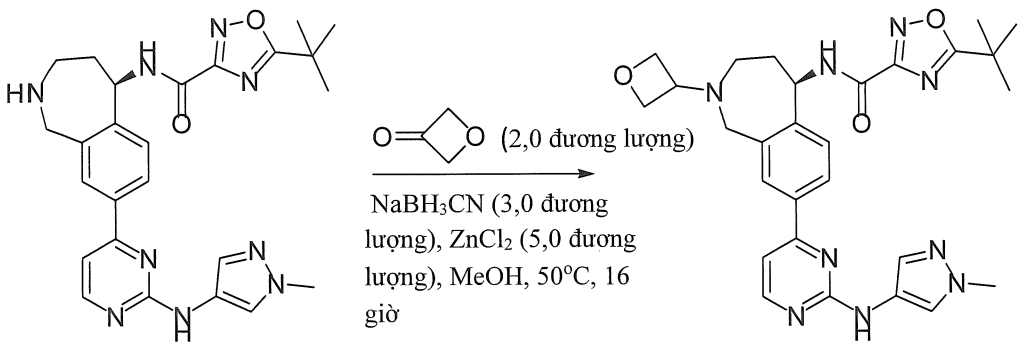
Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat tương tự như quy trình cho tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat trong Ví dụ 1, Bước 12. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (EtOAc : MeOH = 15 : 1) thu được tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (1,5 g, hiệu suất: 43%). ESI-MS $(M+H)^+$: 588,3.

4. Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit



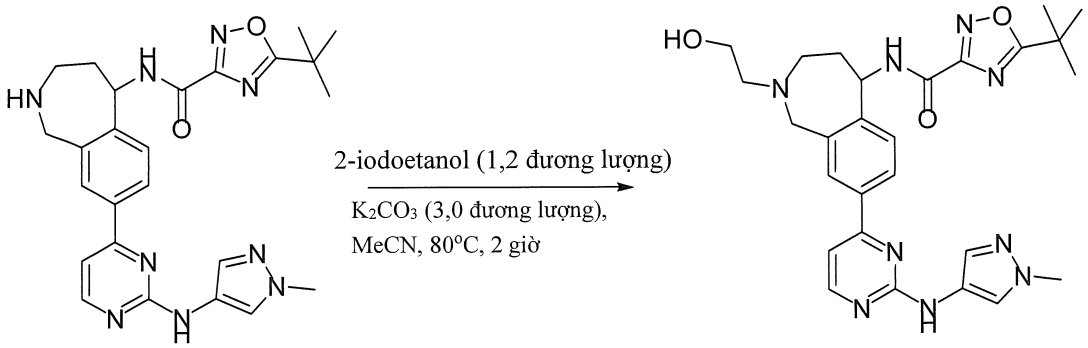
Thêm TFA (10 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (1,4 g, 2,3 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng và sản phẩm thô (1,0 g, hiệu suất: 81%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $(M+H)^+$: 488,3.

5. Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (I-RP33)



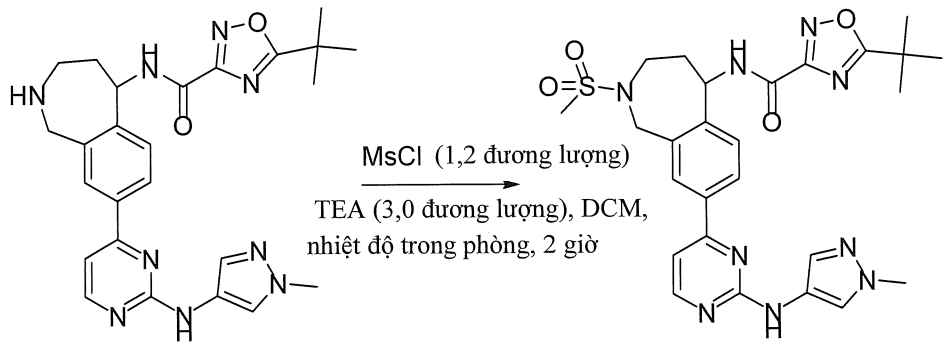
Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit tương tự như quy trình cho 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit được mô tả trên đây trong phương pháp 1, bước 13. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (EtOAc : MeOH = 20 : 1) thu được (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (746 mg, hiệu suất: 67%). ESI-MS $(M+H)^+$: 544,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,78-4,67 (m, 4H), 3,96-3,82 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

Ví dụ 3. 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 3)



Thêm 2-iodoetanol (141 mg, 0,82 mmol) và K_2CO_3 (170 mg, 1,23 mmol) vào dung dịch chứa 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (200 mg, 0,41 mmol) trong CH_3CN (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (100 mL), rửa bằng nước (60 mL) và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O có NH_4HCO_3 0,05% là pha động) thu được 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (90 mg, hiệu suất: 32%). ESI-MS $(M+H)^+$: 532,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,22-4,10 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,31-2,27 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).

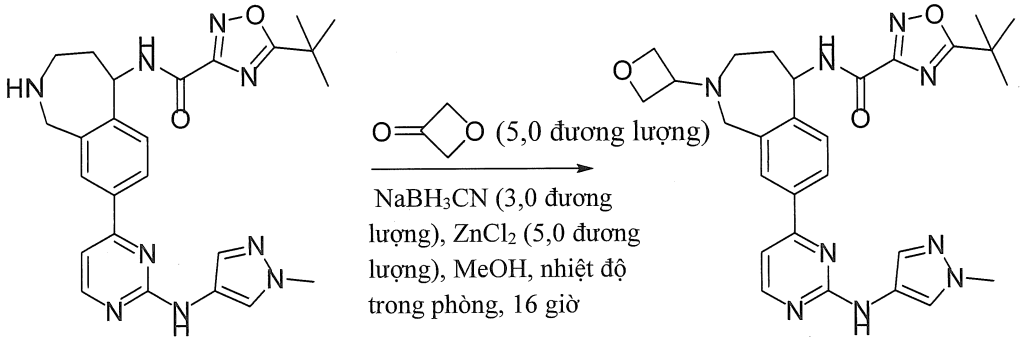
Ví dụ 4. 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 4)



Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit tương tự như quy trình cho 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit trong Ví dụ 15. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O có NH_4HCO_3 0,05% là pha động) thu được 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (98 mg, hiệu suất: 60%). ESI-MS $(M+H)^+$: 566,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,45 (d, J = 4,8

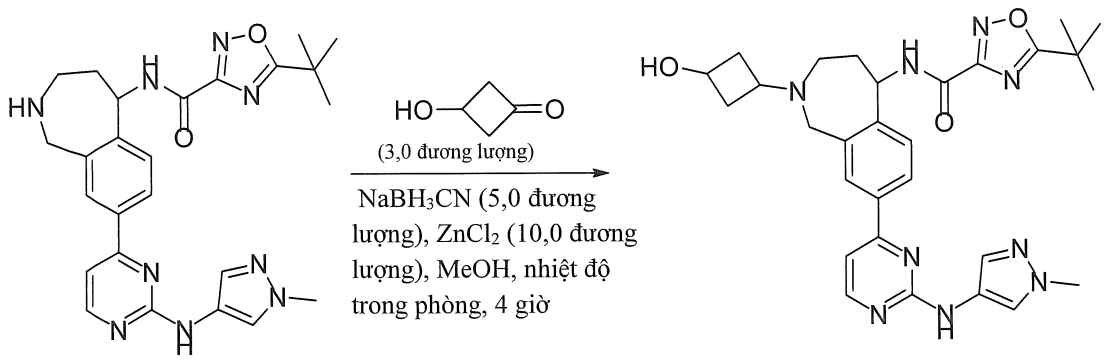
Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,72 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,66-3,63 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,39-2,21 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ví dụ 5. 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 5)



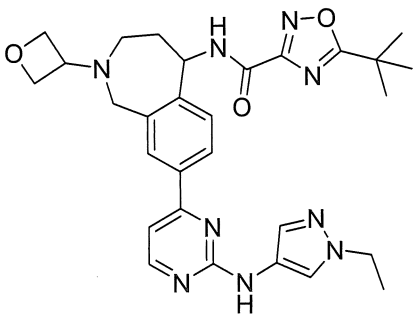
Thêm $NaBH_3CN$ (66 mg, 1,08 mmol) và $ZnCl_2$ (246 mg, 1,8 mmol) vào dung dịch chứa 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (180 mg, 0,36 mmol) và dihydrofuran-3(2H)-on (132 mg, 1,8 mmol) trong MeOH (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi cô và pha loãng bằng nước (30 mL), chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (80 mL x 2). Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng H_2O (60 mL) và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O có NH_4HCO_3 0,05% là pha động) thu được 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (114 mg, hiệu suất: 49%). ESI-MS $(M+H)^+$: 544,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,92-7,85 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,67-4,55 (m, 4H), 3,84-3,70 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Ví dụ 6. 5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 6)

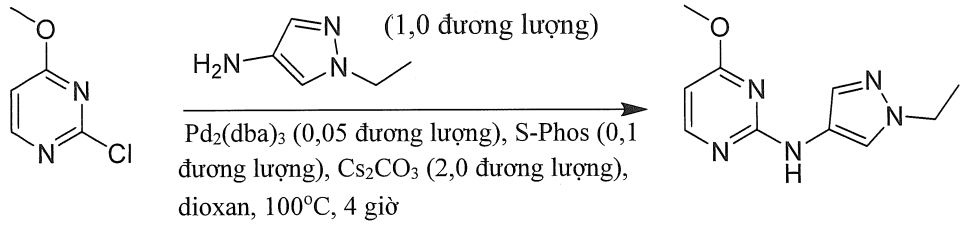


Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit tương tự như quy trình cho 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit trong Ví dụ 5. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silica gel (EtOAc : MeOH = 10 : 1) thu được 5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (102 mg, hiệu suất: 53%). ESI-MS $(M+H)^+$: 557,7. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,86-3,78 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Ví dụ 7. 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 7)

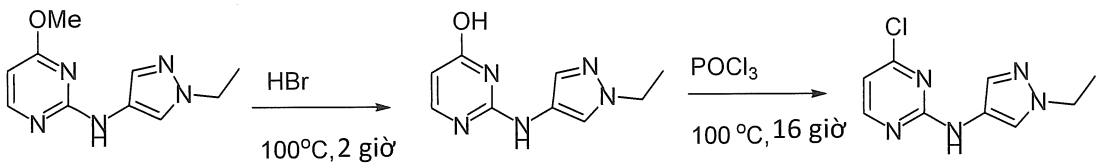


1. Tổng hợp 4-metoxy-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin



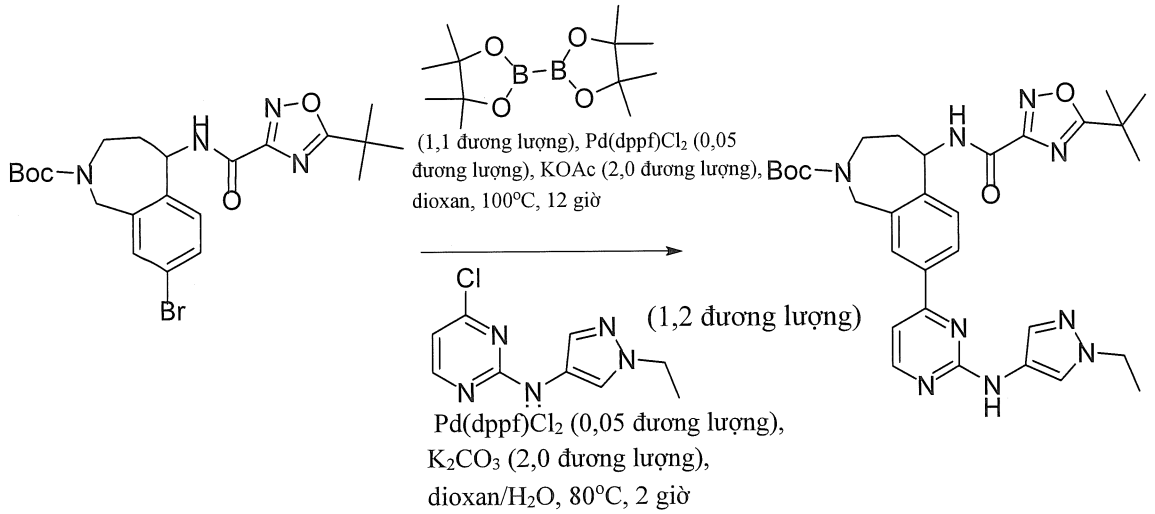
Tổng hợp 4-metoxy-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin tương tự như quy trình cho 4-metoxy-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin trong Ví dụ 1, Bước 10. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (PE : EtOAc = 1 : 1) thu được 4-metoxy-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (420 mg, hiệu suất: 43%) ở dạng chất rắn màu nâu vàng. ESI-MS $(M+H)^+$: 220,1.

2. Tổng hợp 4-clo-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin



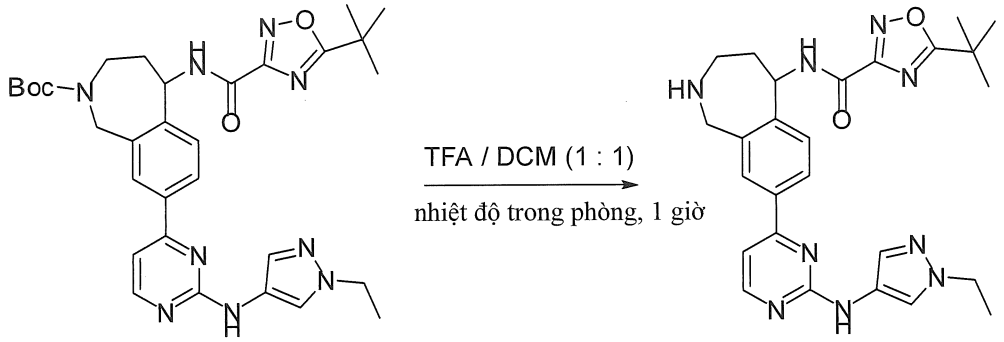
Thêm HBr (5 mL, 48% trong nước) vào 4-metoxy-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (420 mg, 1,9 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và sau đó thêm $POCl_3$ (5 mL) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và đổ vào trong nước đá. Điều chỉnh độ pH của dung dịch này đến pH = 8 bằng NaOH trong nước (5 M). Chiết pha nước có tính kiềm bằng EtOAc (2x30 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (PE : EtOAc = 1 : 1) thu được 4-clo-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin ở dạng chất rắn màu trắng (220 mg, hiệu suất:51%). ESI-MS $(M+H)^+$: 224,1.

3. Tổng hợp tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



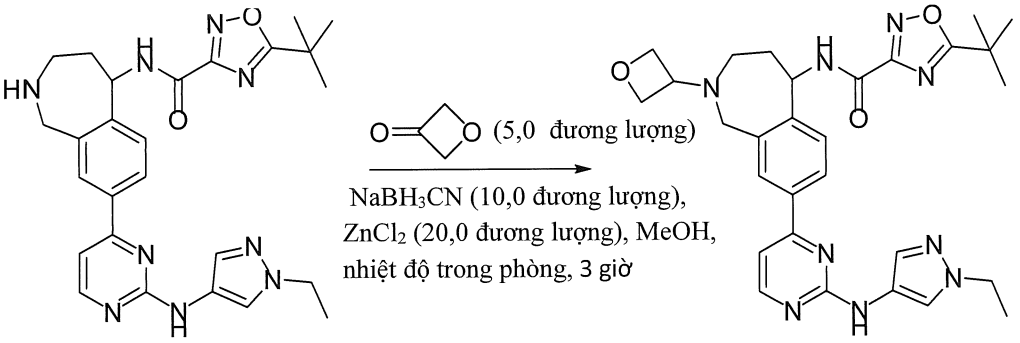
Thêm nhanh KOAc (332 mg, 3,39 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (89 mg, 0,11 mmol) vào hỗn hợp gồm tert-butyl 8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (560 mg, 1,13 mmol) và PinB-BPin (288 mg, 1,10 mmol) trong 1,4-dioxan khan (11 mL) trong N_2. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 12 giờ trong N_2. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng xuống, thêm 4-clo-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (301 mg, 1,35 mmol), K_2CO_3 (312 mg, 2,26 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (89 mg, 0,11 mmol) và H_2O (2,5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 2 giờ trong N_2. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng xuống, cô hỗn hợp này và tinh chế bằng cột silica gel (PE: EtOAc = 3 : 1) thu được tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (200 mg, hiệu suất: 29%) ở dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS $(M+H)^+$: 602,2.

4. Điều chế 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit



Thêm TFA (5 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (200 mg, 0,33 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL), khuấy hỗn hợp này 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô, sản phẩm thô (166 mg, hiệu suất: 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $(M+H)^+$: 502,7.

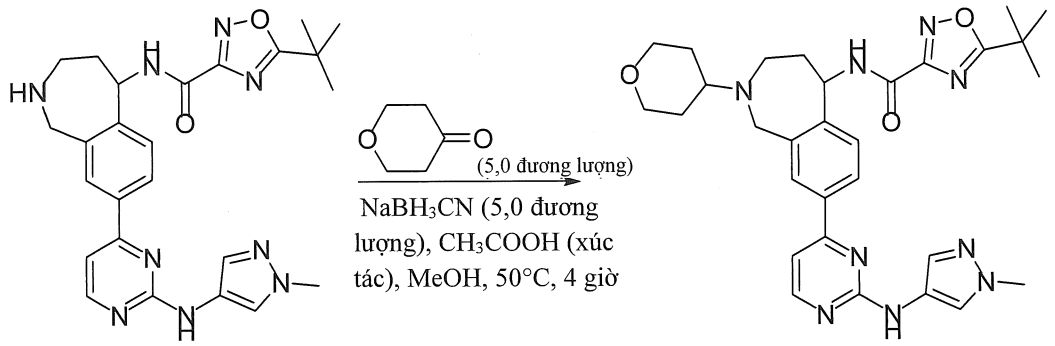
5. Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (I-RP1)



Thêm $NaBH_3CN$ (21 mg, 0,33 mmol) và $ZnCl_2$ (90 mg, 0,66 mmol) vào dung dịch chứa 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (166 mg, 0,33 mmol) và dihydrofuran-3(2H)-on (119 mg, 1,65 mmol) trong MeOH (18 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi cô và pha loãng bằng nước (30 mL), chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (80 mL x 2). Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng H_2O (60 mL) và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng TLC điều chế (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1) thu được 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng

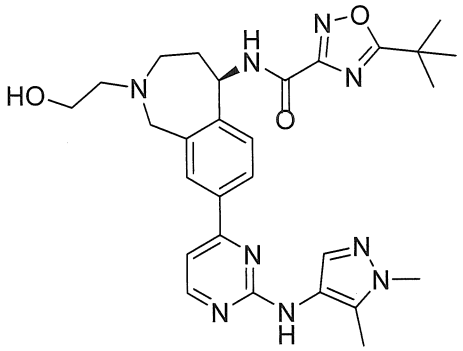
chất rắn màu vàng (60 mg, hiệu suất: 32%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 557,7. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,71 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,82-4,66 (m, 4H), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,72 (m, 3H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,51(t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).

Ví dụ 8. 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 8)

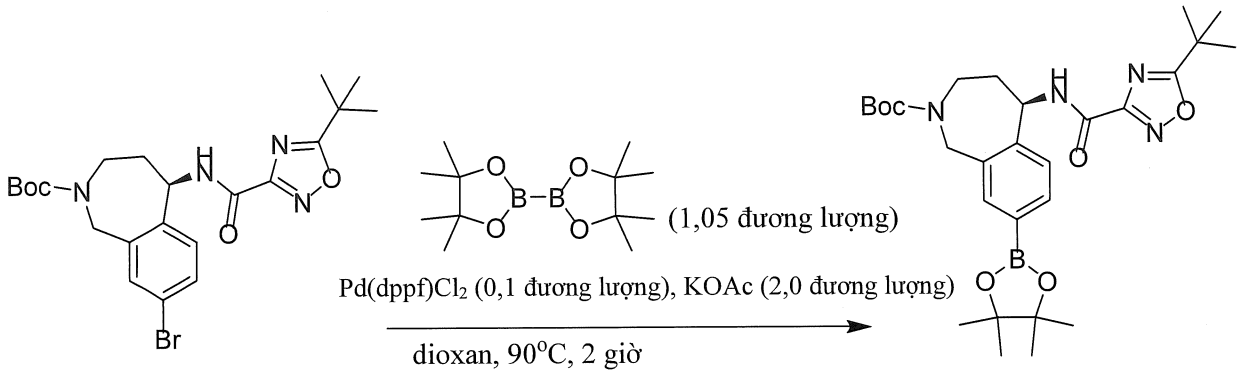


Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit tương tự như quy trình cho 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit trong Ví dụ 12, Bước 4. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O có NH_4HCO_3 0,05% là pha động) thu được 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (20 mg, hiệu suất: 14%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 572,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,30 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,19-3,88 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,16-3,03 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ví dụ 9. (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 9)

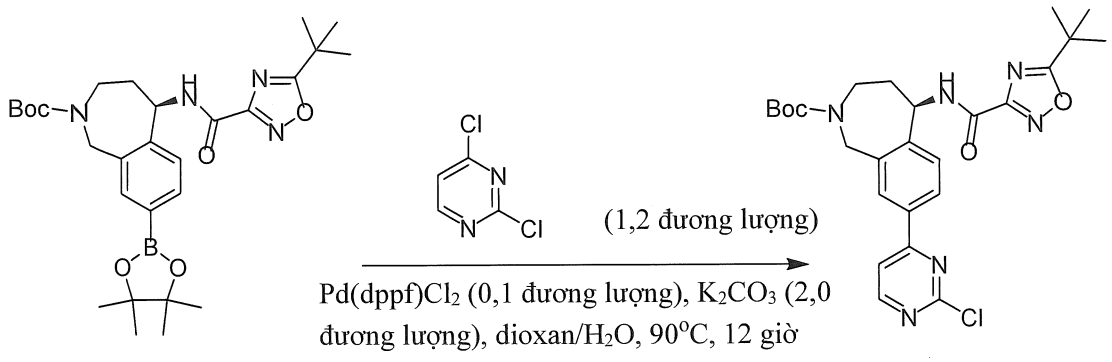


1. Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



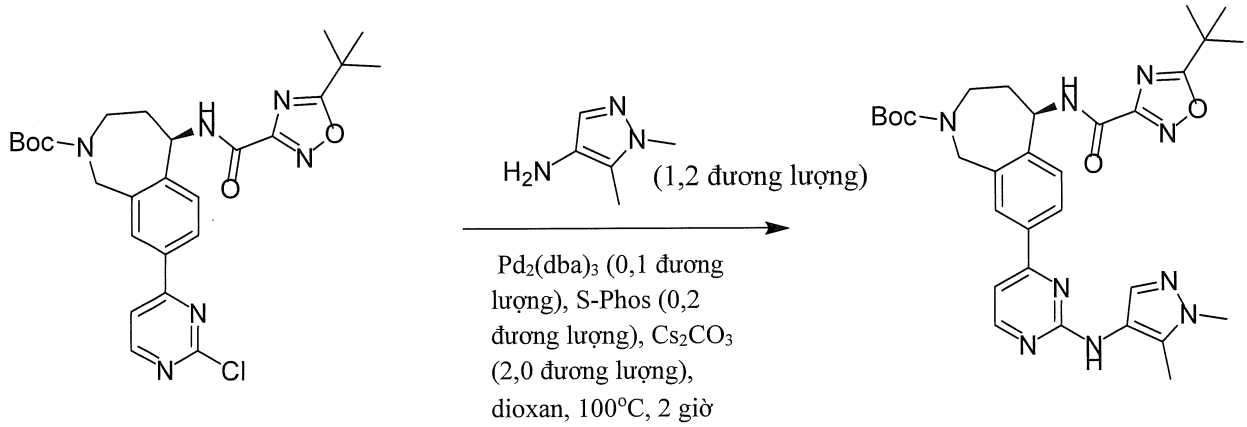
Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl (R)-8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (1,2 g, 2,43 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (650 mg, 2,56 mmol), KOAc (477 mg, 4,86 mmol) và Pd(dppf)Cl_2.DCM (196 mg, 0,24 mmol) trong 30 mL 1,4-dioxan ở 90 °C trong 2 giờ trong khí nitơ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (200 mL), rửa bằng nước (50 mLx2), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô thu được tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $(M+H)^+$: 541,3.

2. Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-clopyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (1,31 g, 2,43 mmol), 2,4-diclopyrimidin (344 mg, 2,31 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (196 mg, 0,24 mmol) và K_2CO_3 (672 mg, 4,86 mmol) trong 20 mL dioxan/H_2O (4:1) ở 90 °C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Sau khi loại bỏ dung môi, tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1) thu được tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-clopyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (900 mg, hiệu suất: 70% cho hai bước). ESI-MS $(M+H)^+$: 527,2.

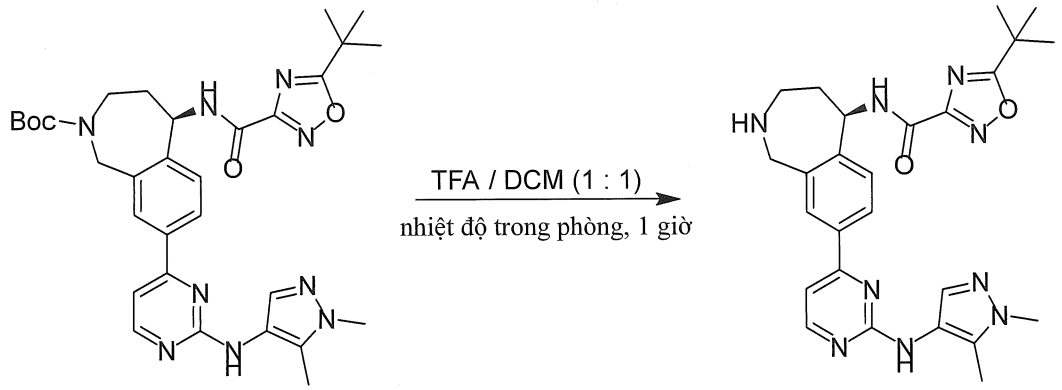
3. Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-clopyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (900 mg, 1,71 mmol), 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-amin (228 mg, 2,05 mmol), Cs_2CO_3 (1,11 g, 3,42 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (157 mg, 0,17 mmol) và S-Phos (140 mg, 0,34 mmol) trong 15 mL 1,4-dioxan ở 100 °C trong 2 giờ trong khí nitơ. Pha loãng hỗn hợp

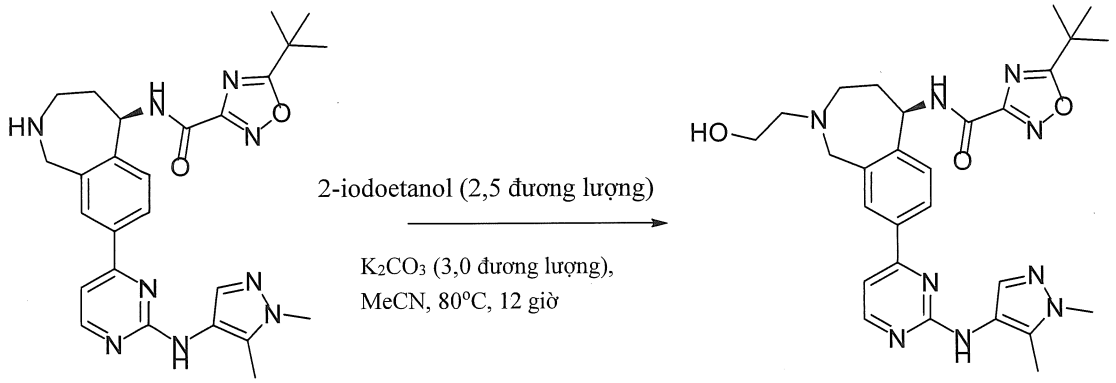
này bằng EtOAc (200 mL) và rửa bằng nước (60 mLx2). Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silica gel (DCM/MeOH = 20:1) thu được tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (110 mg, hiệu suất: 11%). ESI-MS $(M+H)^+$: 602,3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,39-8,38 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,05 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,48-6,41 (m, 1H), 5,69-5,59 (m, 1H), 4,81-4,66 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,61-3,52 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,16 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,34-1,30 (m, 9H).

4. Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit



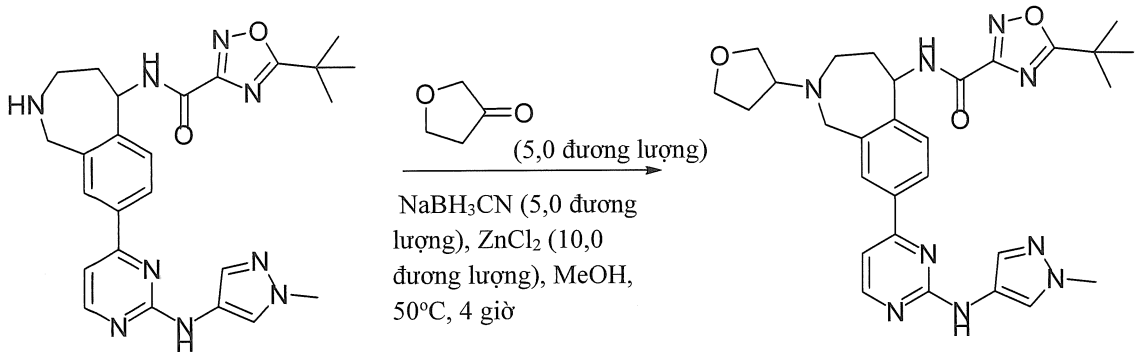
Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit theo quy trình giống quy trình của 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit trong Ví dụ 2. Vật liệu thô được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $(M+H)^+$: 502,2.

5. Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit



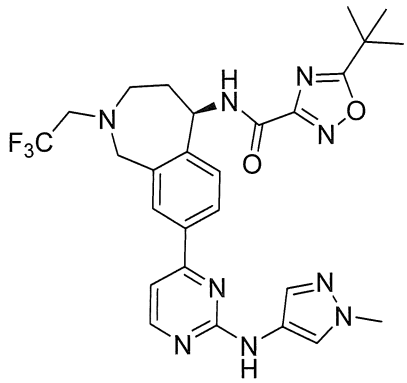
Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1, 5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit tương tự như quy trình cho 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit trong Ví dụ 3. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (CH_2Cl_2 : MeOH = 10 : 1) thu được (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (43 mg, hiệu suất 42%). ESI-MS $(M+H)^+$: 546,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00-7,98 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,58-5,56 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,67-2,65 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

Ví dụ 10. 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 10)

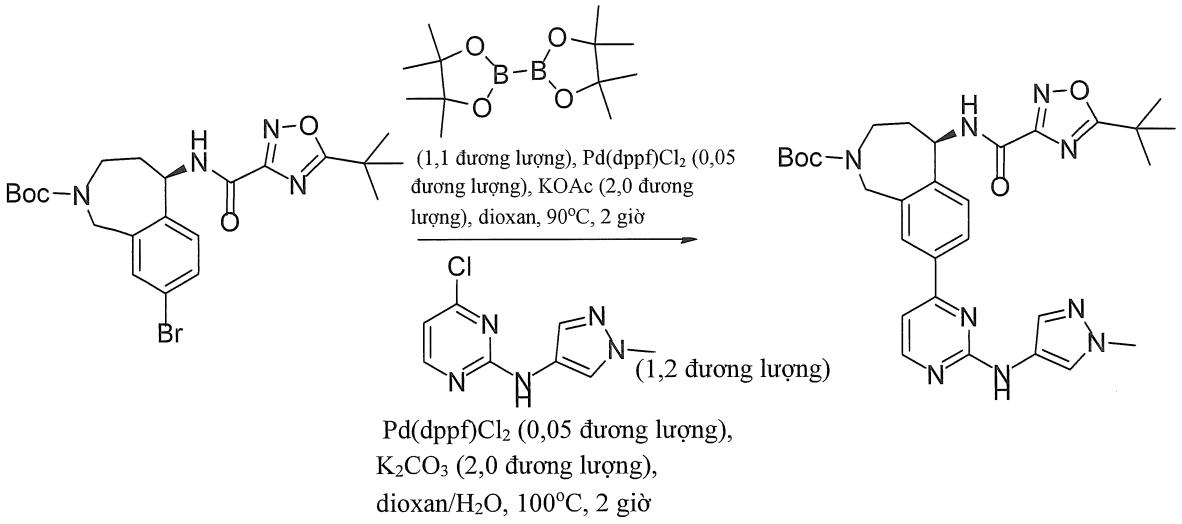


Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 7, Bước 3. Tinh chế vật liệu thô bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O có NH_4HCO_3 0,05% là pha động) thu được 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (97 mg, hiệu suất: 57%). ESI-MS $(M+H)^+$: 558,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04-7,99 (m, 3H), 7,64-7,63 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,10-3,91 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,36-3,10 (m, 3H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Ví dụ 11. (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 11)

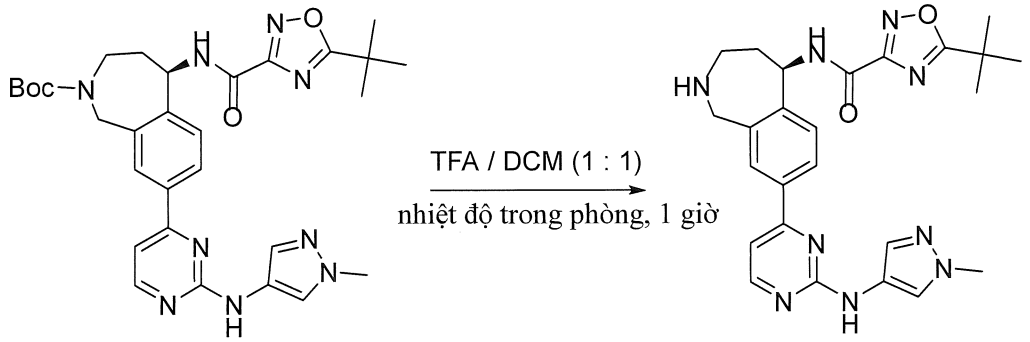


1. Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo [c]azepin-2-carboxylat



Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat tương tự như quy trình cho tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat trong Ví dụ 1, Bước 12. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (EtOAc : MeOH = 15 : 1) thu được tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (1,5 g, hiệu suất: 43%). ESI-MS $(M+H)^+$: 588,3.

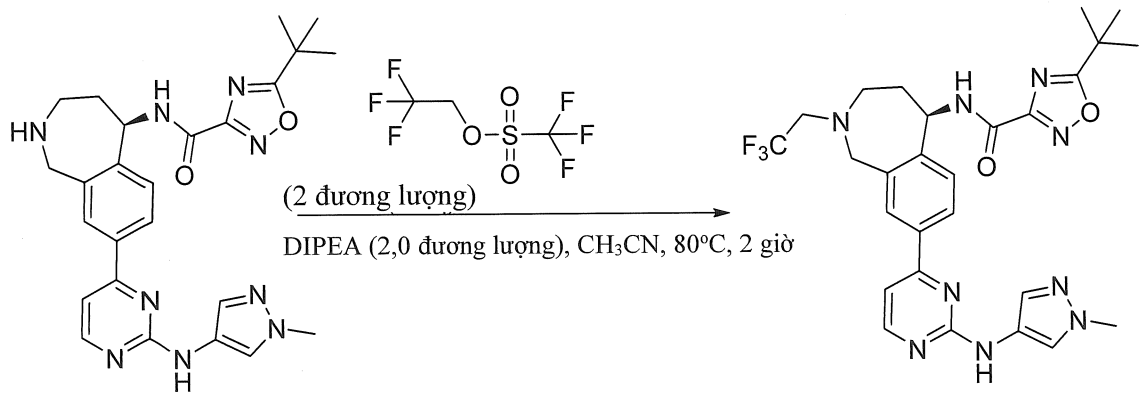
2. Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit



Thêm TFA (10 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (1,4 g, 2,3 mmol) trong CH_2Cl_2 (10

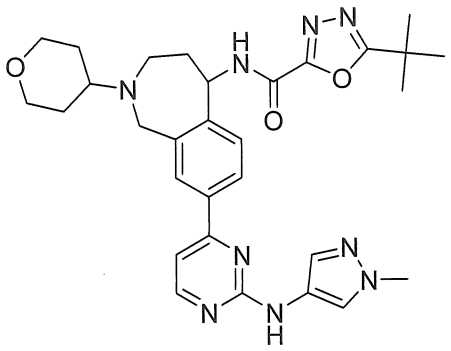
mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng và sản phẩm thô (1,0 g, hiệu suất: 81%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $(M+H)^+$: 488,3.

3. Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit

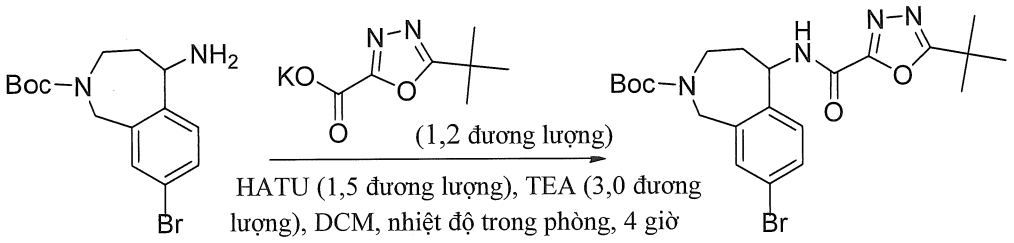


Thêm 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (60 mg, 0,3 mmol) và DIPEA (34 mg, 0,3 mmol) vào dung dịch chứa (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (75 mg, 0,15 mmol) trong CH_3CN (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 80 ˚C trong 2 giờ trong điều kiện vi sóng. Cô hỗn hợp này và tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH=10:1) thu được (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (45 mg, hiệu suất: 58%). ESI-MS $(M+H)^+$: 570,2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92-7,86 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,48-5,50 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Ví dụ 12. 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 12)

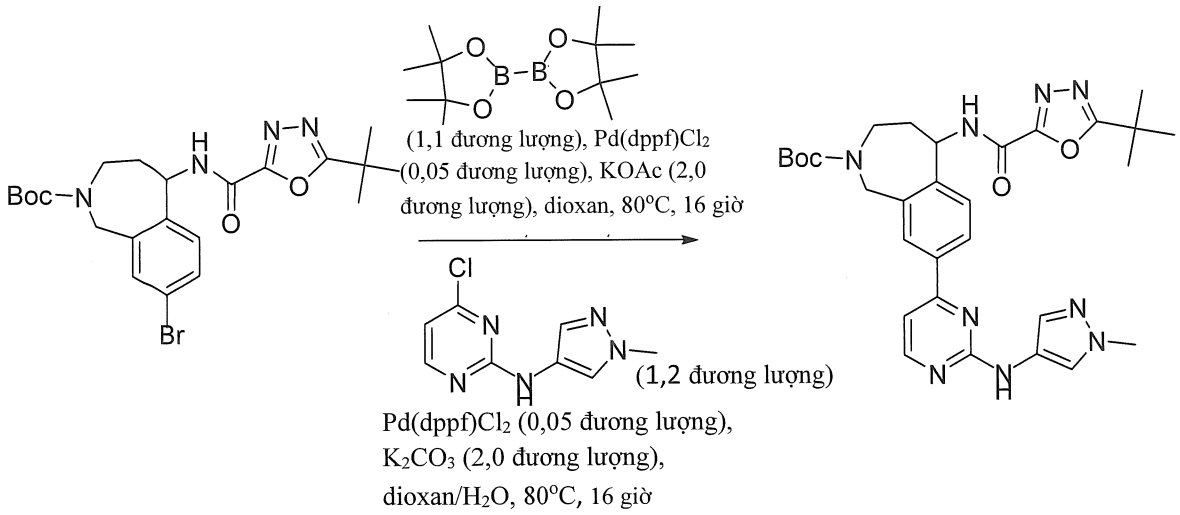


1. Điều chế tert-butyl 8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat



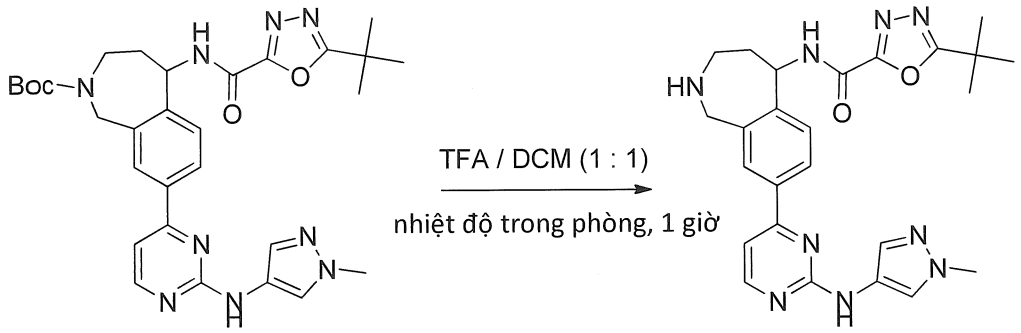
Thêm trietylamin (1,69 g, 16,8 mmol) và tert-butyl 5-amino-8-brom-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat (1,9 g, 5,6 mmol) vào dung dịch chứa kali 5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylat (1,4 g, 6,7 mmol) và HATU (3,2 g, 8,4 mmol) trong DMF (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi pha loãng bằng nước (80 mL), chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (100 mL x 2). Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (80 mL), làm khô, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel (PE/EtOAc = 2:1) thu được tert-butyl 8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (1,8 g, hiệu suất: 62%). ESI-MS $(M+H-56)^+$: 437,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,51-7,43 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 5,52-5,45 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,65-3,43 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,43-1,42 (m, 9H).

2. Điều chế tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat



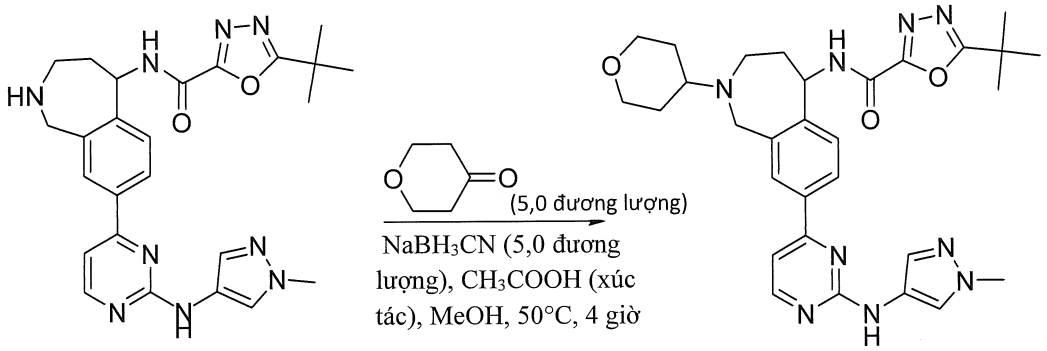
Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl 8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat (1,6 g, 3,2 mmol), PinB-BPin (802 mg, 3,84 mmol), KOAc (640 mg, 6,4 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (130 mg, 0,16 mmol) trong 20 mL 1,4-dioxan khan ở 80 ˚C trong 16 giờ trong khí nitơ. Sau khi làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, thêm 4-clo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (802 mg, 3,84 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (130 mg, 0,16 mmol), K_2CO_3(1,3 g, 9,6 mmol), và H_2O (5 mL) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở 80 ˚C trong 16 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (200 mL), rửa bằng nước (80 mLx2), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (EtOAc/MeOH = 20:1) thu được tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (1,4 g, hiệu suất: 86%). ESI-MS $(M+H)^+$: 588,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,42-8,38 (m, 1H), 8,11-7,95 (m, 3H), 7,66-7,50 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 5,64-5,62 (m, 1H), 4,85-4,47 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 2,12-2,10 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,43-1,34 (m, 9H)

3. Điều chế 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit



Thêm TFA (5 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat (600 mg, 1,02 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL). Khuấy hỗn hợp này 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại bỏ dung môi, làm khô phần cặn *trong chân không* thu được hợp chất nêu ở đề mục thô (460 mg, hiệu suất: 80%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $(M+H)^+$: 488,3.

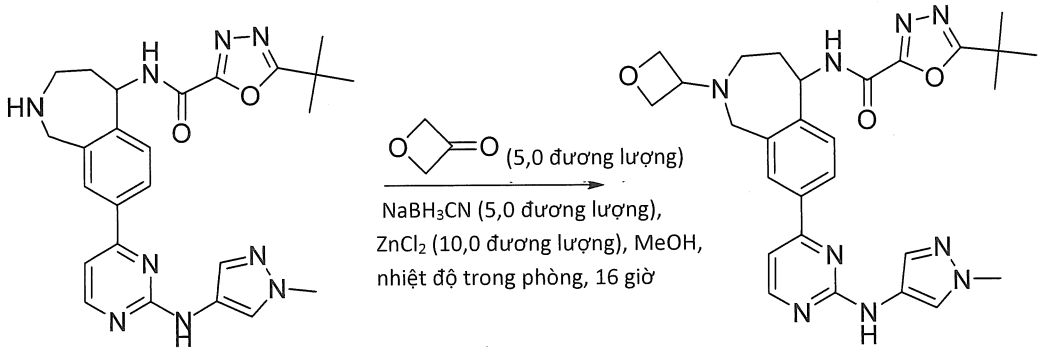
4. Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit



Thêm $NaBH_3CN$ (112 mg, 1,75 mmol) và CH_3COOH (lượng xúc tác) vào dung dịch chứa 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (170 mg, 0,35 mmol) và dihydro-pyran-4-on (175 mg, 1,75 mmol) trong MeOH (30 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 50 ˚C trong 4 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, điều chỉnh hỗn hợp này đến độ pH = 8 bằng NH_4OH đậm đặc. Sau khi cô, tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O có NH_4HCO_3 0,05% là pha động) thu được 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit ở

dạng chất rắn màu vàng (24 mg, hiệu suất: 9%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 572,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,08-3,86 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 3H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 3H), 1,63-1,49 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ví dụ 13. 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 13)

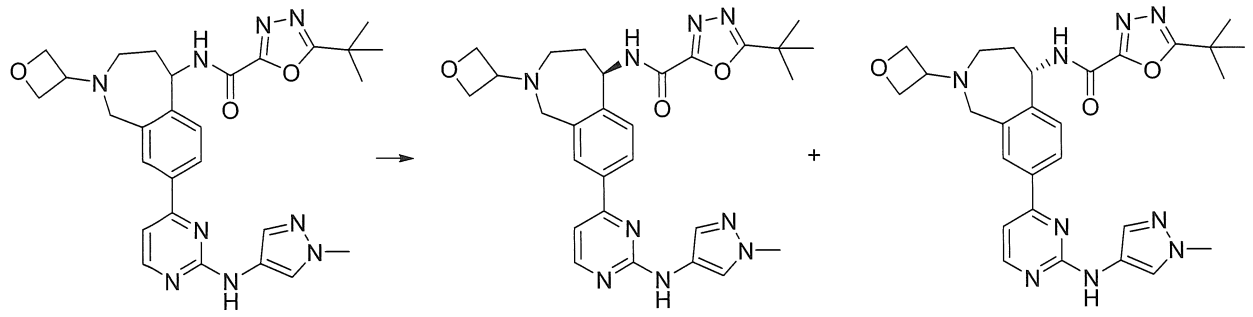


Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit tương tự như quy trình cho 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit trong Ví dụ 8. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O có NH_4HCO_3 0,05% là pha động) thu được 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (59 mg, hiệu suất: 33%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 544,2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,65-5,55 (m, 4H), 3,83-3,67 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,13-2,10 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Ví dụ 14. (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 14a) và (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-

yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 14b)

Phương pháp 1



14a **14b**

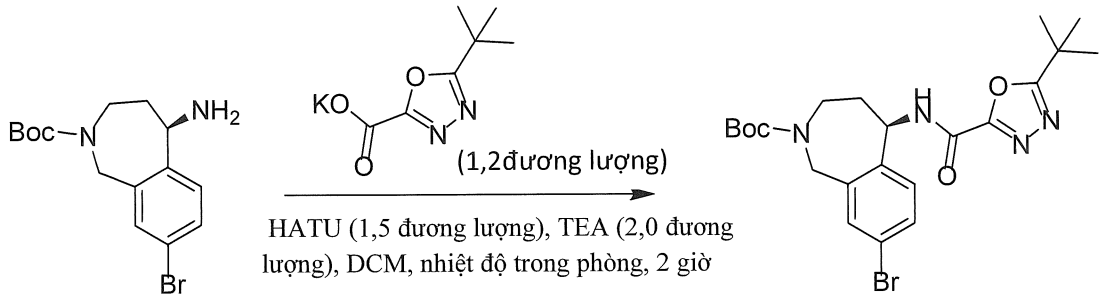
Cho axit 5-tert-butyl-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylic {8-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-oxetan-3-yl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl}-amit (264 mg) trải qua quá trình phân tách bằng sắc ký SFC (OD-H (2 x 25 cm), metanol 30% (DEA 0,1%)/CO_2, 100 bar, 65 mL/phút, 220 nm, thể tích tiêm: 0,5 mL, 4 mg/mL, metanol) và thu được 93 mg hợp chất của đỉnh-1 (độ tinh khiết hóa học >99%, ee >99%) và 97 mg hợp chất của đỉnh-2 (độ tinh khiết hóa học >99%, ee >99%).

Đỉnh 1 được gán là axit 5-tert-butyl-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylic {(R)-8-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-oxetan-3-yl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl}-amit: LCMS: Rt 0,84 phút, m/z 544,2. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,41 (br. s., 1H), 7,84 - 8,14 (m, 3H), 7,63 (br. s., 1H), 7,47 (t, J = 7,56 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 10,04 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,61 - 4,80 (m, 4H), 3,66 - 4,07 (m, 6H), 3,05 (br. s., 1H), 2,88 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 2,23 (br. s., 1H), 2,05 (br. s., 1H), 1,50 (d, J = 2,89 Hz, 9H).

Đỉnh 2 được gán là axit 5-tert-butyl-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylic {(S)-8-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-oxetan-3-yl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl}-amit: LCMS: Rt 0,84 phút, m/z 544,2. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,42 (d, J = 5,02 Hz, 1H), 7,86 - 8,14 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 9,73 Hz, 1H), 4,59 - 4,81 (m, 4H), 3,73 - 4,05 (m, 6H), 3,05 (br. s., 1H), 2,89 (br. s., 1H), 2,23 (br. s., 1H), 2,06 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H).

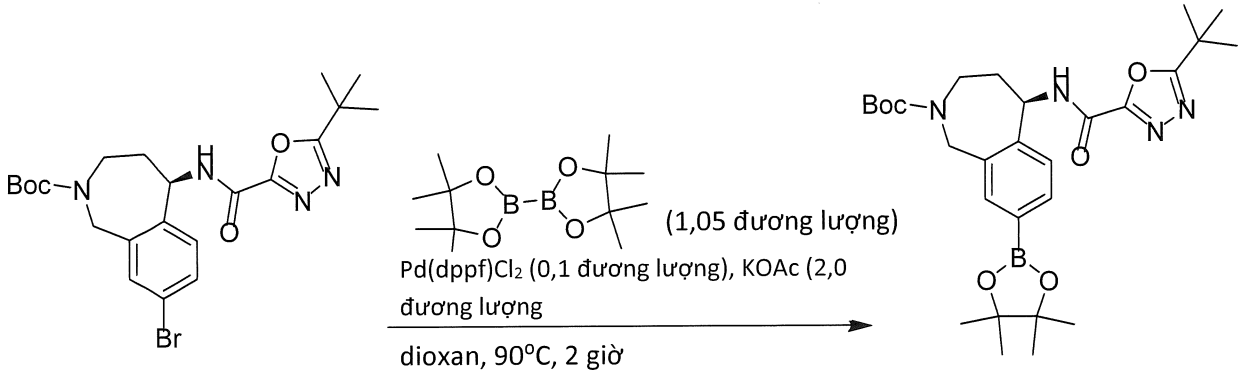
Phương pháp 2

1. Tổng hợp tert-butyl (R)-8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



Thêm HATU (2,6 g, 6,8 mmol) và kali 5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylat (1,12 g, 5,4 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (R)-5-amino-8-brom-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (3,1 g, 4,5 mmol) và trietylamin (910 mg, 9,0 mmol) trong DCM (100 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó thêm nước (100 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng DCM (2 x 100 mL). Làm khô các chất hữu cơ được gộp lại và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/EtOAc = 4:1) thu được tert-butyl (R)-8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng (1,8 g, hiệu suất: 82%). ESI-MS $(M+H)^+$: 493,1.

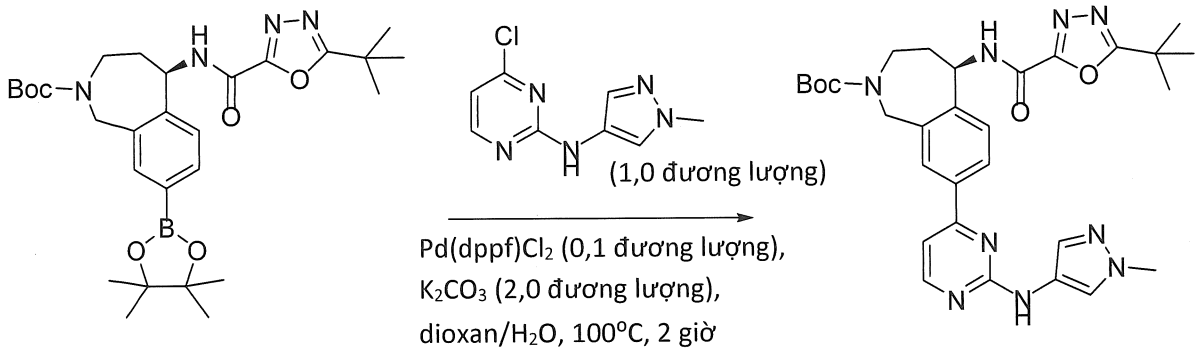
2. Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl (R)-8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (1,8 g, 3,65 mmol), bis(pinocolato)diboron (975 mg, 3,84 mmol), KOAc (715 mg, 7,30 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (293 mg, 0,36 mmol) trong 30 mL 1,4-dioxan ở 90 °C trong 2 giờ

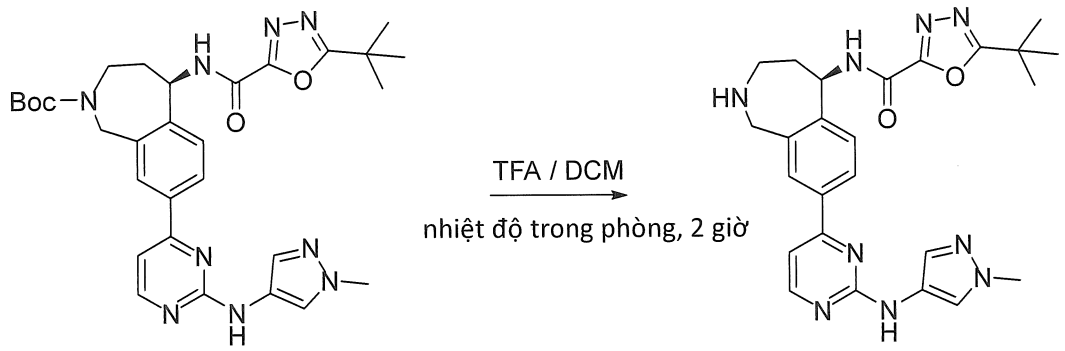
trong khí nitơ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (200 mL), rửa bằng nước (2 x 50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm thô tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ESI-MS $(M+H)^+$: 541,3.

3. Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



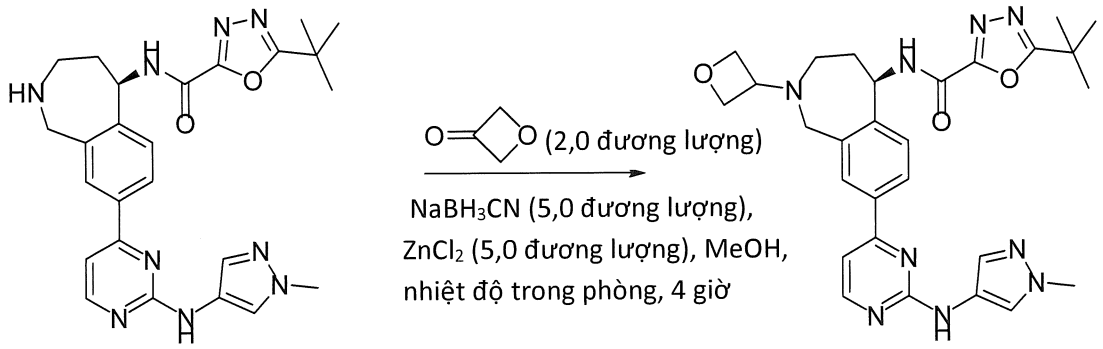
Khử khí hỗn hợp gồm tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (4,85 g, 8,98 mmol), 4-clo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (1,88 g, 8,98 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (734 mg, 0,9 mmol) và K_2CO_3 (2,48 g, 18 mmol) trong dioxan/H_2O (4:1, 20 mL) và khuấy ở 100 °C trong 2 giờ trong môi trường khí N_2. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (EtOAc : PE = 2 : 1) thu được tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (3,4 g, hiệu suất: 51%). ESI-MS $(M+H)^+$: 588,3.

4. Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit



Thêm TFA (4 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (3,4 g, 5,79 mmol) trong DCM (10 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, hòa tan phần cặn trong MeOH (10 mL) và điều chỉnh đến độ pH = 8 bằng amoniac trong nước. Sau đó thêm nước (20 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng các dung dịch DCM/MeOH (20:1, 30 mLx3). Làm khô pha hữu cơ và cô thu được (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)- 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit thô ở dạng chất rắn màu vàng (2,47 g, hiệu suất: 88%), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $(M+H)^+$: 488,2.

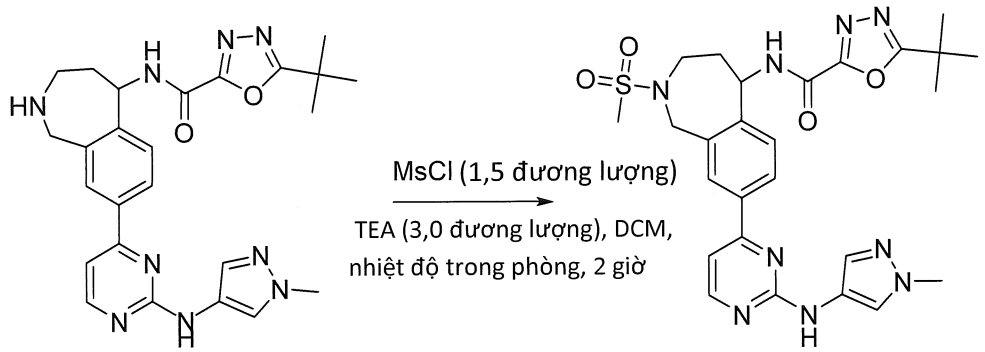
5. Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (I-RP38)



14

Thêm $NaBH_3CN$ (970 mg, 15,4 mmol) và $ZnCl_2$ (4,2 g, 30,8 mmol) vào dung dịch chứa (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (1,5 g, 3,08 mmol) và oxetan-3-on (1,1 g, 15,4 mmol) trong MeOH (30 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi pha loãng bằng H_2O (20 mL), chiết hỗn hợp này bằng các dung dịch DCM/MeOH (20:1, 20 mL x3). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (DCM : MeOH = 50 : 1 đến 20:1) thu được (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (1,1 g, hiệu suất: 58 %). ESI-MS $(M+H)^+$: 544,3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,32 (br, 1H), 7,86-7,78 (m, 3H), 7,53-7,26 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,62 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,75-4,67 (m, 4H), 3,94-3,85 (m, 6H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

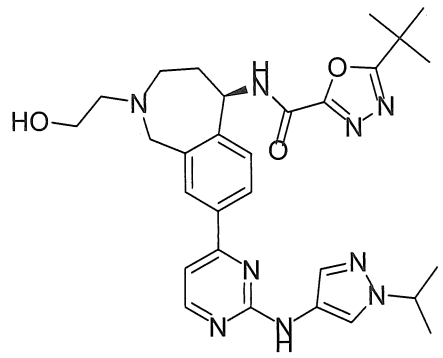
Ví dụ 15. 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 15)



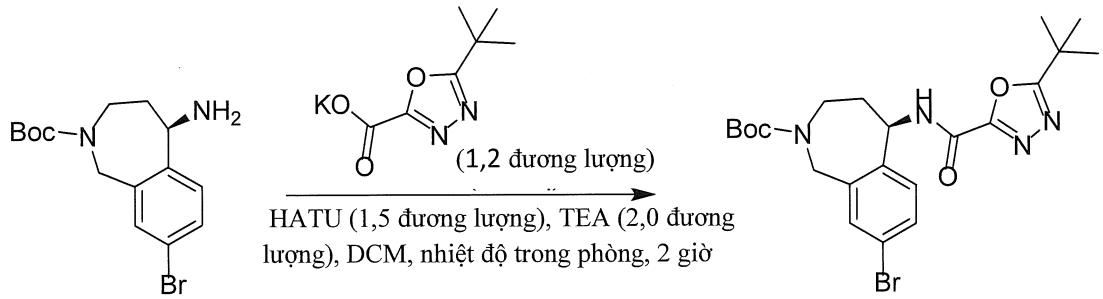
Thêm MsCl (34 mg, 0,3 mmol) và trietylamin (61 mg, 0,60 mmol) vào dung dịch chứa 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (100 mg, 0,20 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (100 mL), rửa bằng nước muối (60 mL), và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O có NH_4HCO_3 0,05% là pha động) thu được 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-

(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (130 mg, hiệu suất: 87%). ESI-MS $(M+H)^+$: 566,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (br, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61-3,58 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Ví dụ 16. (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 16)



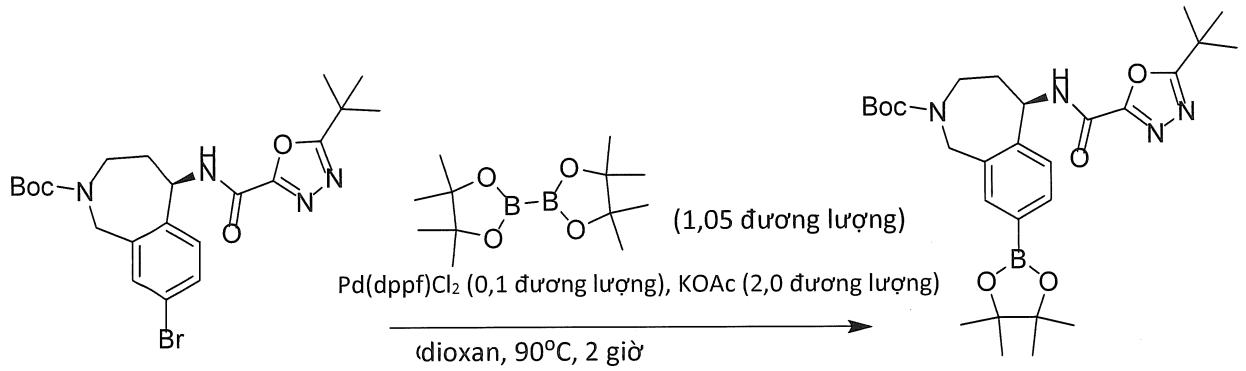
1. Tổng hợp tert-butyl (R)-8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



Thêm HATU (2,6 g, 6,8 mmol) và kali 5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylat (1,12 g, 5,4 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (R)-5-amino-8-brom-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (3,1 g, 4,5 mmol) và trietylamin (910 mg, 9,0 mmol) trong DCM (100 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó thêm nước (100 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng DCM (2 x 100 mL). Làm khô các chất hữu cơ được gộp lại và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (ete

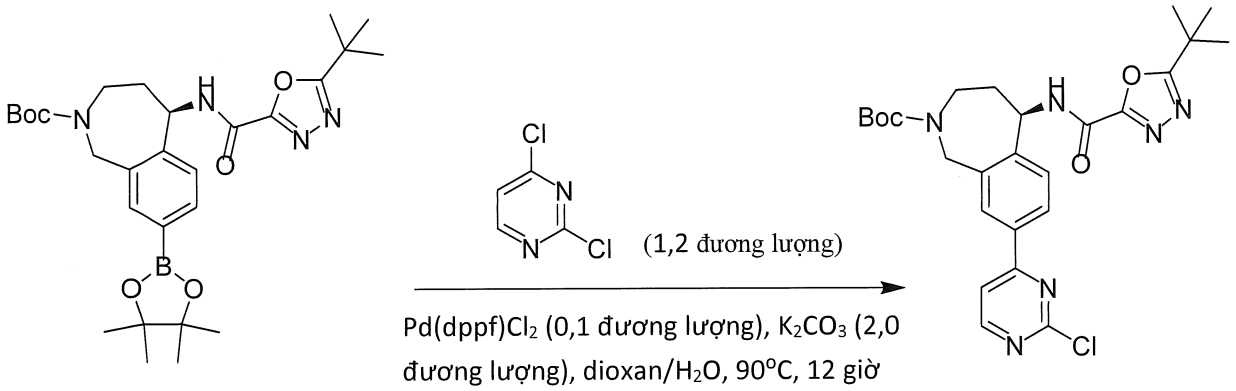
dầu hỏa/EtOAc = 4:1) thu được tert-butyl (R)-8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng (1,8 g, hiệu suất: 82%). ESI-MS $(M+H)^+$: 493,1.

2. Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



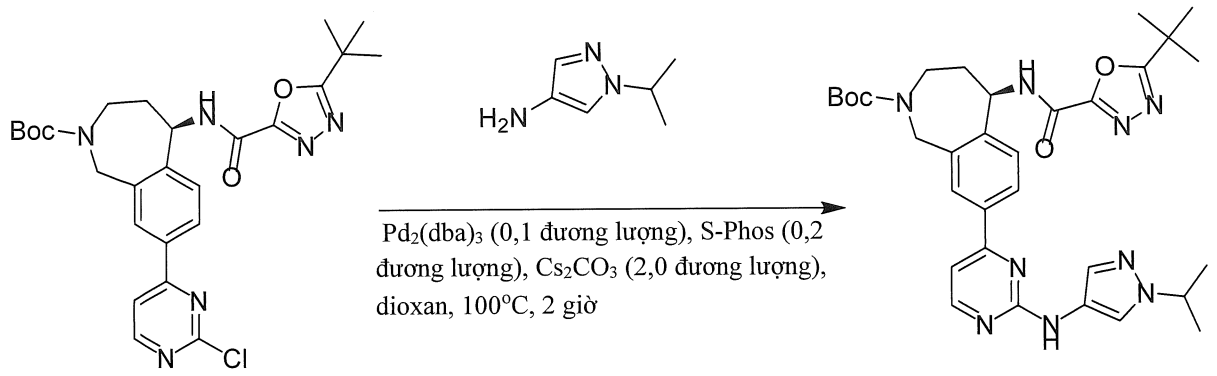
Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl (R)-8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (1,8 g, 3,65 mmol), bis(pinocolato)diboron (975 mg, 3,84 mmol), KOAc (715 mg, 7,30 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (293 mg, 0,36 mmol) trong 30 mL 1,4-dioxan ở 90 °C trong 2 giờ trong khí nitơ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (200 mL), rửa bằng nước (2 x 50 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm thô tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ESI-MS $(M+H)^+$: 541,3.

3. Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(2-clopyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



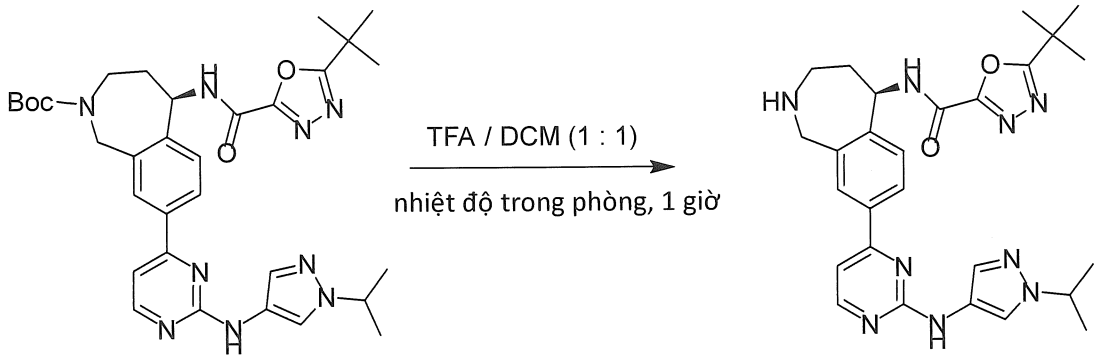
Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat, 2,4-diclopyrimidin (648 mg, 4,38 mmol), K_2CO_3 (1,0 g, 7,30 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (293 mg, 0,36 mmol) trong 30 mL 1,4-dioxan và 6 mL nước ở 90 ˚C trong 12 giờ trong khí nitơ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (200 mL) và rửa bằng nước (2 x 60 mL). Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (DCM/MeOH = 20:1) thu được tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(2-clopyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (1,3 g, hiệu suất: 67% cho hai bước). ESI-MS $(M+H)^+$: 527,2.

4. Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



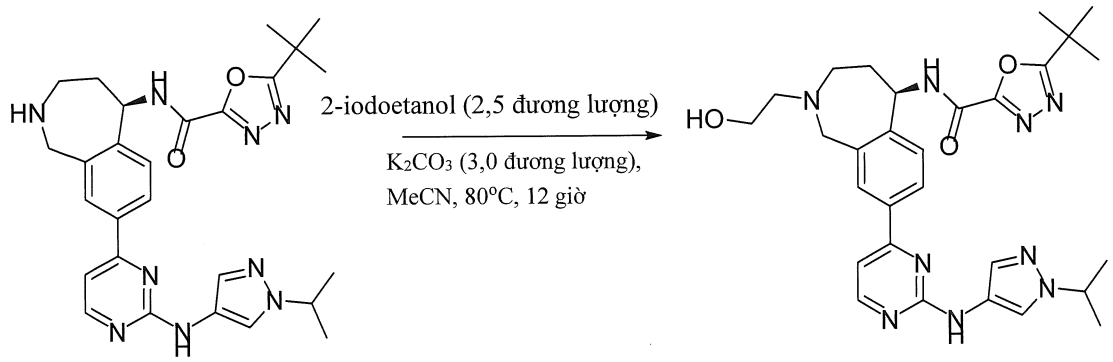
Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat tương tự như quy trình cho tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (Ví dụ 9, Bước 3). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (EtOAc/ete dầu hỏa = 3:1) thu được tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (280 mg, hiệu suất: 78%). ESI-MS $(M+H)^+$: 616,3.

5. Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit



Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit tương tự như quy trình cho (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (Ví dụ 9, Bước 4). (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit thô ở dạng chất rắn màu vàng (240 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $(M+H)^+$: 516,3.

6. Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit

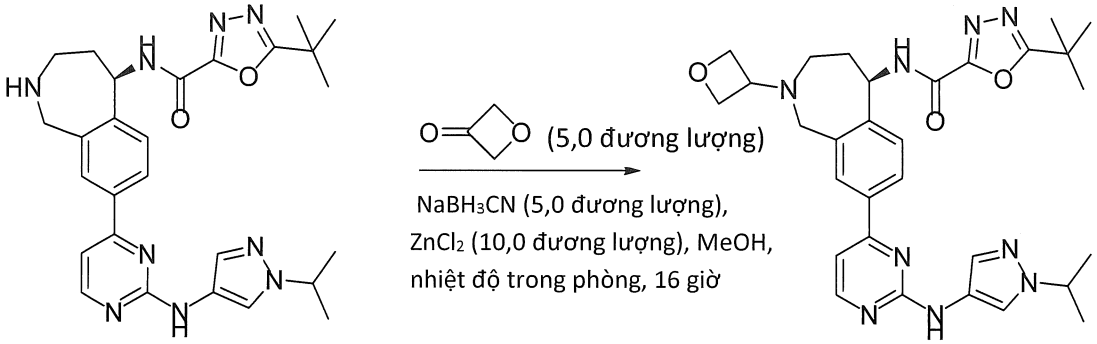


16

Thêm K_2CO_3 (195 mg, 1,41 mmol) vào dung dịch chứa (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (240 mg, 0,47 mmol) và 2-iodoetanol (200 mg, 1,17 mmol) trong 10 mL CH_3CN. Khuấy hỗn hợp thu được ở 80 °C trong 24 giờ. Sau khi pha loãng bằng H_2O (20 mL), chiết hỗn hợp này bằng các dung dịch

DCM/MeOH (20:1, 3 x 40 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế phần cặn bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1) thu được (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (108 mg, hiệu suất: 42 %). ESI-MS $(M+H)^+$: 560,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,54-4,37 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 2H), 3,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,49 (s, 9H).

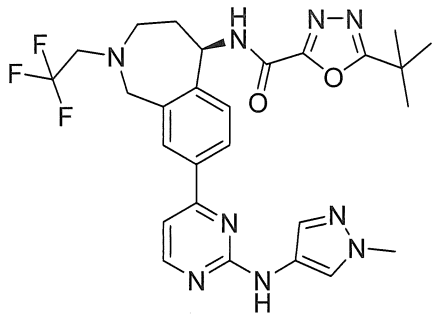
Ví dụ 17. (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 17)



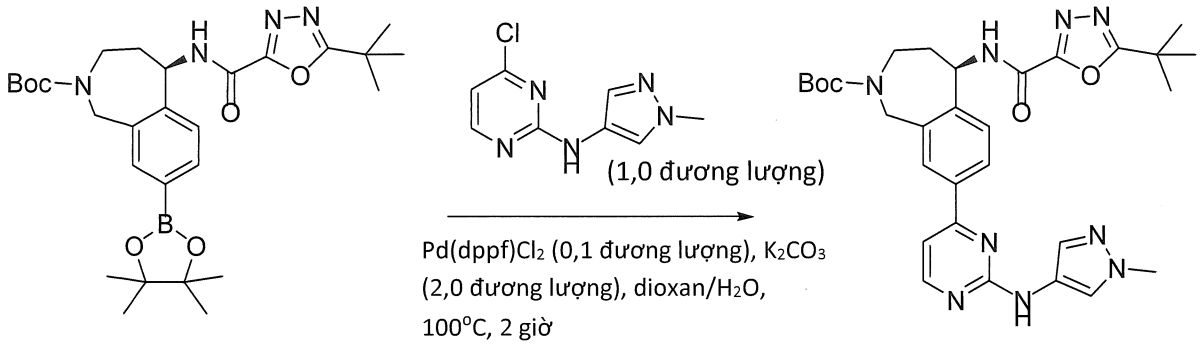
Khuấy hỗn hợp gồm (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (220 mg, 0,43 mmol), oxetan-3-on (157 mg, 2,15 mmol), $NaBH_3CN$ (135 mg, 2,15 mmol) và $ZnCl_2$ (585 mg, 4,30 mmol) trong 10 mL MeOH ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (150 mL) và rửa bằng nước (50 mLx2). Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silica gel (DCM : MeOH = 15 : 1) thu được (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (146 mg, hiệu suất: 60%). ESI-MS $(M+H)^+$: 572,3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05-7,97 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,59-5,57 (m, 1H), 4,87-4,66 (m, 4H), 4,53-4,50 (m, 1H), 3,98-3,81 (m, 3H), 3,09-

3,03 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 15H)

Ví dụ 18. (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 18)

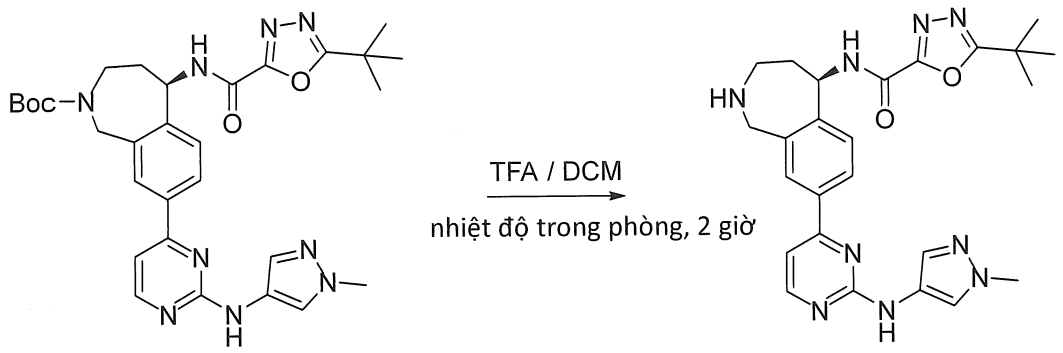


1. Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



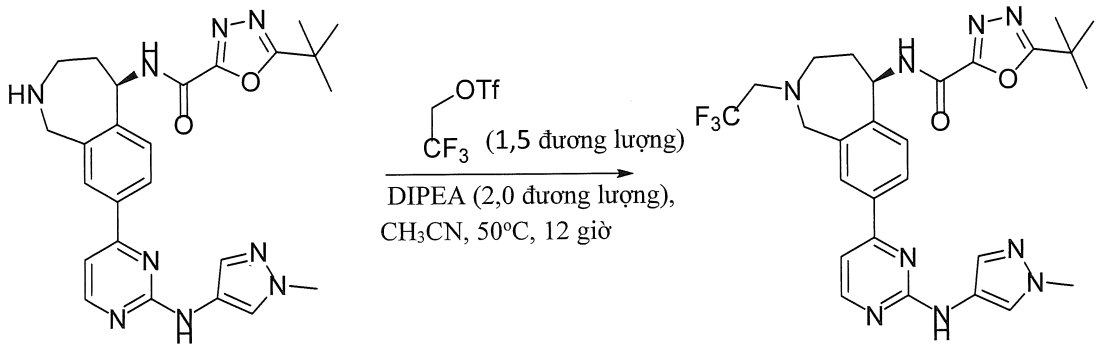
Khử khí hỗn hợp gồm tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (4,85 g, 8,98 mmol), 4-clo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (1,88 g, 8,98 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (734 mg, 0,9 mmol) và K_2CO_3 (2,48 g, 18 mmol) trong dioxan/H_2O (4:1, 20 mL) và khuấy ở 100 °C trong 2 giờ trong môi trường khí N_2. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (EtOAc : PE = 2 : 1) thu được tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (3,4 g, hiệu suất: 51%). ESI-MS $(M+H)^+$: 588,3.

2. Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit



Thêm TFA (4 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (3,4 g, 5,79 mmol) trong DCM (10 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, hòa tan phần cặn trong MeOH (10 mL) và điều chỉnh đến độ pH = 8 bằng amoniac trong nước. Sau đó thêm nước (20 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng các dung dịch DCM/MeOH (20:1, 30 mLx3). Làm khô pha hữu cơ và cô thu được (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit thô ở dạng chất rắn màu vàng (2,47 g, hiệu suất: 88%), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $(M+H)^+$: 488,2.

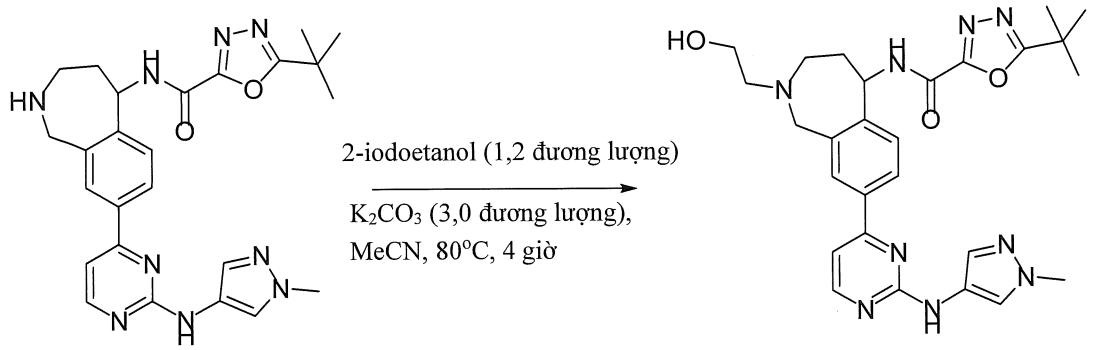
3. Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit



18

Thêm 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,1 g, 4,7 mmol) vào dung dịch chứa (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (1,5 g, 3,1 mmol) và DIPEA (800 mg, 6,2 mmol) trong CH_3CN (30 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 12 giờ. Sau khi pha loãng bằng nước (100 mL), chiết hỗn hợp này bằng DCM (100 mLx3). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silica gel (DCM : MeOH = 10 : 1) thu được (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (1,2 g, hiệu suất: 68%). ESI-MS $(M+H)^+$: 570,2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,49-5,47 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,33-3,24 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Ví dụ 19. 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 19)

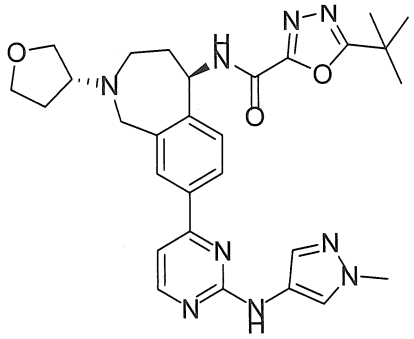


19

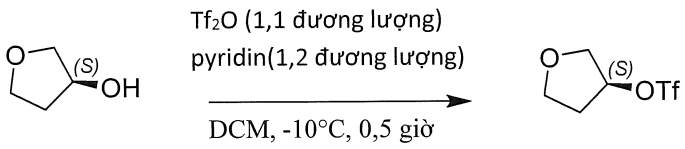
Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit tương tự như quy trình cho 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit trong Ví dụ 3. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O có NH_4HCO_3 0,05% là pha động) thu được 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-

hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (165 mg, hiệu suất: 84%). ESI-MS $(M+H)^+$: 532,2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,22 (m, 1H), 5,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,21-4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,20-3,18 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,30-2,28 (m, 1H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

Ví dụ 20. 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 20)

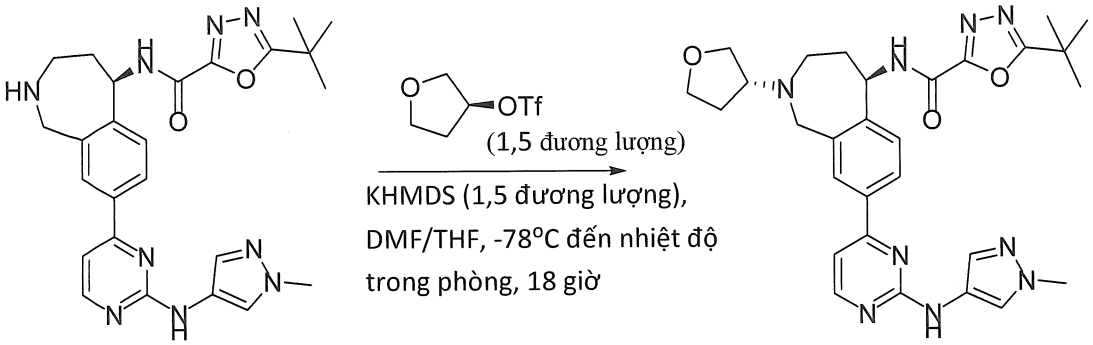


1. Tổng hợp (S)-tetrahydrofuran-3-yl triflometansulfonat



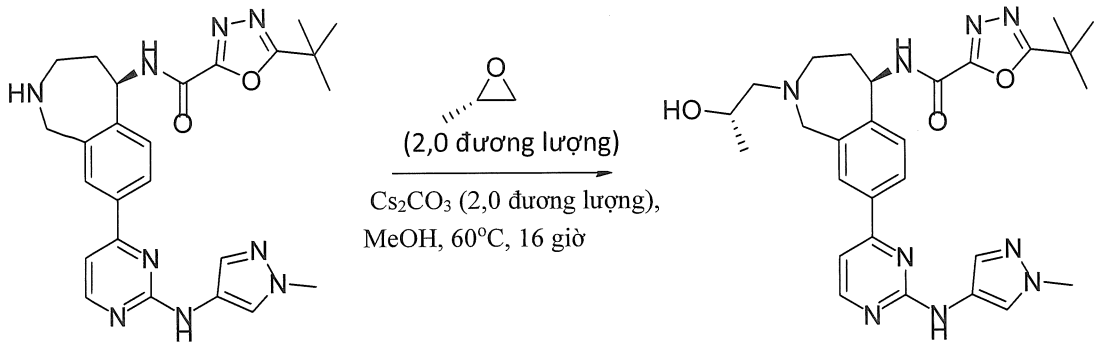
Thêm Tf_2O (1,8 g, 6,3 mmol) vào dung dịch chứa (S)-tetrahydrofuran-3-ol (500 mg, 5,7 mmol) và pyridin (538 mg, 6,8 mmol) trong DCM (15 mL) ở –10 °C. Khuấy hỗn hợp này ở –10 °C trong 0,5 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2N. Phân tách lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 và lọc. Dung dịch DCM thu được chứa (S)-tetrahydrofuran-3-yl triflometansulfonat được sử dụng trong bước tiếp theo. ESI-MS $(M+H)^+$: 221,0.

2. Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit



Thêm từng giọt KHMDS (5,2 mL, 5,2 mmol, dung dịch 1 M) vào dung dịch chứa (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (1,7 g, 3,5 mmol) trong THF (24 mL) và DMF (3 mL) ở –78 °C. Khuấy dung dịch này trong khí nitơ ở nhiệt độ –78 °C trong 0,5 giờ. Sau đó, thêm từng giọt dung dịch chứa (S)-tetrahydrofuran-3-yl triflometansulfonat (từ bước trước) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi pha loãng bằng nước (40 mL), chiết hỗn hợp này bằng DCM (40 mLx3). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (60 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silica gel (DCM : MeOH = 10 : 1) thu được 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (448 mg, hiệu suất: 23%). ESI-MS $(M+H)^+$: 558,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,82-9,80 (m, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,99-7,95 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,43-5,38 (m, 1H), 4,06-3,99 (m, 2H), 3,83-380 (m, 5H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 3H), 2,22-2,02 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

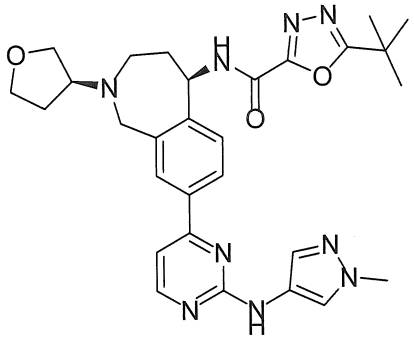
Ví dụ 21. 5-(tert-butyl)-N-((R)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 21)



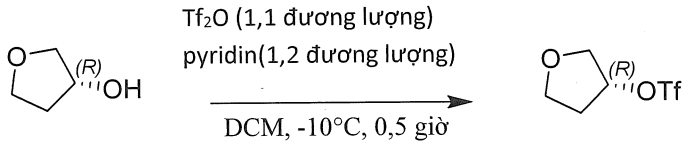
21

Thêm (S)-2-metyloxiran (29 µL, 0,42 mmol) và xesi cacbonat (135 mg, 0,42 mmol) vào dung dịch chứa (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (101 mg, 0,21 mmol) trong MeOH (7 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 60 °C trong 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silica gel (DCM : MeOH = 10 : 1) thu được 5-(tert-butyl)-N-((R)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (50 mg, hiệu suất: 44%). ESI-MS $(M+H)^+$: 546,0. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ: 8,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,62-5,53 (m, 1H), 4,33-4,10 (m, 2H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 2H), 2,38-2,23 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ví dụ 22. 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 22)

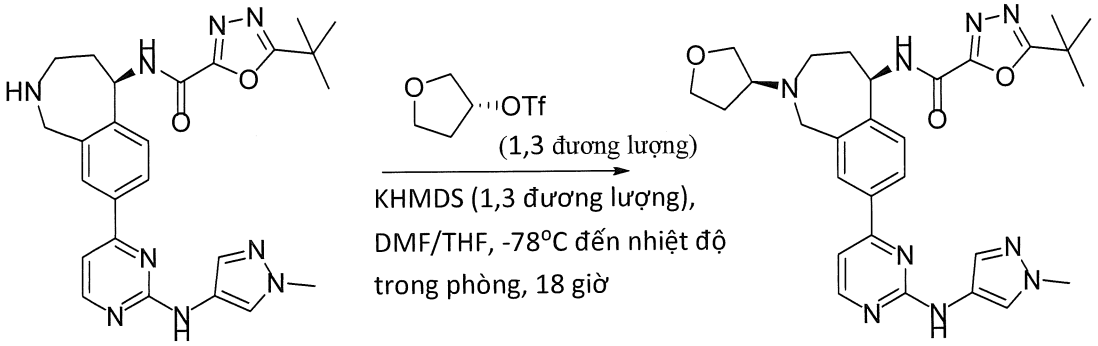


1. Tổng hợp (R)-tetrahydrofuran-3-yl triflometansulfonat



Tổng hợp (R)-tetrahydrofuran-3-yl triflometansulfonat) tương tự như quy trình của (S)-tetrahydrofuran-3-yl triflometansulfonat) trong Ví dụ 20, Bước 1. Dung dịch DCM thu được được sử dụng trong bước tiếp theo. ESI-MS $(M+H)^+$: 221,0.

2. Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (I-RP58)

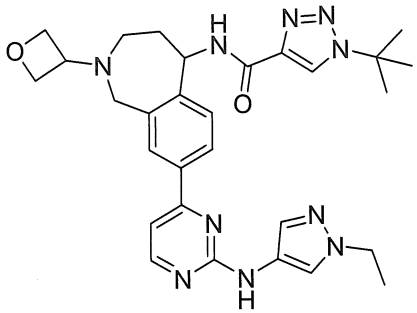


22

Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-

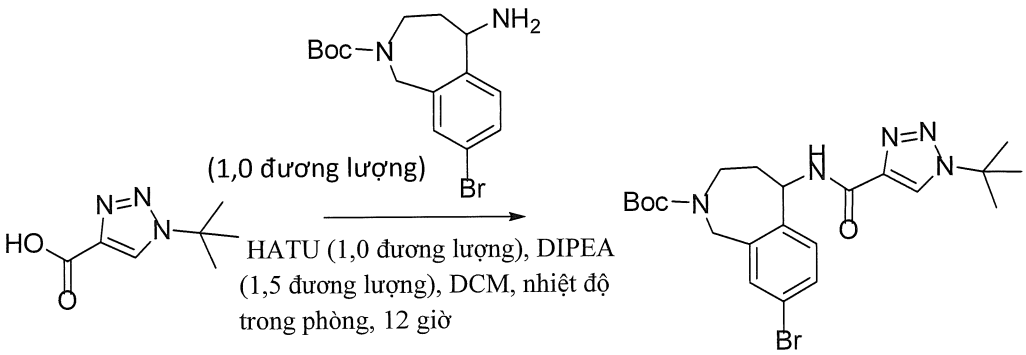
oxadiazol-2-carboxamit tương tự như quy trình cho 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit trong Ví dụ 20, Bước 2. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silica gel (DCM : MeOH = 10 : 1) thu được 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (50 mg, hiệu suất: 38%). ESI-MS $(M+H)^+$: 558,1. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ: 8,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,03-7,95 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,56 (br d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,12-4,01 (m, 2H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,33-2,11 (m, 2H), 2,09-1,90 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ví dụ 23. 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (hợp chất 23)



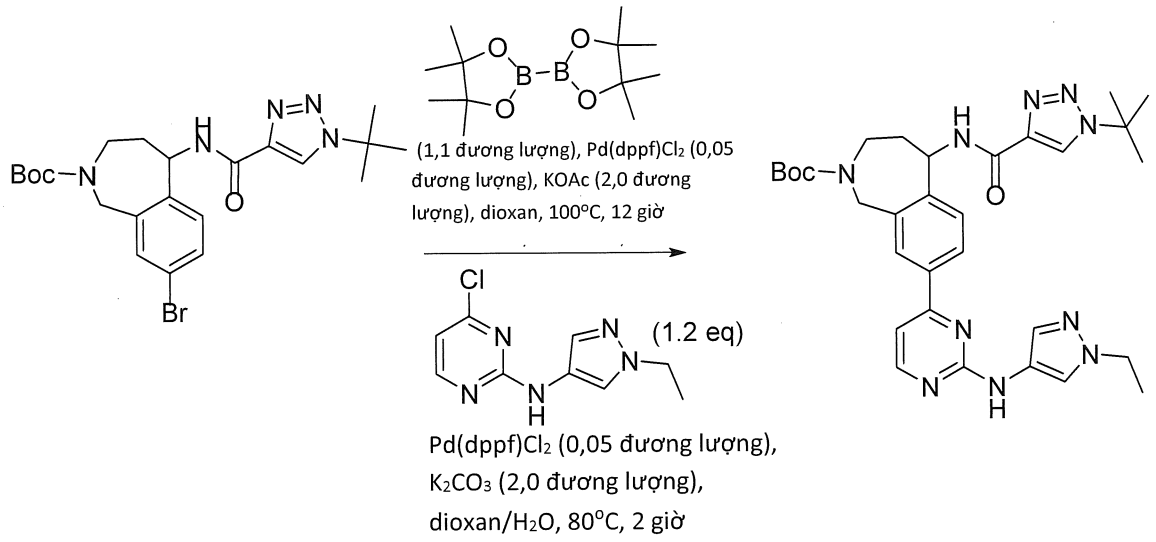
23

1. Điều chế tert-butyl 8-brom-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



Thêm HATU (1,16 g, 3,06 mmol) và DIPEA (592 mg, 4,6 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 8-brom-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (556 mg, 3,06 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi thêm axit 1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic (1,04 g, 3,06 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (200 mL), rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), làm khô và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột silica gel (PE : EtOAc = 1:1) thu được tert-butyl 8-brom-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (1,1 g, hiệu suất: 73%) ở dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS $(M+H)^+$: 492,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,17 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,52-5,42 (m, 1H), 4,54-4,34 (m, 2H), 4,04-3,86 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,80 (s, 9H), 2,10-2,07 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

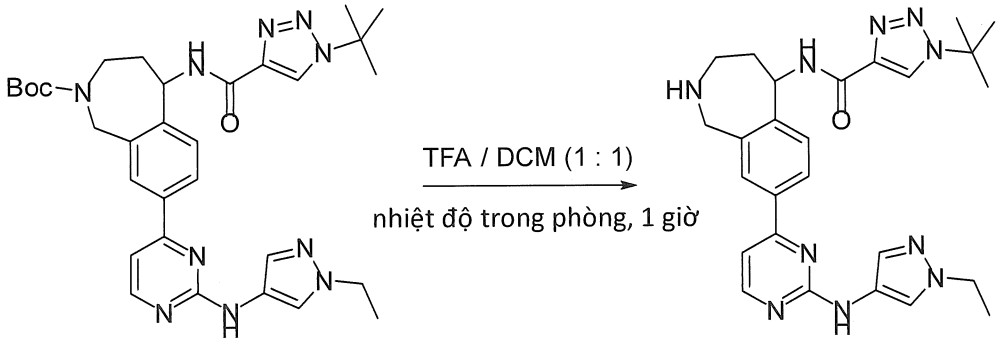
2. Điều chế tert-butyl 5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



Tổng hợp tert-butyl 5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat tương tự như quy trình cho tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat trong Ví dụ 7. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1) thu được tert-butyl 5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-

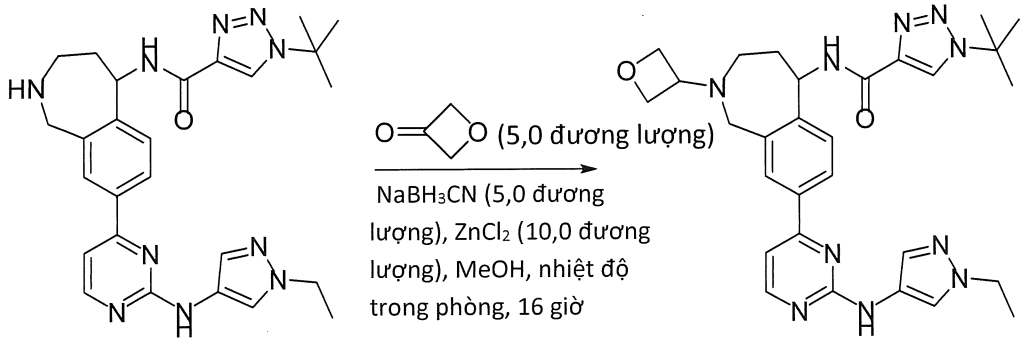
triazol-4-carboxamido)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (170 mg, hiệu suất: 35%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 601,2.

3. Điều chế 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit



Tổng hợp 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit tương tự như quy trình cho 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit trong Ví dụ 7. Sản phẩm thô (135 mg, hiệu suất: 95%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 501,2.

4. Điều chế 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit

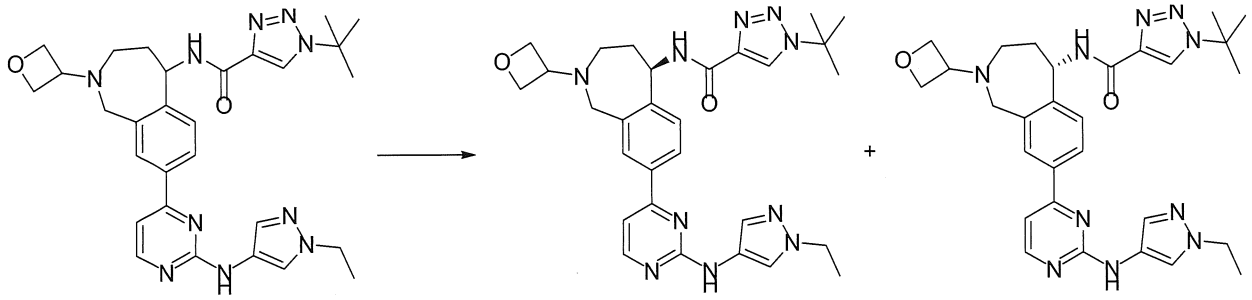


23

Tổng hợp 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit

tương tự như quy trình cho 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit trong Ví dụ 7. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (EtOAc : MeOH = 10 : 1) thu được 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (67 mg, hiệu suất: 45%). ESI-MS $(M+H)^+$: 556,7. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,48 (s, 1H), 9,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,47-5,43 (m, 1H), 4,61-1,47 (m, 4H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,88-3,65 (m, 3H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,65 (s, 9H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 24. (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (hợp chất 24a) và (S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (hợp chất 24b)



24a **24b**

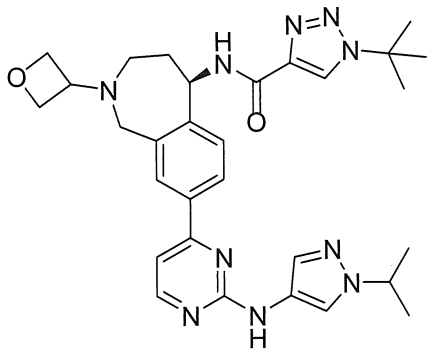
Cho 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (50 mg) trải qua quá trình phân tách bằng sắc ký SFC (2,1 x 25,0 cm (S,S) Whelk0-1, metanol 58% cùng với isopropylamin 0,5%/CO_2, 120 bar, 85 mL/phút, 230 nm, metanol) và thu được 23 mg hợp chất của đỉnh-1 (độ tinh khiết hóa học 99%, ee >99%) và 24 mg hợp chất của đỉnh-2 (độ tinh khiết hóa học 99%, ee = 99%).

Đỉnh 1 được gán là (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-

1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit: LCMS: Rt 4,0 phút, m/z 557,20. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 8,05-7,92 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 5,57 (br d, J = 9,04 Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 3H), 4,17 (q, J = 7,28 Hz, 2H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,15-2,98 (m, 1H), 2,88 (ddd, J = 12,99 Hz, 9,60 Hz, 3,51 Hz, 1H), 2,36-2,14 (m, 1H), 2,11-1,87 (m, 1H), 1,73 (s, 9H), 1,46 (t, J=7,28 Hz, 3H).

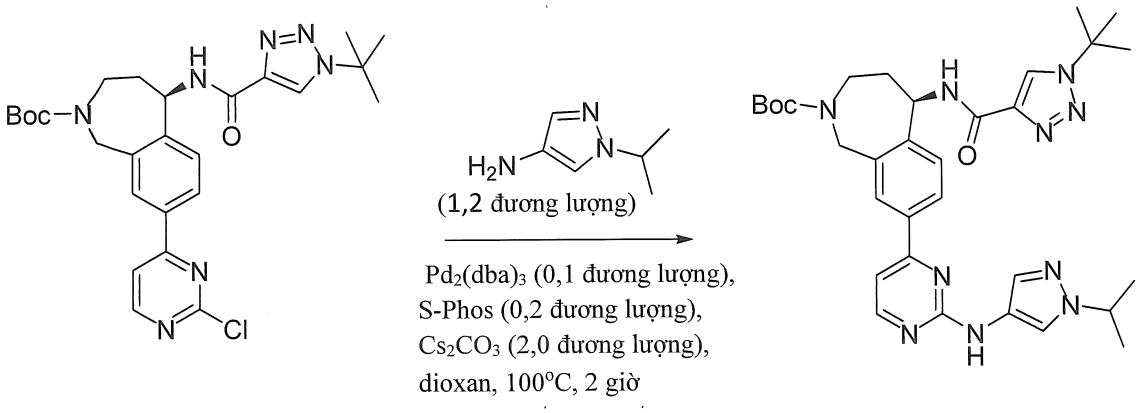
Đỉnh 2 được gán là (S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit: LCMS: Rt 5,3 phút, m/z 557,00. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 8,06-7,92 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 5,57 (br d, J = 9,29 Hz, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,70-4,63 (m, 2H), 4,17 (q, J = 7,28 Hz, 2H), 4,05-3,91 (m, 1H), 3,91-3,76 (m, 2H), 3,15-2,98 (m, 1H), 2,89 (ddd, J = 12,8 Hz, 9,7 Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,40-2,13 (m, 1H), 2,12-1,87 (m, 1H), 1,74 (s, 9H), 1,47 (t, J=7,28 Hz, 3H).

Ví dụ 25. (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (hợp chất 25)



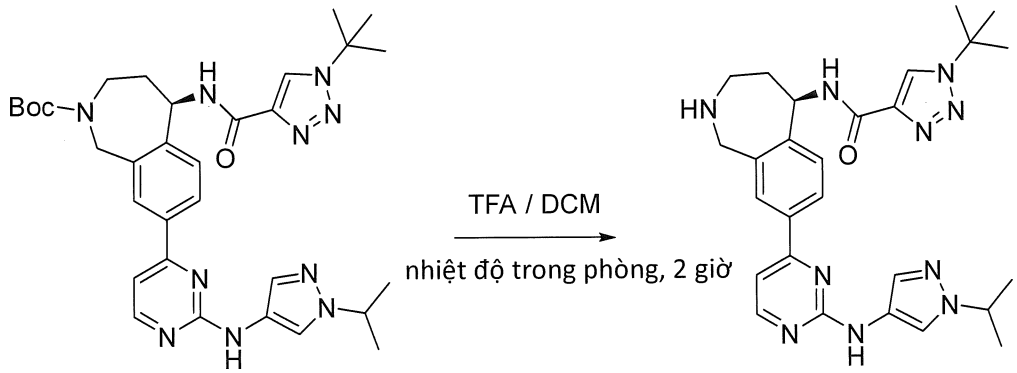
25

1. Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat tương tự như quy trình cho tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (Ví dụ 9, Bước 3). Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (EtOAc : PE = 4 : 1) thu được tert-butyl (R)-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (520 mg, hiệu suất: 56%). ESI-MS $(M+H)^+$: 615,3.

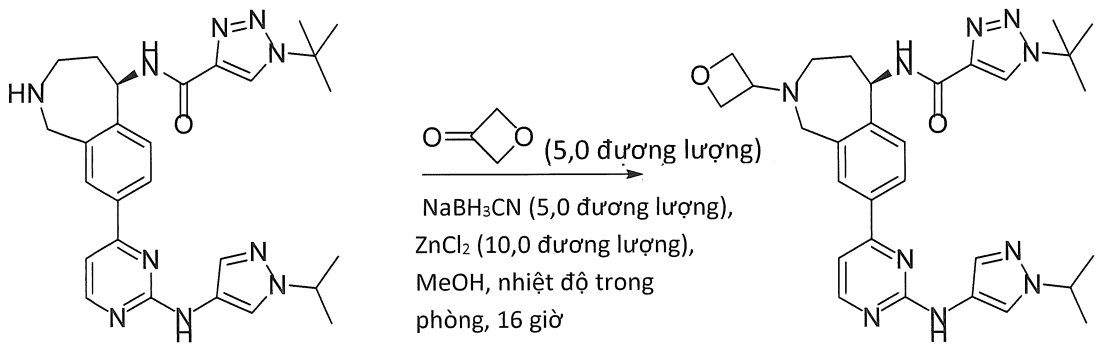
2. Tổng hợp (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit



Tổng hợp (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit tương tự như quy trình cho (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit trong Ví dụ 9, Bước 4. Tách sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu

vàng và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (420 mg, hiệu suất: 96%). ESI-MS $(M+H)^+$: 515,3.

3. Tổng hợp (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (I-RP35)

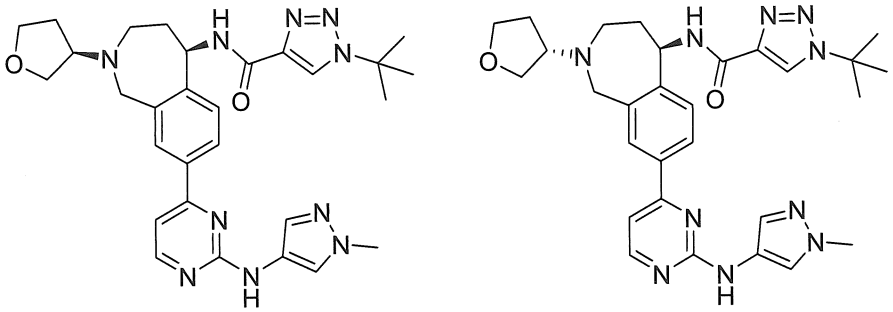


25

Tổng hợp (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit tương tự như quy trình cho (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit trong Ví dụ 17. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (DCM : MeOH = 20 : 1) thu được (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (116 mg, hiệu suất: 51%). ESI-MS $(M+H)^+$: 571,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,42 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,64 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,78-4,68 (m, 4H), 4,53-4,45 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 3H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,70 (s, 9H), 1,55 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

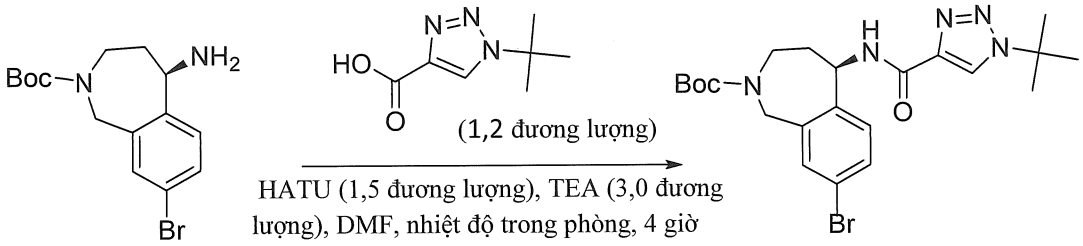
Ví dụ 26. 1-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (hợp chất 26a) & 1-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-

pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (hợp chất 26b)



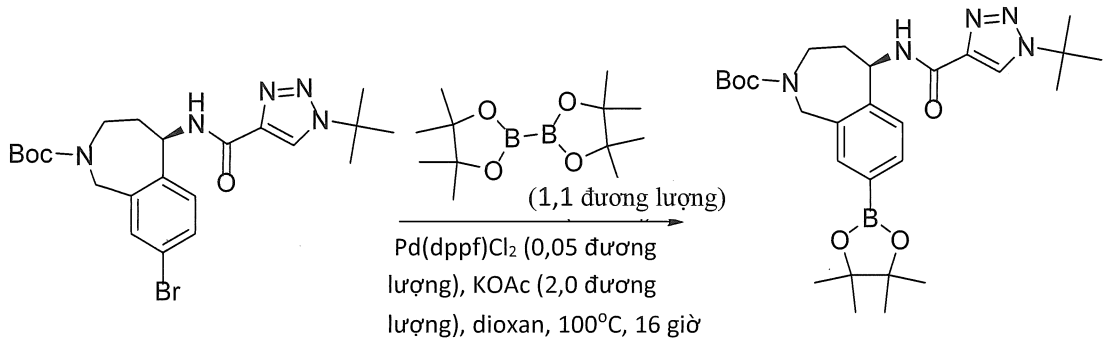
26a **26b**

1. Tổng hợp tert-butyl (R)-8-brom-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



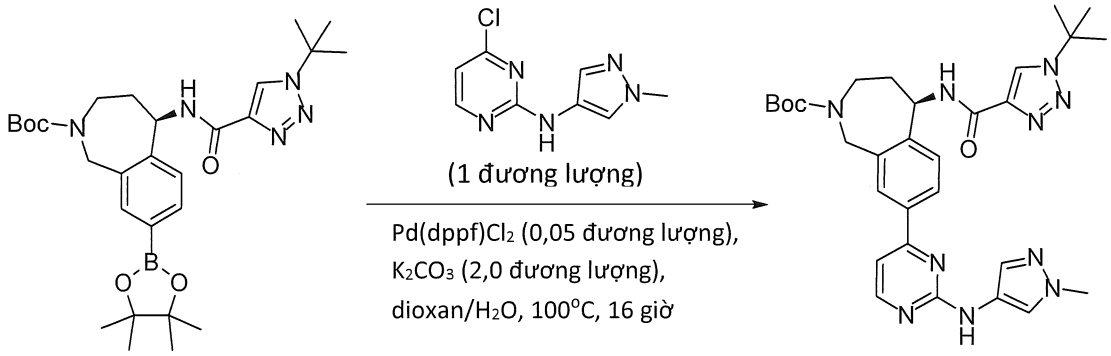
Tổng hợp tert-butyl (R)-8-brom-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat tương tự như quy trình cho tert-butyl 8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat trong Ví dụ 12, Bước 1. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (EtOAc/ete dầu hỏa = 1:2) thu được tert-butyl (R)-8-brom-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (2,3 g, hiệu suất: 95%). ESI-MS $(M+H)^+$: 492,2.

2. Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat tương tự quy trình tổng hợp tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat được mô tả trong Ví dụ 9, Bước 1. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ESI-MS $(M+H)^+$: 540,3.

3. Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat



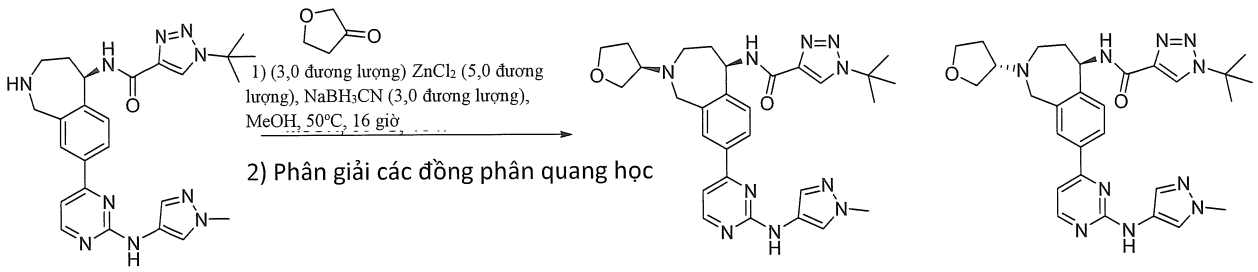
Thêm 4-clo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (2,1 g, 10,0 mmol), K_2CO_3 (2,8 g, 20,0 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (0,4 g, 0,5 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (R)-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (5,4 g, 10,0 mmol) trong dioxan/H_2O (100 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 16 giờ trong khí nitơ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp này và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (ete dầu hỏa/EtOAc=1:3) thu được tert-butyl (R)-5-(1-(tert-butyl)-

1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (3,2 g, hiệu suất: 55%). ESI-MS (M+H) $^+$: 586,7. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,42 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-7,87 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,63-5,58 (m, 1H), 4,83-4,67 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,65-3,62 (m, 1H), 2,14-2,12 (m, 2H), 1,72 (s, 9H), 1,41-1,38 (m, 9H).

4. Tổng hợp (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit

Thêm TFA (30 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (R)-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat (3,2 g, 5,5 mmol) trong DCM (30 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Loại bỏ dung môi. Hòa tan sản phẩm thô trong MeOH (30 mL)/nước (20 mL). Bazơ hóa hỗn hợp này bằng NH_4OH đến độ pH = 8-9 và chiết bằng DCM (3 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô thu được (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng chất rắn màu xám (2,6 g, hiệu suất: 98%). ESI-MS (M+H) $^+$: 486,7.

5. Tổng hợp 1-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit & 1-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit



26a **26b**

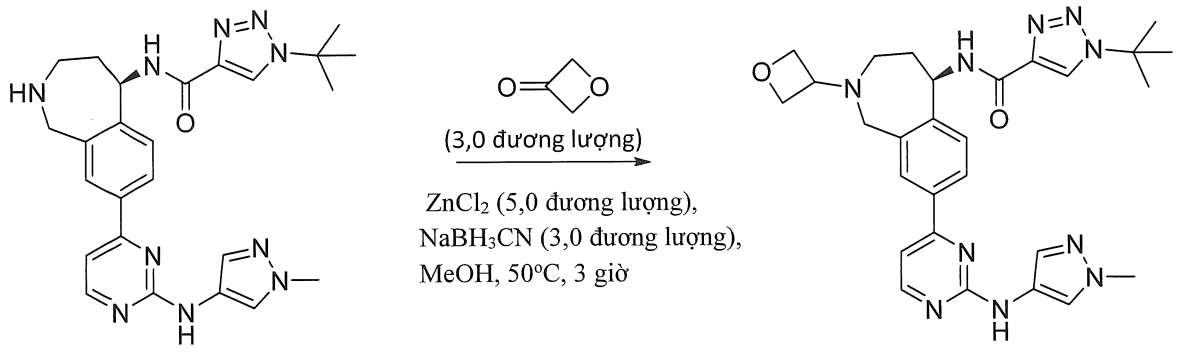
Thêm dihydrofuran-3(2H)-on (258 mg, 3,0 mmol), $ZnCl_2$ (682 mg, 5,0 mmol) và $NaBH_3CN$ (189 mg, 3,0 mmol) vào dung dịch chứa (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (500 mg, 1,0 mmol) trong MeOH (30 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 50 ˚C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp này và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (DCM/MeOH=20/1 đến 15/1) thu được sản phẩm raxemic ở dạng chất rắn màu vàng (542 mg, hiệu suất: 79%).

Phân tách 1-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (154 mg) và 1-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (167 mg) bằng quá trình phân giải các đồng phân quang học. ESI-MS $(M+H)^+$: 557,3.

Chất đồng phân 1: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,31-2,17 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,74 (s, 9H).

Chất đồng phân 2: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,95-7,86 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,00 (br, 2H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,17-2,97 (m, 2H), 2,21-2,01 (m, 2H), 1,99-1,80 (m, 2H), 1,63 (s, 9H).

Ví dụ 27a. (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (hợp chất 27)

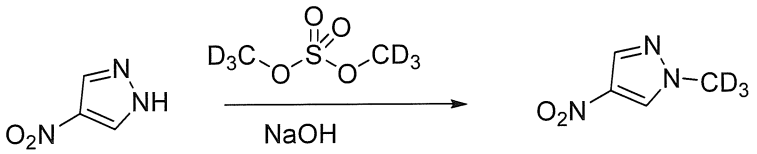


27

Thêm oxetan-3-on (216 mg, 3,0 mmol), $ZnCl_2$ (682 mg, 5,0 mmol) và $NaBH_3CN$ (189 mg, 3,0 mmol) vào dung dịch chứa (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (500 mg, 1,0 mmol) trong MeOH (30 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 50 ˚C trong 3 giờ. Cô hỗn hợp này và tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (CH_2Cl_2 : MeOH trong khoảng từ 20 : 1 đến 15 : 1) thu được (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (307 mg, hiệu suất: 55%). ESI-MS $(M+H)^+$: 542,7. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,54 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,71-4,69 (m, 3H), 4,00-3,83 (m, 6H), 3,09-3,05 (m, 1H), 3,94-2,88 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,75 (s, 9H).

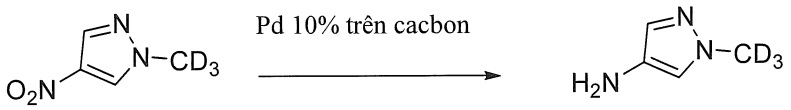
Ví dụ 27b. (*R*)-1-(*tert*-butyl)-*N*-(8-(2-((1-(metyl-*d*3)-1*H*-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepin-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamit

***1.* Tổng hợp 1-(metyl-*d*3)-1*H*-pyrazol-4-amin**



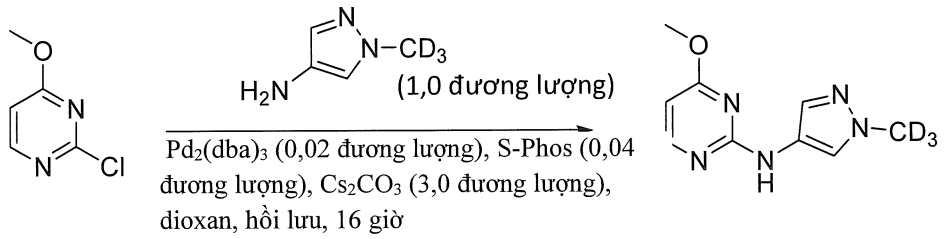
Gia nhiệt hỗn hợp gồm 4-nitro-1-pyrazol (5,0 g, 44 mmol) và *d*6-dimetyl sulfat (10,0 g, 75,7 mmol) trong dung dịch 1M của NaOH trong nước (50,0 mL) ở 35 °C qua đêm. Lọc chất rắn tạo thành, rửa bằng nước, và làm khô (Na_2SO_4) thu được l-*d*3-metyl-4-nitro-1-pyrazol ở dạng tinh thể màu trắng (3,9 g, hiệu suất: 68%). LCMS: RT 0,36 phút; MH+ 131,1; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) ***δ:*** 8,84 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

2. Tổng hợp 1-(metyl-d3)-4-nitro-1H-pyrazol



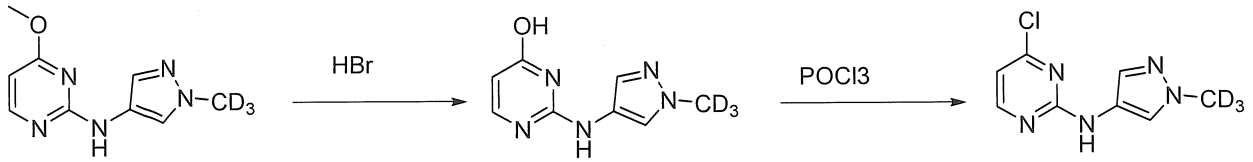
Khử khí dung dịch chứa 1-*d*3-metyl-4-nitro-1-pyrazol (3,9 g, 30 mmol) trong EtOH (50,0 mL) bằng nitơ, tiếp theo đó là bổ sung paladi 10% trên cacbon (0,32 g, 0,30 mmol) vào. Đặt hỗn hợp này vào trong môi trường khí hydro và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc trong chân không thu được l-(*d*3-metyl-l*H*-pyrazol-4-amin ở dạng dầu (2,9g, hiệu suất: 96%), dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

3. Tổng hợp 4-metoxy-N-(1-(metyl-d3)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin



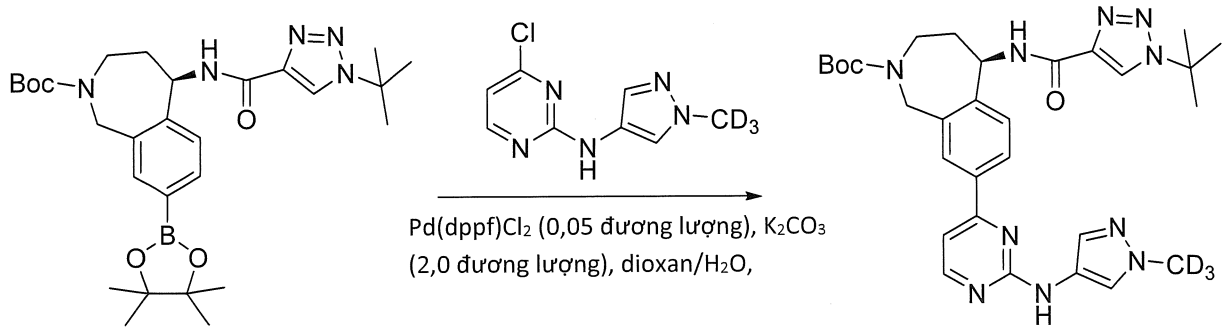
Thêm 1-metyl-*d*3-1*H*-pyazol-4-amin (8,5 g, 85 mmol), Cs_2CO_3 (63,6 g, 195 mmol), S-Phos (13,3 g, 0,03 mol) và $Pd_2(dba)_3$ (16,7 g, 0,02 mol) vào dung dịch chứa 2-clo-4-metoxypyrimidin (9,4 g, 65,1 mmol) trong 1,4-dioxan (0,3 L). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong N_2 trong 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và lọc hỗn hợp này qua đệm lọc silica gel, và rửa bằng EtOAc (500 mL). Cô các dịch lọc được gộp lại trong chân không. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (heptan : EtOAc = 100 : 0 đến 0 : 100) thu được 4-metoxy-*N*-(1-(metyl-*d*3)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (9,2 g, hiệu suất: 68%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ESI-MS $(M+H)^+$: 209,1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 8,10 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,13 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

4. *Tổng hợp 4-clo-N-(1-(metyl-d3)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin*



Thêm HBr (90 mL, 38% trong nước) vào 4-metoxy-*N*-(1-(metyl-*d*3)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (9,1 g, 43,7 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không, đun đồng sôi với toluen (3 x 100 mL) và làm khô ở 50 °C qua đêm thu được muối HBr (16 g) ở dạng chất rắn màu vàng/nâu. Sau đó hòa tan muối này trong $POCl_3$ (250 mL) và gia nhiệt đến 100 °C trong 36 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không và đun đồng sôi với Toluen (3 x 100 mL). Pha loãng phần cặn thu được bằng EtOAc (500 mL) và nước (100 mL) và phân tách các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 100 mL) và rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không thu được phần cặn, nghiền nhỏ phần cặn này cùng với EtOAc/các heptan (1:1) thu được 4-clo-*N*-(1-(metyl-*d*3)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin ở dạng chất rắn màu trắng (7,4 g, hiệu suất:80%). ESI-MS $(M+H)^+$: 213,0 .

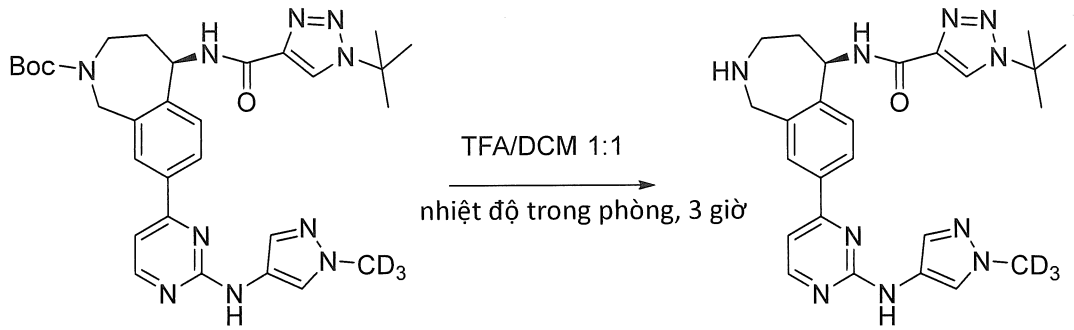
5. *Tổng hợp tert-butyl (R)-5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(2-((1-(metyl-d3)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat*



Thêm 4-clo-*N*-(1-(metyl-*d*3)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (1,8 g, 8,5 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (*R*)-5-(1-(*tert*-butyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-benzo[*c*]azepin-2-carboxylat (4,6 g, 8,5 mmol) trong 1,4-dioxan (100 mL) và nước (20 mL), thêm K_2CO_3

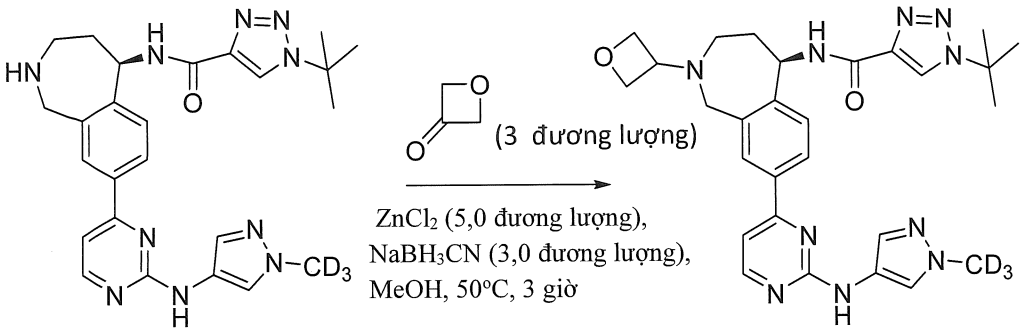
(2,4 g, 17 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (0,7 g, 0,85 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 16 giờ trong khí nitơ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (300 mL) và rửa bằng nước muối bão hòa (100 mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 100 mL) và gộp các chất hữu cơ lại, làm khô (Na_2SO_4), lọc, cô trong chân không thu được phần cặn. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký cột trên silica gel (građien các heptan/EtOAc=100:0 – 0:100) thu được *tert*-butyl (*R*)-5-(1-(*tert*-butyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(2-((1-(metyl-*d3*)-1*H*-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-benzo[*c*]azepin-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (3,2 g, hiệu suất: 55%). ESI-MS $(M+H)^+$: 590,4.

6. Tổng hợp (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-(metyl-d3)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit



Thêm TFA (40 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (R)-5-(1-(*tert*-butyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-8-(2-((1-(metyl-*d*3)-1*H*-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-benzo[*c*]azepin-2-carboxylat (3,2 g, 5,5 mmol) trong CH_2Cl_2 (40 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Loại bỏ dung môi và hòa tan lại vật liệu thô trong MeOH (30 mL)/nước (20 mL). Bazơ hóa hỗn hợp này bằng NH_4OH đến độ pH = 8-9 và chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không thu được (R)-1-(*tert*-butyl)-*N*-(8-(2-((1-(metyl-*d*3)-1*H*-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepin-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (3,0 g, hiệu suất: 86%). ESI-MS $(M+H)^+$: 490,2.

7. (*R*)-1-(*tert*-butyl)-*N*-(8-(2-((1-(metyl-*d3*)-1*H*-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepin-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamit.



Hòa tan (*R*)-1-(*tert*-butyl)-*N*-(8-(2-((1-metyl-*d3*)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[c]azepin-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamit (2,6g, 15,9 mmol) trong MeOH (160 mL) và xử lý bằng oxetan-3-on (1,15 g, 16,0 mmol), $ZnCl_2$ (3,6 g, 26,5 mmol) và $NaBH_3CN$ (1,0 mg, 15,9 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 50 ˚C trong 16 giờ, cô trong chân không và tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (građien CH_2Cl_2 : MeOH 100 : 10) thu được chất rắn màu vàng, chất rắn này được tính chế rửa tiếp bằng cách hòa tan trong MeOH (100 mL) và CH_2Cl_2 (500 mL) và rửa bằng nước (100 mL) và nước muối bão hòa (100 mL), phân tách lớp hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không thu được *(R)*-1-(*tert*-butyl)-*N*-(8-(2-((1-metyl-*d3*)-1*H*-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepin-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (2,32 g, 67% hiệu suất: 55%). ESI-MS $(M+H)^+$: 546,3.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,46 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,61-4,47 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,66 (s, 9H).

Ví dụ 27c. Điều chế dạng tinh thể A và dạng tinh thể G của hợp chất 27

Thêm hợp chất (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (1200 g, 2,47 mol) vào bình phản ứng 20L ở nhiệt độ trong phòng (25 °C), tiếp theo đó là bổ sung 24 L 1,2-dicloetan vào ở 25 °C. Thêm oxetan-3-on (534 g, 24,7 mol), $NaBH(OAc)_3$ (523 g, 2,47 mol), và AcOH (24 mL, 0,17 đương lượng) vào dung

dịch này. Thêm lượng bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (1046 g, 4,94 mol) trong một phần vào bình phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này ở 25 ˚C trong 16 giờ. Thêm từ từ nước đá (12 kg) vào bình phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Phân tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng diclometan ba lần (3 x 12L). Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (20 L), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1) thu được (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (hợp chất 27).

Khuấy mạnh hợp chất đã tinh chế 27 (950 g) và EtOH (5L) trong 4 giờ và lọc huyền phù đặc này và rửa bằng 1L EtOH. Làm khô bánh lọc ướt thu được trong chân không ở 45 °C trong ~ 24 giờ đến khi đạt tới trọng lượng không đổi thu được dạng tinh thể A (960 g, hiệu suất 85,7%, độ tinh khiết 99%).

Cân 300,2 mg dạng tinh thể A vào trong lọ thủy tinh 20mL tiếp theo đó là bổ sung 6 mL isopropyl axetat (IPAc) để tạo thành huyền phù. Khuấy từ mẫu này ở 50 ºC với tốc độ ~1000 vòng trên phút trong ba ngày. Phân tách các chất rắn bằng cách lọc sau ba ngày và sau đó làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong chân không trong khoảng 5 giờ thu được dạng tinh thể G.

Theo cách khác, nạp 15 phần thể tích của diclometan (mL/g) vào 2,1 g dạng tinh thể A. Chưng cất hỗn hợp thu được trong các điều kiện khí quyển bằng cách sử dụng thiết bị Dean-Stark trong các điều kiện T_j - T_r = 20 K và T_{jmax} = 110 °C, trong đó T_j = nhiệt độ ống bọc, T_r = nhiệt độ phản ứng/bình phản ứng và T_{jmax} = nhiệt độ ống bọc tối đa. Loại bỏ 5 mL hoặc 2 phần thể tích của diclometan, tiếp theo đó là bổ sung 2 phần thể tích của isopropyl axetat (IPAc) vào. Tiếp tục chưng cất trong các điều kiện T_j - T_r = 40K và T_{jmax}=110 °C cho đến khi loại bỏ 10 mL hoặc 5 phần thể tích (các) dung môi. Sau đó thêm 5 phần thể tích của IPAc vào, tiếp theo đó là chưng cất tiếp để loại bỏ 10 mL hoặc 5 phần thể tích khác của (các) dung môi. Thêm 5 phần thể tích của IPAc tiếp theo đó là bổ sung 30 mL IPAc vào. Khuấy hỗn hợp thu được và tuần hoàn nhiệt độ theo chu kỳ qua cuối tuần từ 20 °C đến 60 °C để tạo thành huyền phù đặc và tách dạng G khỏi huyền phù đặc.

Nhiễu xạ bột tia X

Nghiên cứu độ kết tinh của hợp chất này bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế bột tia X XRD-D8 sử dụng bức xạ Cu Ka (Bruker, Madison, WI). Thiết bị này được trang bị một

ống tia X dài có tiêu điểm rõ. Điện áp và cường độ dòng điện của ống này được đặt tương ứng là 40 kV và 40 mA. Các góc phân kỳ và khe tán xạ được đặt ở 1 ° và khe nhận được đặt ở 0,15 mm. Bức xạ nhiễu xạ được phát hiện bằng bộ phát hiện Lynxeye. Quét liên tục góc θ-2θ ở tốc độ 1,6 °/phút trong khoảng từ 3 đến 42 ° 2θ được sử dụng. Mẫu được điều chế để phân tích bằng cách đặt mẫu này trên đĩa nền không.

Giản đồ nhiễu xạ bột tia X (PXRD) của dạng tinh thể A được thể hiện trong FIG. 1 và các đỉnh chính được liệt kê trong Bảng 1. Giản đồ PXRD của dạng tinh thể G được thể hiện trong FIG. 4 và các đỉnh chính được liệt kê trong Bảng 2.

Bảng 1. Danh sách các đỉnh PXRD của dạng tinh thể A

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

Bảng 2. Danh sách các đỉnh PXRD của dạng tinh thể G

góc 2θ	**Cường độ thực**	**Cường độ tương đối**
3,62	1071,5	0,58

8,92	96,8	0,05
10,96	184,5	0,10
12,59	206,5	0,11
14,53	81,6	0,04
15,41	252,1	0,14
16,33	133,3	0,07
18,44	294,9	0,16
20,18	701,1	0,38
21,79	1860,2	1,00
23,36	205,8	0,11
25,40	502,9	0,27
26,78	34,5	0,02
34,18	28,8	0,02

Nhiệt lượng kế quét vi sai (DSC) và Phân tích nhiệt trọng (TGA)

Các tính chất nhiệt của hợp chất này được kiểm tra bằng cách sử dụng nhiệt lượng kế quét vi sai Discovery (DSC) (Các thiết bị TA) và máy phân tích nhiệt trọng Discovery (TGA) (Các thiết bị TA). Mẫu được đặt trong cốc DSC nhôm kín đối với phân tích DSC và trong cốc nhôm mở đối với phân tích TGA. Thực hiện phân tích nhiệt bằng građien tuyến tính từ 25°C đến 300°C ở tốc độ 10°C trên phút đối với cả hai nghiên cứu DSC và TGA.

Phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với dạng tinh thể A chỉ ra rằng Dạng A có nhiệt độ khởi đầu ở 175,6 °C và nhiệt độ nóng chảy ở 186 °C (FIG. 2).

Phân tích DSC đối với dạng tinh thể G chỉ ra rằng Dạng G có nhệt độ khởi đầu ở 215,4 °C và nhiệt độ nóng chảy ở 217,3 °C (FIG. 5).

Phân tích TGA đối với Dạng A của hợp chất 27 chỉ ra giảm 3,16% trọng lượng, cho thấy Dạng A là hydrat (FIG. 3).

Phân tích TGA đối với Dạng G của hợp chất 27 chỉ ra không có sự giảm trọng lượng cho đến khi nóng chảy, cho thấy rằng Dạng G là khan (FIG. 5).

NMR ở trạng thái rắn

Phổ ^{13}C NMR ở trạng thái rắn (kỹ thuật phân cực chéo/kỹ thuật quay mẫu theo góc ảo thuật) CP/MAS thu được trên máy quang phổ Tecmag Redstone 363 MHz bằng dịch vụ dữ liệu phổ của Champaign, IL. Mỗi mẫu được nạp vào rôto ziricon oxit 7mm (OD) được đóng kín bằng nắp đầu kel-F để thu thập dữ liệu tiếp theo. Tất cả ba mẫu được nạp đầy khoảng một nửa rôto. Phổ ^{13}C NMR CP/MAS thu được trên bộ điều chỉnh Doty XC

7 mm CP/MAS ở tần số quan sát là 91 MHz (tần số quay 7 kHz, độ rộng xung 1H là 5,0 µs, độ rộng phổ là 29,8 kHz, thời gian thu thập là 0,0344 giây, độ rộng xung CP là 2 ms (mét giây), độ trễ hồi phục là 5,0 giây, số lần quét là 1296). Quang phổ được tham chiếu đến độ dịch chuyển hóa học của mẫu glyxin carbonyl cacbon bên ngoài ở 176 ppm và được xử lý bằng cách sử dụng phần mềm Nuts (độ mở rộng dòng là 10 Hz). Danh sách các đỉnh và sự xếp chồng phổ được xử lý bằng cách sử dụng phần mềm MNOVA.

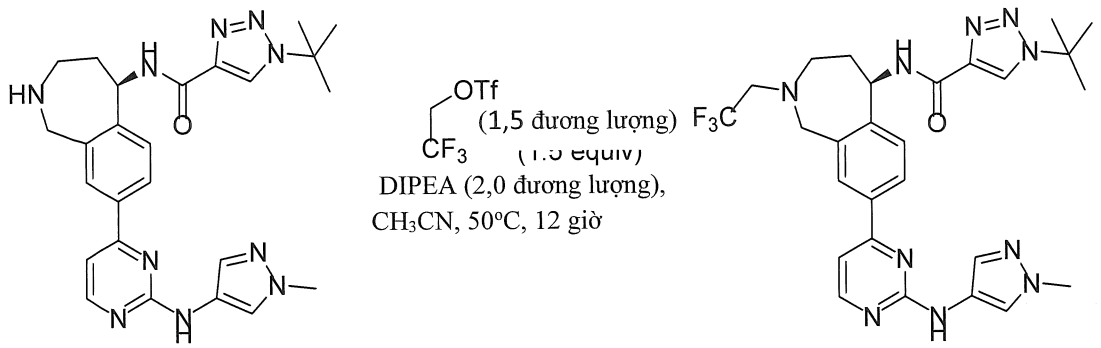
^{13}C NMR ở trạng thái rắn CP/MAS đối với Dạng A và Dạng G tương ứng được thể hiện trong FIG. 3B và FIG. 6B. Độ dịch chuyển hóa học nghiên cứu được liệt kê trong Bảng 3.

Bảng 3. Độ dịch chuyển hóa học ^{13}C NMR CP/MAS nghiên cứu đối với các dạng rắn của hợp chất 27

Phép gán đỉnh*	Dạng A (ppm)	Dạng G (ppm)
carbonyl	163,2	163,6 163,2
cacbon thơm	159,5 157,9 156,2 (vị trí biên) 143,7 142,5 (vị trí biên) 135,8 134,4 132,3 130,5 129,6 126,9 124,7 123,6 106,1	159,4 147,0 146,0 141,5 140,6 137,1 136,0 130,2 125,9 125,0 120,7 105,9 104,4
cacbon béo	77,4 75,9 60,7 59,5 55,9 51,6 50,3 39,5 37,9 35,2 30,1 20,1	77,7 76,8 75,5 61,4 60,9 58,2 54,4 51,7 49,9 40,0 37,3 30,0

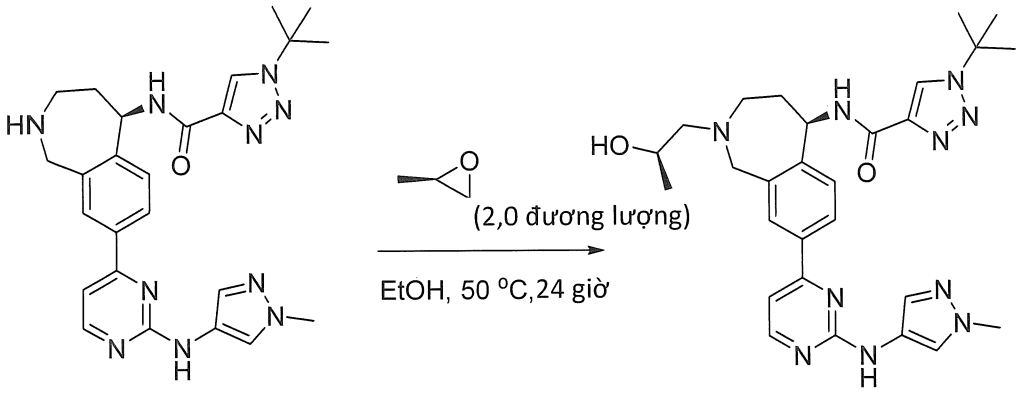
*Phép gán tạm thời này dựa trên cấu trúc hóa học và dự đoán độ dịch chuyển hóa học theo phần mềm ChemDraw và quang phổ ^{13}C NMR ở trạng thái phân tán trong DMSO

Ví dụ 28. (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (hợp chất 28)



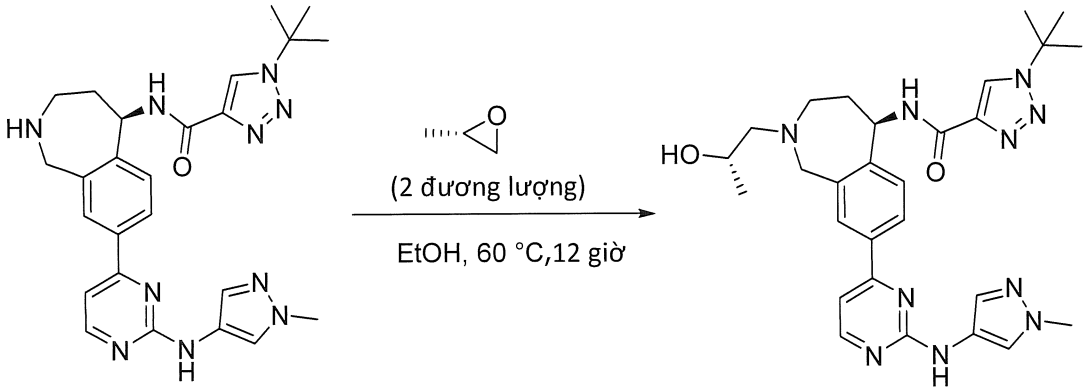
Thêm 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (190 mg, 0,6 mmol) vào dung dịch chứa (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (200 mg, 0,4 mmol) trong CH_3CN (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 12 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silica gel (PE : EtOAc = 1 : 1) thu được (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (85 mg, hiệu suất: 36%). ESI-MS $(M+H)^+$: 569,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,54 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03-7,99 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,89 (s, 3H) 3,43-3,32 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 9H).

Ví dụ 29. 1-(tert-butyl)-N-((R)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (hợp chất 29)



Thêm (R)-2-metyloxiran (58 mg, 1,0 mmol) vào dung dịch chứa (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (250 mg, 0,51 mmol) trong EtOH (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 24 giờ. Sau khi cô, tinh chế phần cặn bằng cột silica gel (ete dầu hỏa/EtOAc = 1:2) thu được 1-(tert-butyl)-N-((R)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng chất rắn màu trắng (110 mg, hiệu suất: 40%). ESI-MS $(M+H)^+$: 545,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,93-7,84 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,35(d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,13-4,00 (m, 2H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,78 (s, 3H) 3,21-3,12 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

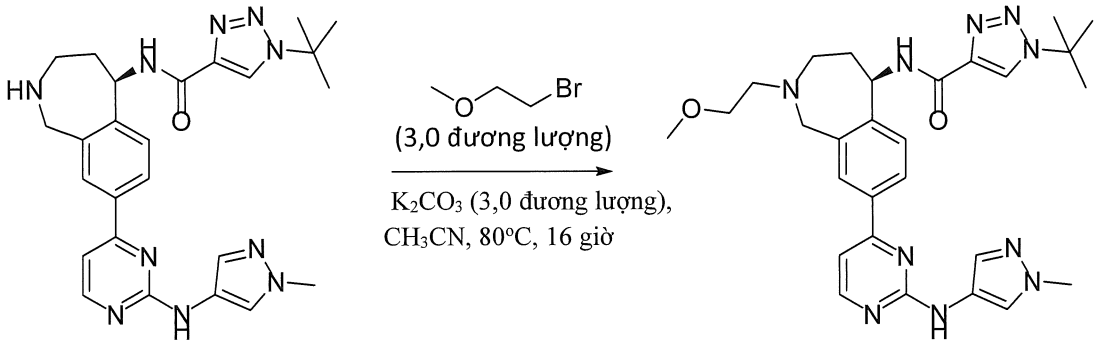
Ví dụ 30. 1-(tert-butyl)-N-((R)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (hợp chất 30)



30

Tổng hợp 1-(tert-butyl)-N-((R)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit tương tự như quy trình cho 1-(tert-butyl)-N-((R)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (Ví dụ 29). Tinh chế sản phẩm thô bằng TLC điều chế (DCM/MeOH=10:1) thu được 1-(tert-butyl)-N-((R)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (97 mg, hiệu suất: 44%). ESI-MS $(M+H)^+$: 545,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,54 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01-7,97 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 4,12- 4,07 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,47-2,45 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,74 (s, 9H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

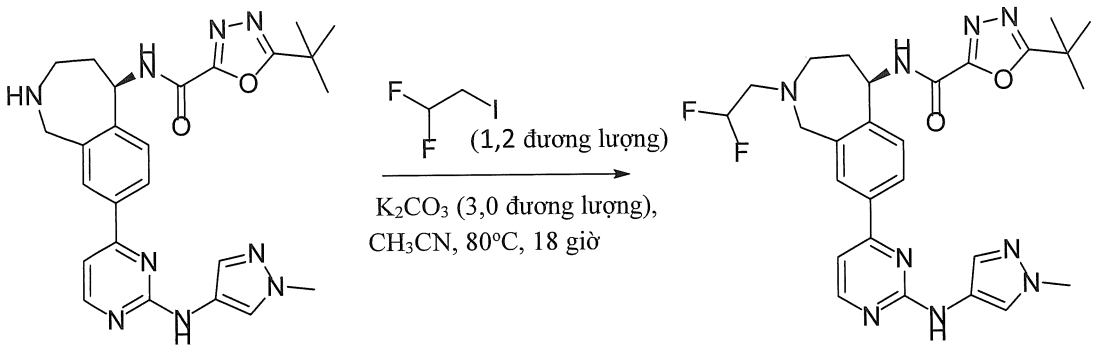
Ví dụ 31. (R)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-metoxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (hợp chất 31)



Thêm 1-brom-2-metoxyetan (121 mg, 0,87 mmol) và K_2CO_3 (120 mg, 0,87 mmol) vào dung dịch chứa (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (140 mg, 0,29 mmol) trong MeOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 16 giờ. Sau khi pha loãng bằng nước (20 mL), chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (30 mLx2). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng H_2O (20 mLx2), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế vật liệu thô bằng TLC điều chế (DCM : MeOH = 20 : 1) thu được (R)-1-

(tert-butyl)-N-(2-(2-metoxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (66 mg, hiệu suất: 42 %). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 545,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,60 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,19-4,07 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,57 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,70 (s, 9H).

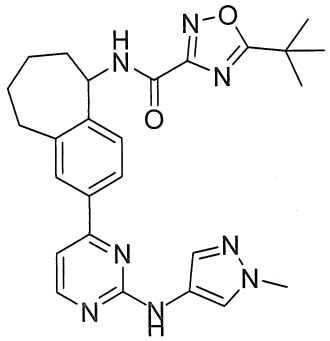
Ví dụ 32. (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2,2-difloetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 32)



Thêm 1,1-diflo-2-iodoetan (23 µL, 0,26 mmol) và kali cacbonat (89 mg, 0,64 mmol) vào dung dịch chứa (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (105 mg, 0,21 mmol) trong CH_3CN (8 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 18 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Cô dịch lọc và tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O có TFA 0,05% là pha động) thu được (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2,2-difloetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (30 mg, hiệu suất: 25%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 552,0. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ: 8,42 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,40 (tt, J = 53,5 Hz, 3,6 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 9,8 Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,83 (br d,

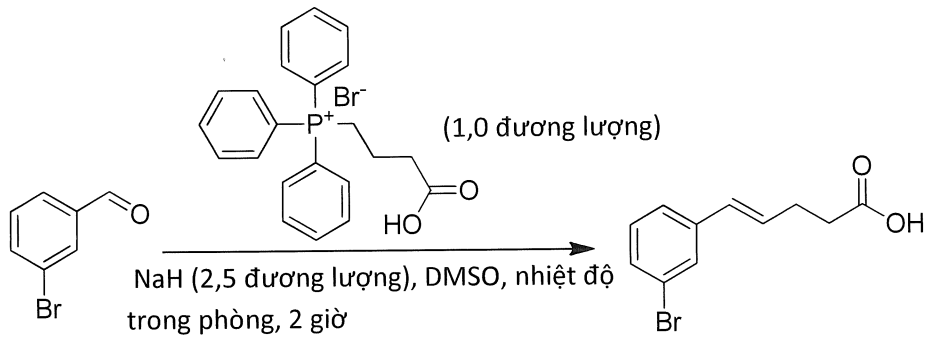
J = 14,3 Hz, 1H), 4,67 (br d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,67 (m, 2H), 3,59 (dt, J = 15,0 Hz, 3,4 Hz, 2H), 2,52-2,31 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)

Ví dụ 33. 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 33)



33

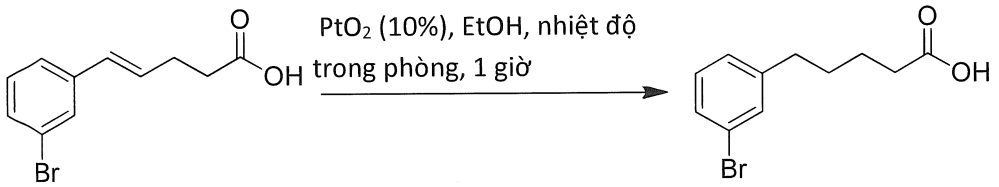
1. Tổng hợp axit (E)-5-(3-bromphenyl)pent-4-enoic



Thêm NaH (3 g, 75 mmol, 2,5 đương lượng) trong các phần nhỏ vào dung dịch chứa (3-carboxypropyl)triphenylphosphoni bromua (12,87 g, 30 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMSO khan (50 mL) ở 0 °C. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi thêm từng giọt 3-brombenzaldehyt (5,5 g, 30 mmol, 1,0 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa và sau đó đổ vào trong nước (200 mL) và chiết bằng EtOAc (100 mL). Axit hóa dung dịch chứa nước bằng HCl đậm đặc và chiết bằng EtOAc (200 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng cột silica gel (ete dầu hỏa/EtOAc = 2 : 1) thu được axit (E)-5-(3-bromphenyl)pent-4-enoic (4,4 g, hiệu suất: 58%) ở dạng dầu màu vàng. ESI-MS $(M+1)^+$: 254,9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,48 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J =

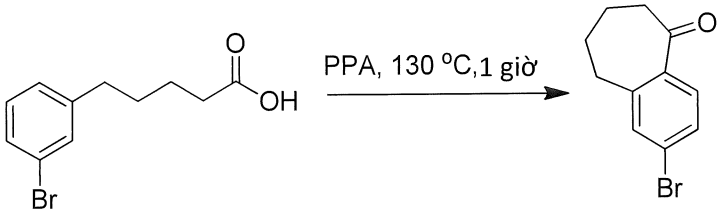
8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,39-6,35 (m, 1H), 6,23-6,19 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 4H).

2. Tổng hợp axit 5-(3-bromphenyl)pentanoic



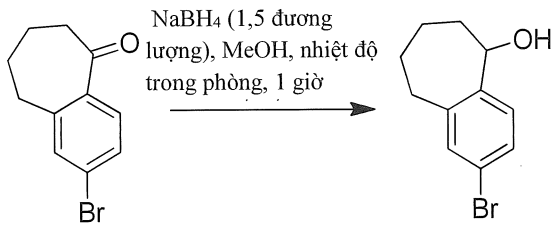
Thêm PtO_2 (200 mg, 10%) vào dung dịch chứa axit (E)-5-(3-bromphenyl)pent-4-enoic (2,4 g, 9,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong etanol (20 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ trong môi trường hydro. Lọc chất xúc tác ra và cô dịch lọc thu được thu được hợp chất đích là axit 5-(3-bromphenyl)pentanoic (2,1 g, hiệu suất: 87%) ở dạng chất rắn màu vàng, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $(M+1)^+$: 256,9. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,24 (s, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 2,50 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,53-1,51 (m, 4H).

3. Tổng hợp 2-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on



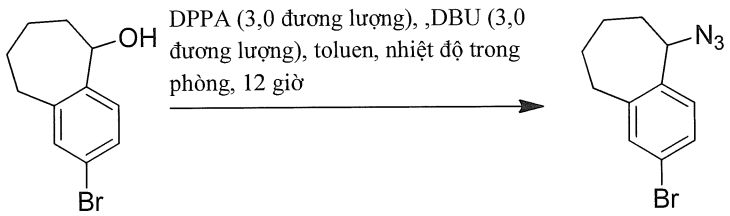
Khuấy hỗn hợp gồm axit 5-(3-bromphenyl)pentanoic (2,1 g, 8,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong PPA (5 ml) ở 130 °C trong 1 giờ. Sau khi làm mát xuống, bazơ hóa hỗn hợp này đến độ pH = 7~8 bằng NaOH (1 N). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (200 mL x 2). Cô các lớp hữu cơ được gộp lại và tinh chế bằng HPLC điều chế (Građien: 5% B tăng lên 95% B, A: NH_3 0,5% trong nước, B: CH_3CN) thu được 2-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on (1,1 g, hiệu suất: 56%) ở dạng dầu không màu. ESI-MS $(M+H)^+$: 239,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 2,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,90-1,79 (m, 4H).

4. Tổng hợp 2-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-ol



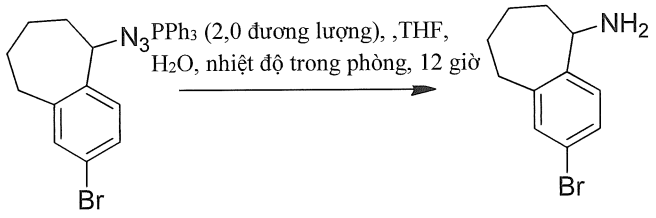
Thêm $NaBH_4$ (144 mg, 3,8 mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on (600 mg, 2,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (10 mL) và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, tinh chế phần cặn bằng cột silica gel (EtOAc/hexan=1:5) thu được 2-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-ol (600 mg, hiệu suất: 99%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS $(M+H-17)^+$: 222,9. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,34-7,30 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 2,88-8,82 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 4H).

5. Tổng hợp 5-azido-2-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen



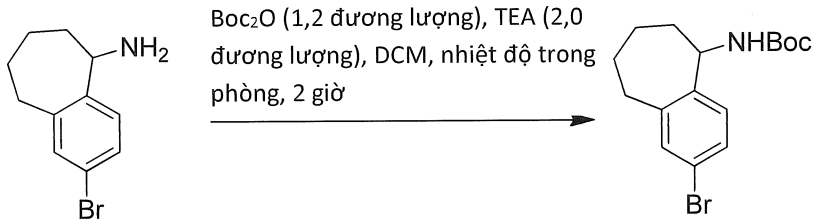
Làm lạnh dung dịch chứa 2-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-ol (600 mg, 2,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong toluen (10 mL) trong bể nước đá trong N_2 và xử lý bằng DPPA (2,06 g, 7,5 mmol, 3,0 đương lượng) trong một phần tiếp theo đó là bằng DBU (1,14 g, 7,5 mmol, 3,0 đương lượng). Giữ nhiệt độ phản ứng ở 0 °C trong 1 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (100 mL), rửa bằng HCl 2N (2 x 50 mL), nước muối và làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc sau đó cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cột silica gel (rửa giải bằng PE) thu được 5-azido-2-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen (350 mg, hiệu suất: 45%) ở dạng dầu màu vàng. ESI-MS $(M+H-N_3)^+$: 223,0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,31-7,29 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,90-1,59 (m, 5H).

6. Tổng hợp 2-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-amin



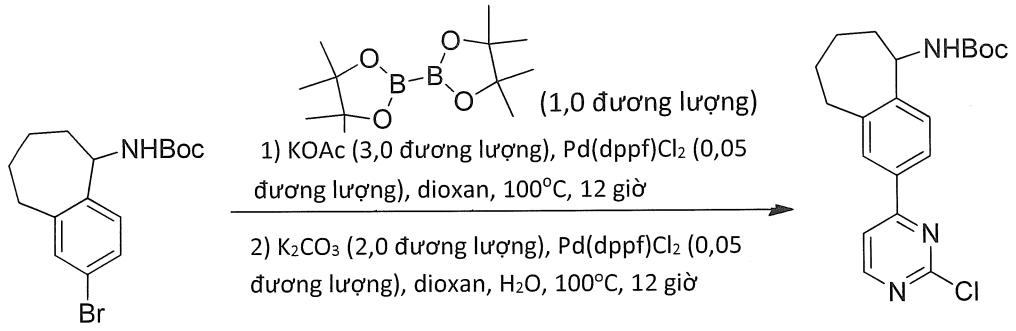
Thêm PPh_3 (741 mg, 2,8 mmol, 2,0 đương lượng) vào hỗn hợp gồm 5-azido-2-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen (375 mg, 1,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (5 mL) và H_2O (0,5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Axit hóa hỗn hợp này đến độ pH = 1 bằng HCl (1 N) và chiết bằng EtOAc (100 mL). Bazơ hóa lớp nước đã phân tách đến độ pH = 10 bằng NaOH (1 N). Gom kết tủa thu được và làm khô thu được 2-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-amin (360 mg, hiệu suất: 100%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS $(M+H-17)^+$: 222,9.

7. Tổng hợp tert-butyl (2-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat



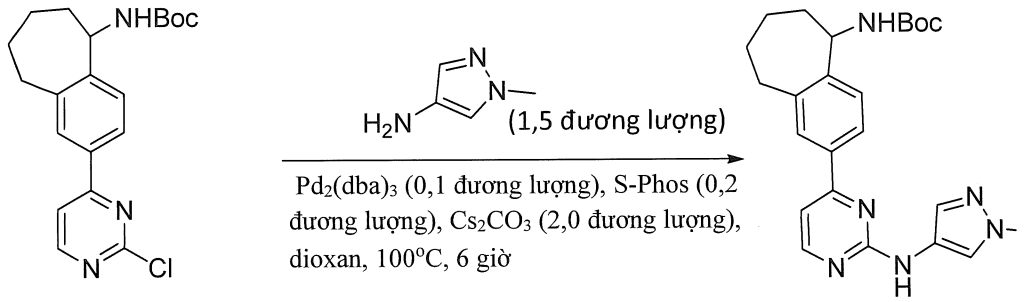
Thêm Boc_2O (394 mg, 1,8 mmol, 1,2 đương lượng) vào hỗn hợp gồm tert-butyl (2-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat (360 mg, 1,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (5 mL) và trietylamin (303 mg, 3,0 mmol, 2,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi pha loãng bằng EtOAc (100 mL), rửa hỗn hợp này bằng nước (100 mL x 2). Cô lớp hữu cơ và tinh chế bằng cột silica gel (PE : EtOAc = 30 : 1) thu được tert-butyl (2-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat (310 mg, hiệu suất: 61%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS (M-55): 284,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,29-7,23 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,92-4,82 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 5H), 1,44 (s, 9H).

8. Tổng hợp tert-butyl (2-(2-clopyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat



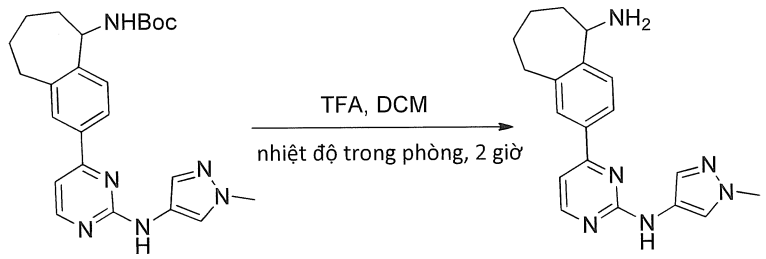
Tổng hợp tert-butyl (2-(2-clopyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat tương tự như quy trình cho tert-butyl 4-(2-clopyrimidin-4-yl)-2-metylbenzylcarbamat. Cô hỗn hợp này và tinh chế bằng cột silica gel (PE : EtOAc = 4 : 1) thu được tert-butyl (2-(2-clopyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat (200 mg, hiệu suất: 66%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS $(M+H)^+$: 374,1.

9. Tổng hợp tert-butyl (2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat



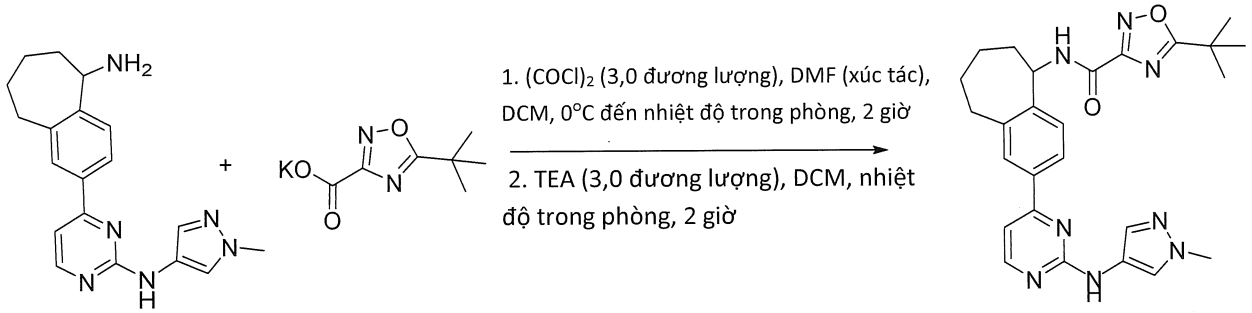
Hỗn hợp gồm tert-butyl (2-(2-clopyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat (500 mg, 1,34 mmol), 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin (195 mg, 2,01 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (120 mg, 0,13 mmol), S-phos (111mg, 0,27 mmol) và Cs_2CO_3 (870 mg, 2,68 mmol) trong 1,4-dioxan (12 ml) khuấy ở 100 °C trong 6 giờ trong N_2. Lọc hỗn hợp này qua đệm Celite và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng cột silica-gel (EtOAc) thu được tert-butyl (2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat ở dạng chất rắn màu trắng (480 mg, hiệu suất: 83%). ESI-MS $(M+H)^+$: 435,3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,88-7,80 (m, 3H), 7,38-6,85 (m, 4H), 4,97-4,94 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,96-2,94 (m, 2H), 1,93-1,64 (m, 6H), 1,47 (s, 9H).

10. Tổng hợp 4-(5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin



Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl (2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat (240 mg, 0,55 mmol) trong TFA (4,0 mL) và CH_2Cl_2 (4,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng thu được hợp chất 4-(5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (250 mg, thô) ở dạng dầu màu vàng, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS (M+H) $^+$: 335,3.

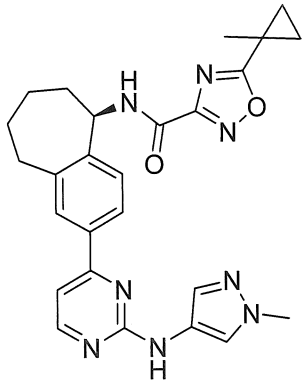
11. Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit



Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit tương tự như quy trình cho tert-butyl 8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat trong Ví dụ 2. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O có NH_4HCO_3 0,05% là pha động) thu được 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (120 mg, hiệu suất: 42%). ESI-MS (M+H) $^+$: 487,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,43 (d, J =

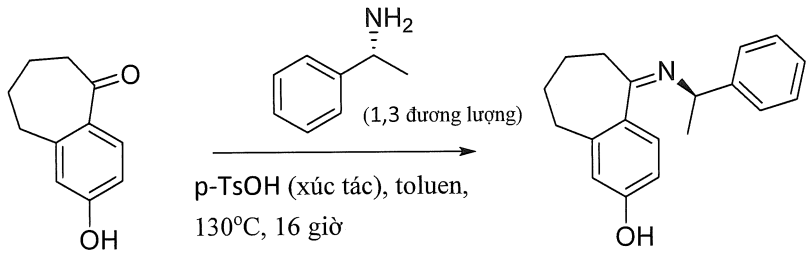
5,2 Hz, 1H), 7,98-7,96 (m, 2H), 7,51-7,30 (m, 3H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,09-3,03 (m, 2H), 2,10-1,43 (m, 6H), 1,54 (s, 9H).

Ví dụ 34. (R)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 34)



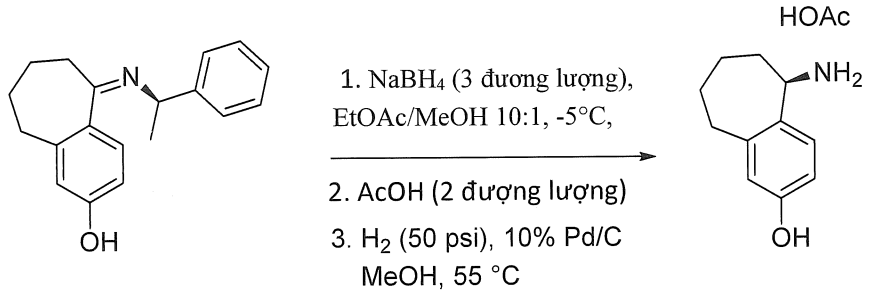
34

1. Tổng hợp (R,Z)-5-((1-phenyletyl)imino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-ol



Gia nhiệt hỗn hợp huyền phù đặc gồm 2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-on (Herdman C.A. *et al.*, Structural interrogation of benzosuberen-based inhibitors of tubulin polymerization, *Bioorganic & Medical Chemistry*, 23(24), 7497-7520, 2015) (10 g, 57 mmol), (R)-(+)-α-metylbenzylamin (9,0 g, 74 mmol), và axit p-toluensulfonic (0,48g, 2,84 mmol) trong 150 mL toluen ở nhiệt độ hồi lưu bằng thiết bị Dean Stark. Sau 16 giờ, bỏ thiết bị Dean Stark và tiếp tục đun hồi lưu đến khi chưng cất được ~80mL toluen, trong suốt thời gian đó chất rắn kết tinh. Làm mát hỗn hợp này đến 0 °C, giữ ở 0 °C trong 2 giờ, và sau đó lọc thu được (R,Z)-5-((1-phenyletyl)imino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-ol ở dạng chất rắn màu nâu vàng (sau khi làm khô - 13,5 g, hiệu suất: 85%). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

2. Tổng hợp (R)-5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-ol axetat

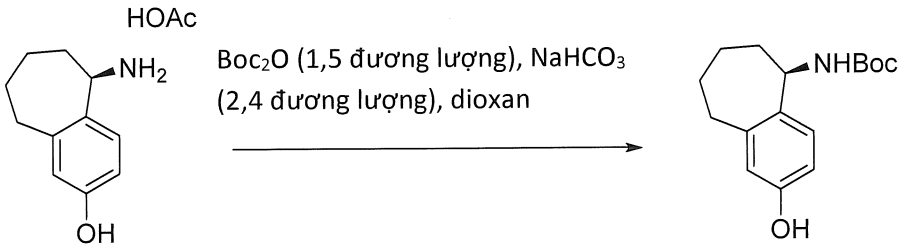


Làm lạnh huyền phù đặc gồm (R,Z)-5-((1-phenyletyl)imino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-ol (13,5 g, 48 mmol) trong EtOAc/MeOH có tỷ lệ 10:1 (148 mL) đến –5 °C. Thêm trong các phần nhỏ $NaBH_4$ rắn (5,45 g, 144 mmol) vào, trong khi duy trì nhiệt độ dưới 5 °C. Khuấy hỗn hợp này ở –5 °C trong 40 phút. Sau 1 giờ, thêm nước (135 mL) vào, tiếp theo đó là thêm HCl 5N vào cho đến khi độ pH ~6. Phân tách các lớp, và chiết lớp nước bằng 135 mL EtOAc. Rửa các chất hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (100 mL) và làm khô (Na_2SO_4) và lọc thu được dung dịch chứa (R)-5-(((R)-1-phenyletyl)amino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-ol, hợp chất này được sử dụng tiếp.

Thêm axit axetic (5,8 g, 96 mmol) vào dung dịch chứa (R)-5-(((R)-1-phenyletyl)amino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-ol (48 mmol) trong EtOAc (~185 mL). Sau đó cô dung dịch này và dung dịch này được sử dụng tiếp.

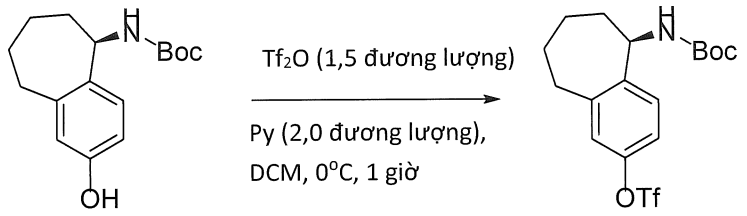
Thêm MeOH (200mL), tiếp theo đó là Pd 10%/C (1,4g, 10% % trọng lượng) vào. Khuấy hỗn hợp này trong môi trường khí H_2 (50 psi) ở 55 °C trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc. Thêm metyl tert-butyl ete (100 mL), tiếp theo đó là ete dầu hỏa (100 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 25 °C trong 2 giờ, và lọc. Sau khi làm khô ở 50 °C, phân tách (R)-5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-ol axetat (9,9 g, hiệu suất: 87% cho ba bước.

3. Tổng hợp tert-butyl (R)-(2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat



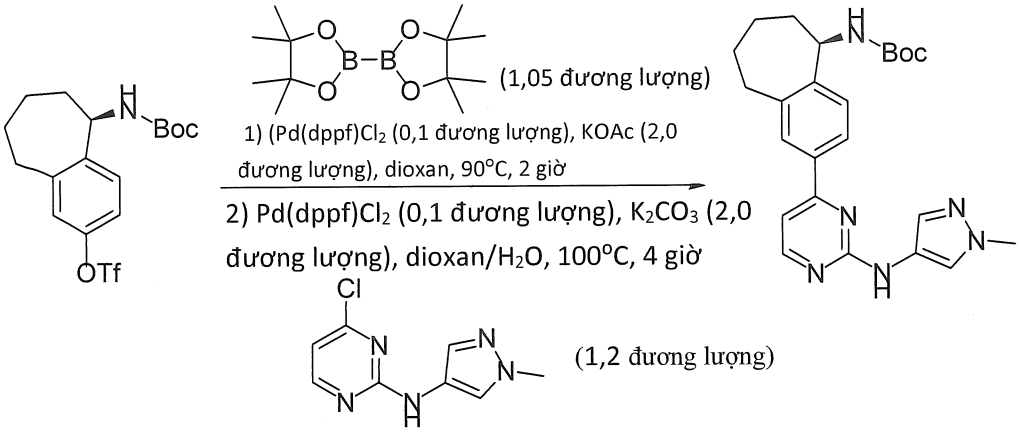
Thêm $NaHCO_3$ trong nước (1N, 100 mL, 100 mmol) tiếp theo đó là Boc_2O (13,7 g, 63 mmol vào dung dịch chứa (R)-5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-ol axetat (9,9 g, 42 mmol) trong dioxan (50 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm EtOAc (150 mL) vào và phân tách các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (150 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại (Na_2SO_4), lọc, và cô. Thêm MTBE (150 mL), tiếp theo đó là ete dầu hỏa (150 mL) vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ, lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc thu được dầu. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel thu được tert-butyl (R)-(2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat ở dạng chất rắn màu trắng (7,8 g, hiệu suất: 67%, ee: 98,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,06 (s, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 2,65 (br s, 2H), 1,99-1,64 (m, 4H), 1,48-1,25 (m, 11H).

4. Tổng hợp (R)-5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-yl triflometansulfonat



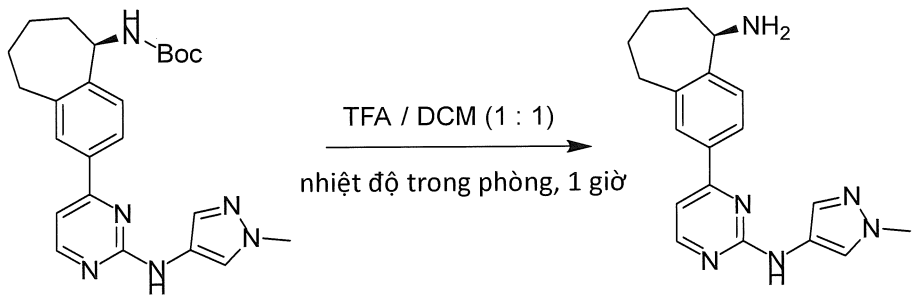
Thêm Tf_2O (1,5 g, 5,4 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (R)-(2-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat (1,0 g, 3,6 mmol) và pyridin (570 mg, 7,2 mmol) trong DCM (30 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 1 giờ. Sau khi pha loãng bằng nước (20 mL), chiết hỗn hợp này bằng DCM (3 x 40 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng NaHSO4 trong nước (0,5 N, 20 mL) để điều chỉnh lớp nước đến độ pH = 5-6, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $(M+H)^+$: 410,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 4,93-4,88 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 1,91-1,68 (m, 6H), 1,45 (s, 9H).

5. Tổng hợp tert-butyl (R)-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat



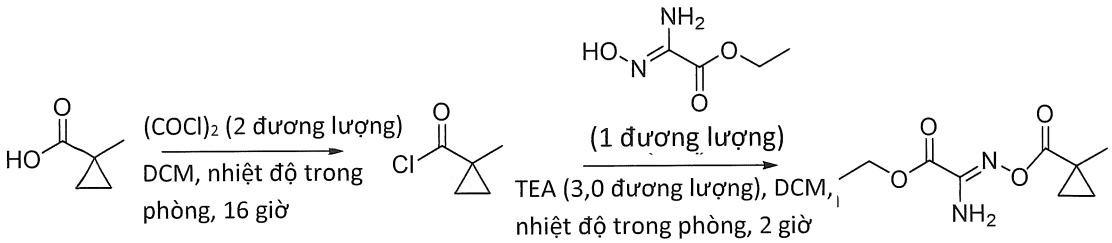
Tổng hợp tert-butyl (R)-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat tương tự như quy trình cho tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-carboxylat (Ví dụ 2, Bước 11). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel (DCM/MeOH = 20:1) thu được tert-butyl (R)-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7] annulen-5-yl)carbamat ở dạng chất rắn màu vàng (420 mg, hiệu suất: 68%). ESI-MS $(M+H)^+$: 435,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,41-8,37 (m, 1H), 7,88-7,77 (m, 3H), 7,55-7,36 (m, 4H), 7,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,18-2,17 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 5H), 1,28-1,24 (m, 9H).

6. Tổng hợp (R)-4-(5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin



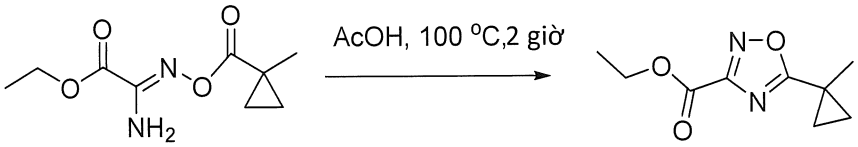
Tổng hợp (R)-4-(5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin tương tự quy trình đối với 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit được mô tả trong Ví dụ 2, Bước 12. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $(M+H)^+$: 335,2.

7. Tổng hợp etyl (Z)-2-amino-2-(((1-metylxyclopropan-1-carbonyl)oxy)imino)axetat



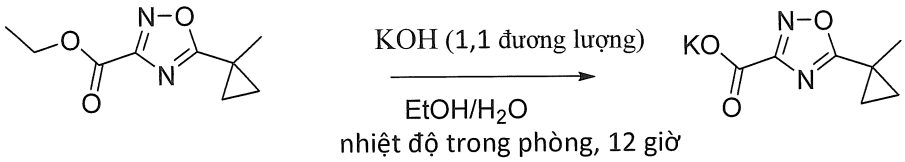
Thêm $(COCl)_2$ (5 g, 40 mmol) vào dung dịch chứa axit 1-metylxyclopropan-1-carboxylic (2 g, 20 mmol) trong DCM (50 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và sau đó cô thu được chất trung gian axyl clorua. Thêm dung dịch chứa chất trung gian axyl clorua trong DCM (20 mL) vào dung dịch chứa etyl (Z)-2-amino-2-(hydroxyimino)axetat (2,6 g, 20 mmol) và trietylamin (6 g, 60 mmol) trong DCM (20 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, rửa bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, cô thu được etyl (Z)-2-amino-2-(((1-metylxyclopropan-1-carbonyl)oxy)imino)axetat ở dạng chất rắn màu trắng (3,0 g, hiệu suất: 63%). ESI-MS $(M+H)^+$: 215,1.

8. Tổng hợp etyl 5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat



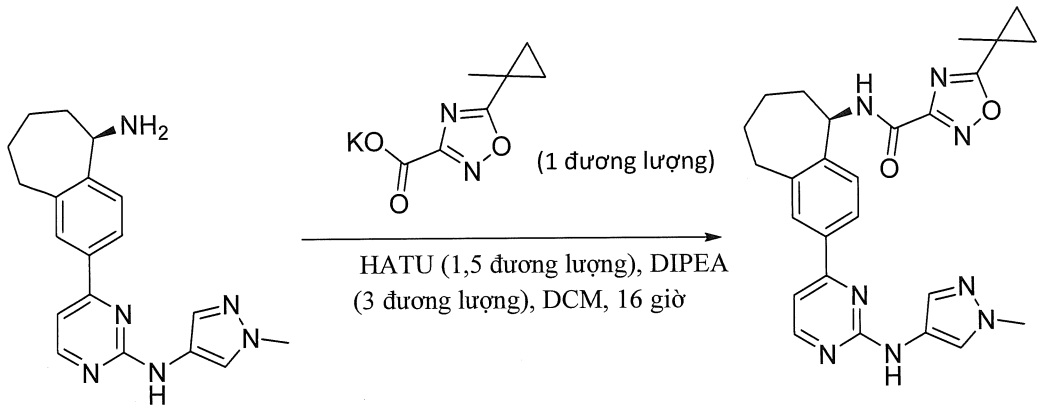
Khuấy dung dịch chứa etyl (Z)-2-amino-2-(((1-metylxyclopropan-1-carbonyl)oxy)imino)axetat (3,0 g, 14 mmol) trong AcOH (20 mL) ở 100 °C trong 2 giờ và sau đó cô. Pha loãng phần cặn bằng DCM (20 mL), rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (3 x 10 mL), làm khô trên Na_2SO_4, và cô. Tinh chế phần cặn bằng cột silica gel (ete dầu hỏa: EtOAc =10:1) thu được etyl 5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (1,1 g, hiệu suất: 52%). ESI-MS $(M+H)^+$: 197,1.

9. Tổng hợp kali 5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat



Hòa tan etyl 5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat (1,0 g, 5,0 mmol) và KOH (308 mg, 5,5 mmol) trong EtOH/H_2O (4:1, 20 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và sau đó cô thu được kali 5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (1,1 g, hiệu suất: 95%). ESI-MS $(M+H)^+$: 169,1.

10. Tổng hợp N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (I-IM_6)

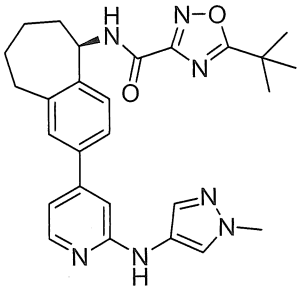


34

Thêm (R)-4-(5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (150 mg, 0,50 mmol) vào dung dịch chứa kali 5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat (123 mg, 0,6 mmol), DIPEA (232 mg, 0,75 mmol) và HATU (342 mg, 0,9 mmol) trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi pha loãng bằng nước (60 mL), chiết hỗn hợp này bằng DCM (80 mLx2). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế thu được (R)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-

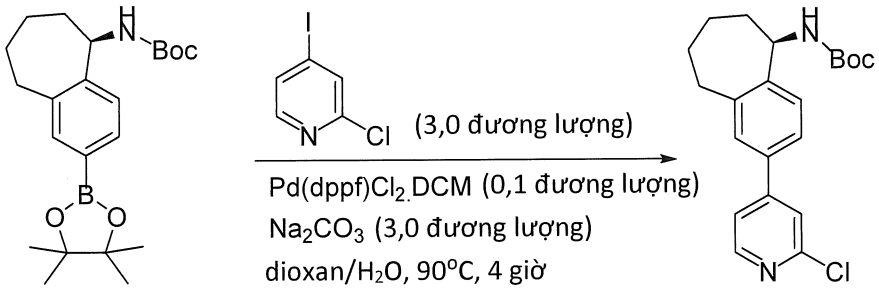
metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng chất rắn màu trắng (60 mg, hiệu suất: 30%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 485,2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,09-1,86 (m, 5H), 1,64 (s, 3H), 1,54-1,45 (m, 3H), 1,21-1,18 (m, 2H).

Ví dụ 35. (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 35)



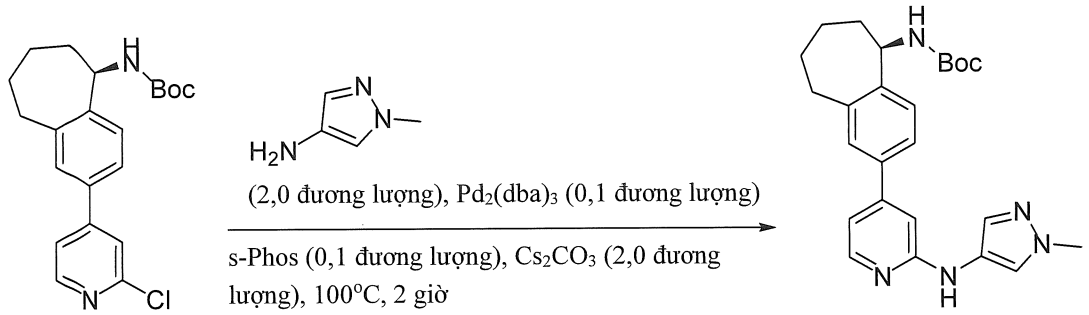
35

1. Tổng hợp tert-butyl (R)-(2-(2-clopyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat



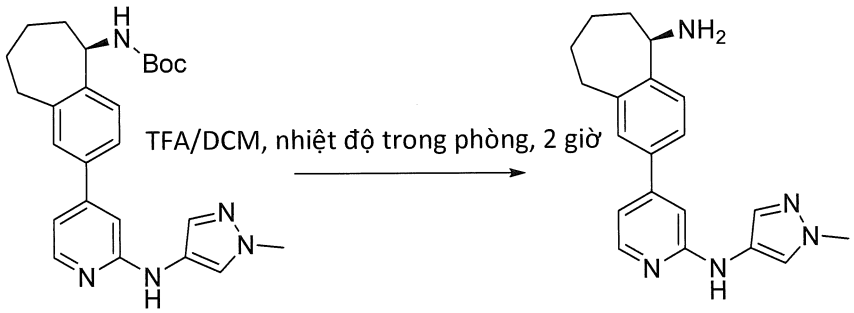
Tổng hợp tert-butyl (R)-(2-(2-clopyridin-4-yl)-6, 7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat tương tự như quy trình cho tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat (Ví dụ 1, Bước 12). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (MeOH/EtOAc = 1/50) thu được tert-butyl (R)-(2-(2-clopyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat ở dạng chất rắn màu vàng (350 mg, hiệu suất: 44%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 373,2.

2. Tổng hợp tert-butyl (R)-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat



Thêm 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin (210 mg, 2,1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (100 mg, 0,11 mmol), SPhos (45 mg, 0,11 mmol) và Cs_2CO_3 (680 mg, 2,1 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (R)-(2-(2-clopyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat (400 mg, 1,1 mmol) trong dioxan (20 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 100 °C trong 2 giờ và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (MeOH/EtOAc=1/50) thu được tert-butyl (R)-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat (330 mg, hiệu suất: 71%) ở dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS $(M+H)^+$: 434,2.

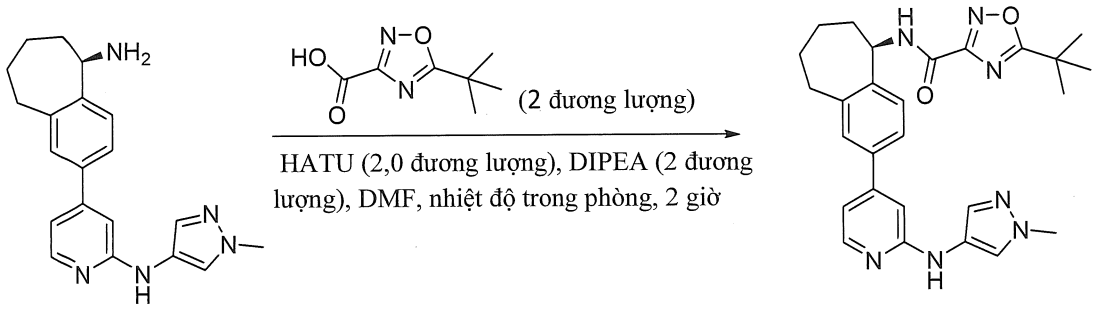
3. Tổng hợp (R)-4-(5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amin



Tổng hợp (R)-4-(5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amin tương tự như quy trình cho 5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (Ví dụ 1, Bước 13). Sản phẩm thô (R)-4-(5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-

amin thu được ở dạng chất rắn màu vàng (200 mg, hiệu suất: 79%). ESI-MS $(M+H)^+$: 334,2.

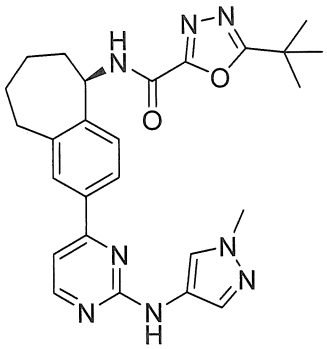
4. Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (I-IM_65)



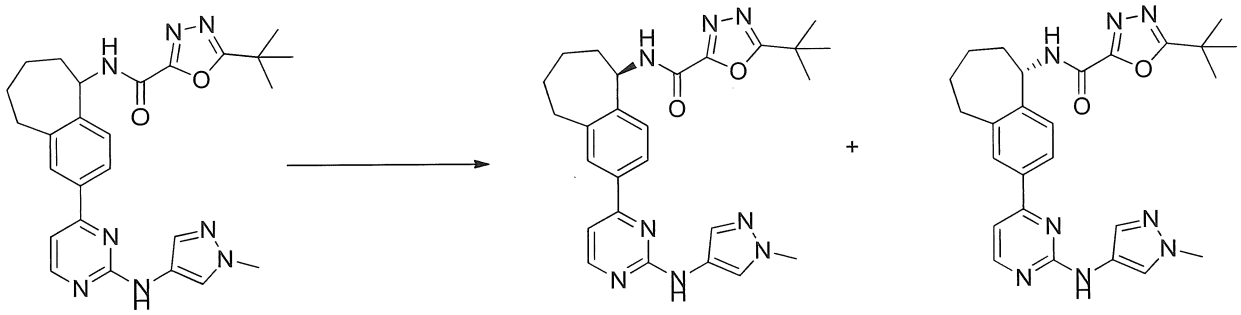
35

Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit tương tự quy trình đối với N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit được mô tả trong Ví dụ 34, Bước 10. Tinh chế hỗn hợp này bằng HPLC điều chế (CH_3CN/H_2O với $NH_3.H_2O$ 0,05% là pha động) thu được (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (100 mg, hiệu suất: 88%). ESI-MS $(M+H)^+$: 486,3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,17-8,16 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,22-6,18 (m, 1H), 5,44-5,40 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 4H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ví dụ 36. (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 36a)



Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 36a) và (S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 36b)



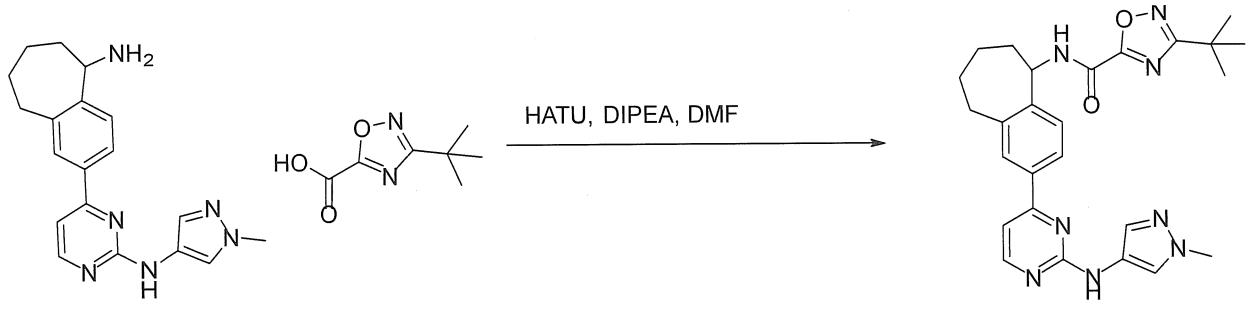
36a **36b**

Cho axit 3-tert-Butyl-1,2,4-oxadiazol-5-carboxylic {2-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzoxyclohepten-5-yl}-amit (76 mg) trải qua quá trình phân tách bằng sắc ký SFC (IA 2 x (2 x 15 cm), etanol 30%/CO_2, 100 bar, 70 mL/phút, 220 nm, thể tích tiêm: 1 mL, 5 mg/mL, etanol) và thu được 43 mg hợp chất của đỉnh-1 (độ tinh khiết hóa học 99%, ee >99%) và 36 mg hợp chất của đỉnh-2 (độ tinh khiết hóa học 99%, ee >99%).

Đỉnh 1 được gán là (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit: LCMS: Rt 1,23 phút, m/z 487,00. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,41 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 11,80 Hz, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,96 - 3,24 (m, 2H), 1,74 - 2,25 (m, 5H), 1,51 (s, 9H), 1,28 - 1,43 (m, 1H).

Đỉnh 2 được gán là (S)-5-(tert-butyl)-*N*-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit: LCMS: Rt 1,23 phút, m/z 487,00. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ 8,40 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 12,05 Hz, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,93 - 3,21 (m, 2H), 1,78 - 2,23 (m, 5H), 1,51 (s, 9H), 1,31 (s, 1H).

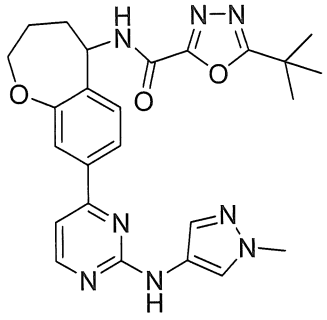
Ví dụ 37. 3-(*tert*-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamit (hợp chất 37)



37

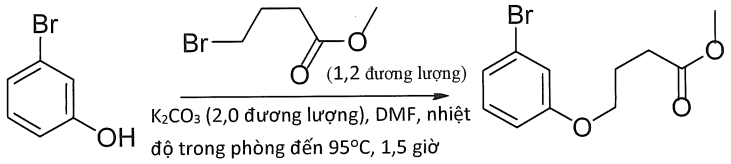
Thêm N,N-diisopropyletylamin (0,42 mL, 2,4 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-tert-Butyl-1,2,4-oxadiazol-5-carboxylic (1,00 mg, 0,60 mmol) và N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (273 mg, 0,72 mmol) và 4-(5-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-2-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (200 mg, 0,6 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2,3 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và dập tắt bằng cách bổ sung MeOH. Sau khi tiến hành HPLC điều chế thu được 3-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamit ở dạng chất rắn (186 mg; hiệu suất: 64%). LCMS: Rt 1,38 phút; m/z 487,1; ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ: 8,29 (br. s., 1H), 7,97 - 8,09 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (br. s., 1H), 7,43 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 5,41 (d, J = 9,79 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,87 - 3,18 (m, 2H), 1,70 - 2,29 (m, 5H), 1,45 (s, 10H).

Ví dụ 38: 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 38)



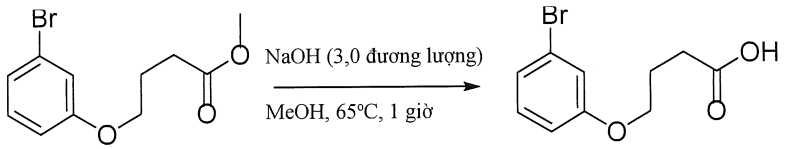
38

1. Tổng hợp metyl 4-(3-bromphenoxy)butanoat



Thêm K_2CO_3 (5,52 g, 40,0 mmol) vào dung dịch chứa 3-bromphenol (3,44 g, 20,0 mmol) và metyl 4-brombutanoat (4,32 g, 24,0 mmol) trong DMF (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ và sau đó gia nhiệt kết hợp với khuấy ở 90 °C trong 1 giờ. Sau khi pha loãng bằng EtOAc (200 mL), rửa hỗn hợp này bằng nước (3 x 50 mL), làm khô và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel (dầu hỏa/EtOAc = 10:1) thu được metyl 4-(3-bromphenoxy)butanoat ở dạng chất lỏng màu trắng (5,2 g, hiệu suất: 96%). ESI-MS $(M+H)^+$: 273,1.

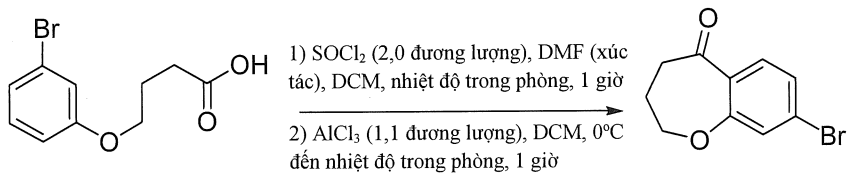
2. Tổng hợp axit 4-(3-bromphenoxy)butanoic



Thêm NaOH (2,3 g, 57 mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-(3-bromphenoxy)butanoat (4,9 g, 19 mmol) trong MeOH (40 mL) và H_2O (40 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 65 °C trong 1 giờ. Sau đó cô dung môi dưới áp suất giảm. Điều chỉnh phần cặn đến độ pH = 3 bằng HCl (1 N). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 x 100

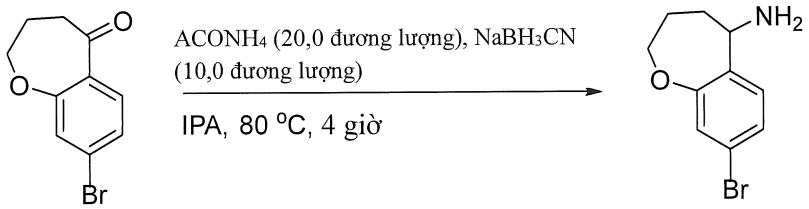
mL x 3). Làm khô các lớp hữu cơ trên natri sulfat và cô dưới áp suất giảm thu được axit 4-(3-bromphenoxy)butanoic (4,8 g, hiệu suất: 98%). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $(M+H)^+$: 259,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,24-7,20 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,93 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,92-1,88 (m, 2H).

3. Tổng hợp 8-brom-3,4-dihydrobenzo[b]oxepin-5(2H)-on



Thêm $SOCl_2$ (1,67 g, 14 mmol) và DMF (lượng xúc tác) vào dung dịch chứa axit 4-(3-bromphenoxy)butanoic (1,82 g, 7,04 mmol) trong DCM (35 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 40 °C trong 1 giờ. Sau đó loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, làm khô *trong chân không* trong 2 giờ. Hòa tan phần cặn trong DCM (35 mL) và làm lạnh xuống bằng bể nước đá. Thêm $AlCl_3$ (1,02 g, 80 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở 0 °C - nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Đổ hỗn hợp này vào trong HCl đậm đặc (10 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL) và làm khô trên natri sulfat. Sau khi cô dưới áp suất giảm, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu hỏa/EtOAc = 4:1) thu được 8-brom-3,4-dihydrobenzo[b]oxepin-5(2H)-on ở dạng chất rắn màu trắng (1,2 g, hiệu suất: 71%). ESI-MS $(M+H)^+$: 241,1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 4,25 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H).

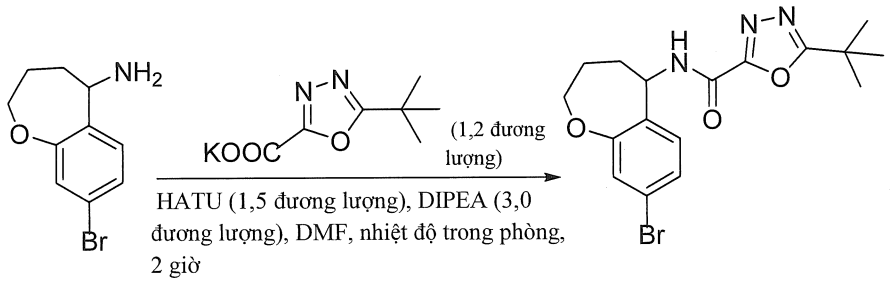
4. Tổng hợp 8-brom-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-amin



Thêm NH_4OAc (7,63 g, 100 mmol) và $NaBH_3CN$ (3,15 g, 50 mol) vào hỗn hợp gồm 8-brom-3,4-dihydrobenzo[b]oxepin-5(2H)-on (1,2 g, 5,0 mmol) trong i-PrOH (50 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 4 giờ. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng xuống,

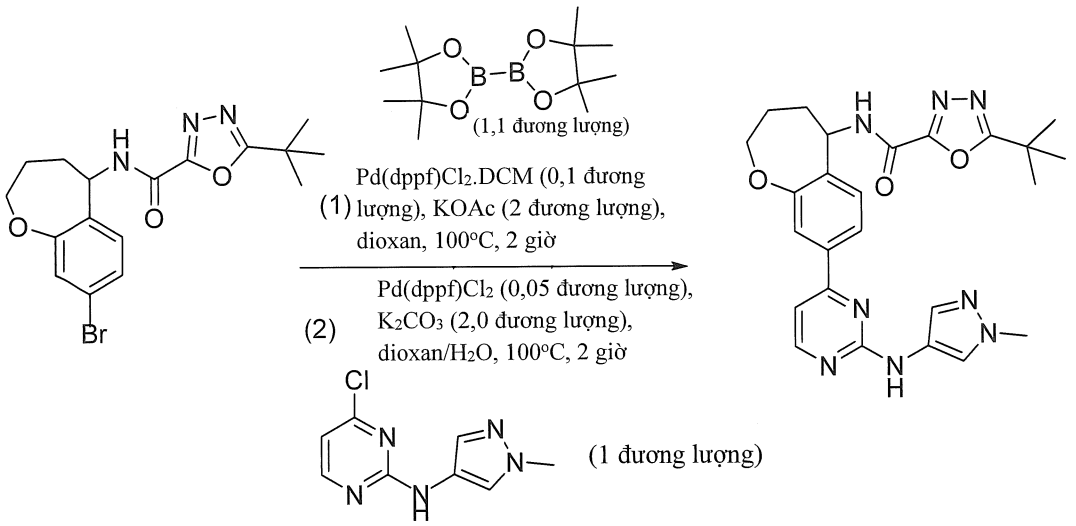
bazơ hóa hỗn hợp này đến độ pH > 12 bằng NaOH (1 N). Chiết hỗn hợp này bằng DCM (250 mL x 2). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng cột silica gel (DCM : MeOH = 20 : 1) thu được 8-brom-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-amin ở dạng chất rắn màu trắng (900 mg, hiệu suất: 75%) thu được. ESI-MS $(M+H-NH_3)^+$: 225,1.

5. Tổng hợp N-(8-brom-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit



Thêm kali 5-tert-butyl-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylat (557 mg, 2,68 mmol, 1,2 đương lượng), HATU (1,3 g, 3,35 mmol, 1,5 đương lượng) và trietylamin (863 mg, 6,69 mmol, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 8-brom-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-amin (500 mg, 2,23 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng dung dịch này bằng EtOAc (150 mL) và rửa bằng nước (50 mL), nước muối (2 x 50 mL). Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), lọc, và cô qua máy cô quay chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký pha đảo (CH_3CN/H_2O với $NH_3.H_2O$ 0,05% là pha động) thu được N-(8-brom-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (210 mg, hiệu suất: 30%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ESI-MS $(M+H)^+$: 394,1.

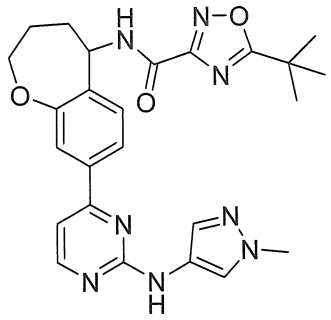
6. Điều chế 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,3, 4-oxadiazol-2-carboxamit



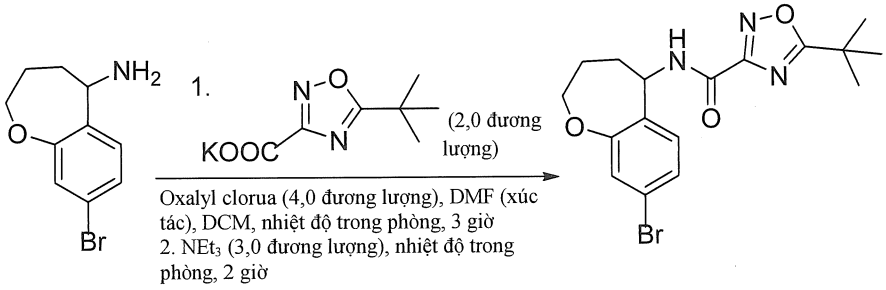
38

Thêm KOAc (196 mg, 2,0 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (81 mg, 0,1 mmol) vào hỗn hợp gồm N-(8-brom-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (393 mg, 1,00 mmol) và PinB-BPin (263 mg, 1,1 mmol) trong 1,4-dioxan khan (10 mL) trong N_2. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 2 giờ trong N_2. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng xuống, thêm 4-clo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (209 mg, 1,0 mmol), K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol) và H_2O (2,5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 2 giờ trong N_2. Sau khi làm mát xuống, cô hỗn hợp này và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/MeOH = 20:1) thu được 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (50 mg, hiệu suất: 21%). ESI-MS $(M+H)^+$: 489,2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ:8,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,35-5,32 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,00-1,98 (m, 4H), 1,36 (s, 9H).

Ví dụ 39. Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 39)

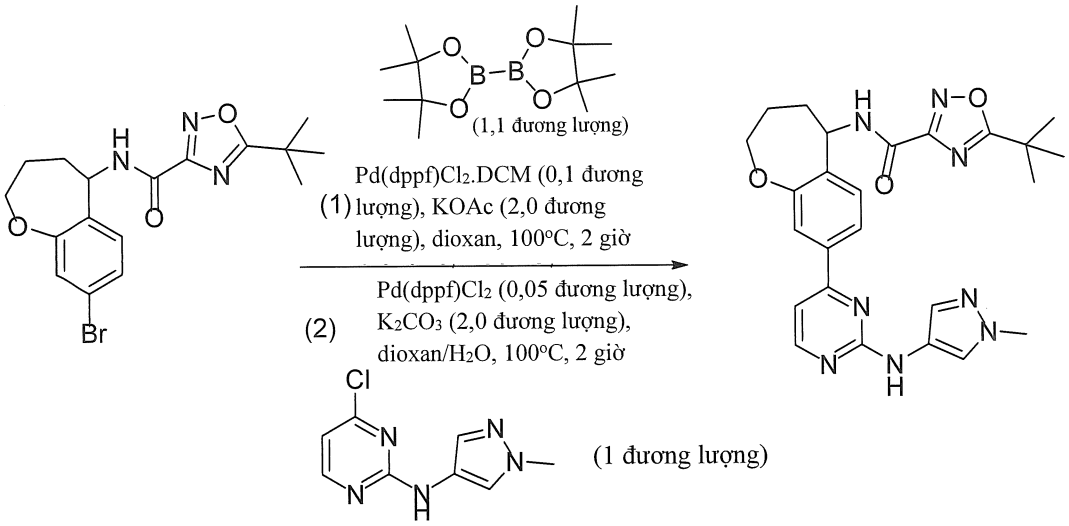


1. Tổng hợp N-(8-brom-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-2- carboxamit



Tổng hợp N-(8-brom-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit tương tự như quy trình cho tert-butyl (R)-8-brom-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepin-2-carboxylat trong Ví dụ 2, Phương pháp 2, Bước 2. Tinh chế vật liệu thô bằng sắc ký trên silica gel (PE : EtOAc = 3 : 1) thu được N-(8-brom-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-2-carboxamit (610 mg, hiệu suất: 85%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ESI-MS $(M+H)^+$: 394,1.

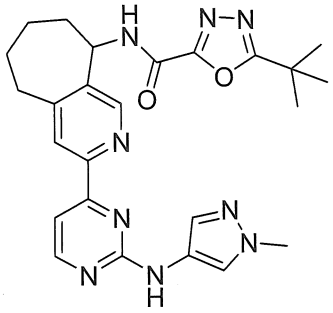
2. Điều 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-2-carboxamit



39

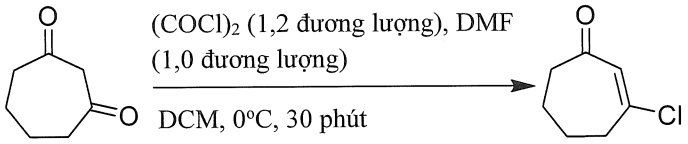
Thêm KOAc (68 mg, 0,69 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (24 mg, 0,03 mmol) vào hỗn hợp gồm N-(8-brom-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-2-carboxamit (135 mg, 0,34 mmol) và PinB-BPin (96 mg, 0,38 mmol) trong 1,4-dioxan khan (3 mL) trong N_2. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 2 giờ trong N_2. Sau khi làm mát hỗn hợp phản ứng này xuống, thêm 4-clo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (71 mg, 0,34 mmol), K_2CO_3 (95 mg, 0,69 mmol) và H_2O (0,8 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 100 °C trong 2 giờ trong N_2. Sau khi làm mát xuống, cô hỗn hợp này và tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (DCM : MeOH = 20 : 1) thu được 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (77 mg, hiệu suất: 46%). ESI-MS $(M+H)^+$: 489,2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,46-5,44 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Ví dụ 40. 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 40)



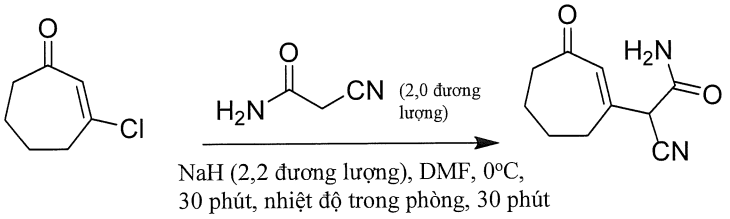
40

1. Tổng hợp 3-cloxyclohept-2-en-1-on



Thêm từng giọt oxalyl clorua (24,4 g, 0,19 mol) vào dung dịch chứa xycloheptan-1,3-dion (20,0 g, 0,16 mol) và DMF (11,6 g, 0,16 mol) trong DCM (500 mL) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 30 phút, rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước (3 x 500 mL). Sau đó chiết pha nước bằng dietyl ete (4 x 300 mL). Làm khô các pha DCM và dietyl ete được gộp lại trên $MgSO_4$ và cô thu được 3-cloxyclohept-2-en-1-on (sản phẩm thô 22,8 g, được sử dụng trong bước tiếp theo) ở dạng dầu màu nâu. ESI-MS $(M+H)^+$: 145,1.

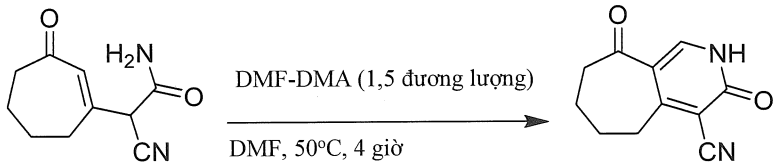
2. Tổng hợp 2-xyano-2-(3-oxoxyclohept-1-en-1-yl)axetamit



Thêm NaH (60 phần trăm trong dầu khoáng, 14,1 g, 0,35 mol) trong một phần vào dung dịch chứa 2-xyanoaxetamit (26,9 g, 0,32 mol) trong DMF (300 mL) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở 0 °C trong 30 phút, thêm từng giọt dung dịch chứa 3-cloxyclohept-2-en-1-on (22,8 g, 0,16 mol) trong DMF (100 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong

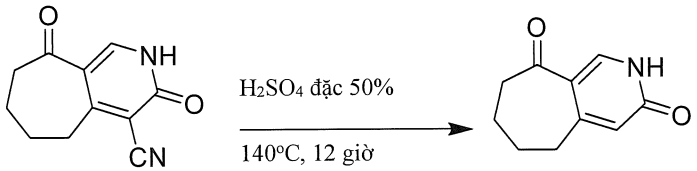
phòng trong 30 phút và loại bỏ DMF dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong nước (350 mL). Rửa dung dịch này bằng etyl axetat (4 x 150 mL), điều chỉnh bằng HCl 3,0 N trong nước đến độ pH 2-3 và chiết bằng MeOH 10%/DCM (6 x 300 mL). Làm khô các dịch chiết được gộp lại sau trên $MgSO_4$ và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silica gel (EtOAc/ete dầu hỏa = 4:1) thu được 2-xyano-2-(3-oxoxyclohept-1-en-1-yl)axetamit ở dạng dầu màu vàng (22,0 g, hiệu suất: 73% cho hai bước). ESI-MS $(M+H)^+$: 193,1.

3. Tổng hợp 3,9-dioxo-3,5,6,7,8,9-hexahydro-2H-xyclohepta[c]pyridin-4-carbonitril



Thêm từng giọt DMF-DMA (22,8 mL, 0,17 mol) vào dung dịch chứa 2-xyano-2-(3-oxoxyclohept-1-en-1-yl)axetamit (22,0 g, 0,11 mol) trong DMF (150 mL) trong 0,5 giờ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50 °C trong 4 giờ và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan dầu màu nâu thu được trong NaOH trong nước (1,0 N, 200 mL), rửa bằng cloroform (5 x 150 mL) và axit hóa từ từ dầu này bằng HCl (6,0 N) ở 0° C đến độ pH 2-3. Thu chất rắn màu nâu, 3,9-dioxo-3,5,6,7,8,9-hexahydro-2H-xyclohepta[c]pyridin-4-carbonitril (17,0 g, hiệu suất: 74%) bằng cách lọc và làm khô *trong chân không*. ESI-MS $(M+H)^+$: 203,1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,16 (s, 1H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H).

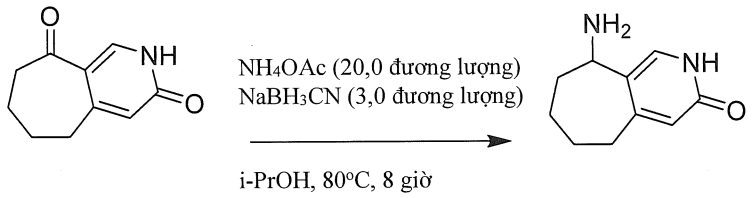
4. Tổng hợp 5,6,7,8-tetrahydro-2H-xyclohepta[c]pyridin-3,9-dion



Khuấy dung dịch chứa 3,9-dioxo-3,5,6,7,8,9-hexahydro-2H-xyclohepta[c]pyridin-4-carbonitril (17,0 g, 0,084 mol) trong axit sulfuric đậm đặc 50 phần trăm (100 mL) ở 140° C trong 12 giờ. Trung hòa từ từ hỗn hợp phản ứng bằng natri hydroxit 50 phần trăm ở nhiệt độ 0 °C đến độ pH 7-8. Loại bỏ nước dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn vào cloroform nóng và loại bỏ chất rắn không tan bằng cách lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng

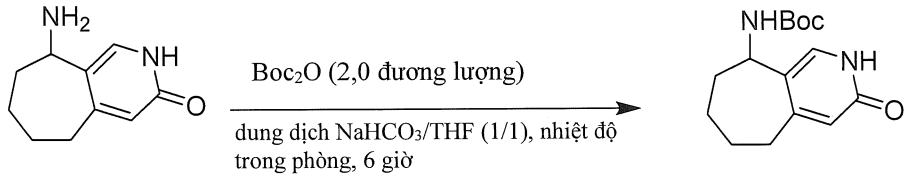
sắc ký cột silica gel (DCM/MeOH = 20:1) thu được 5,6,7,8-tetrahydro-2H-xyclohepta[c]pyridin-3,9-dion ở dạng chất rắn màu vàng (9,5 g, hiệu suất: 63%). ESI-MS (M+H) $^+$: 178,1.

5. Tổng hợp 9-amino-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-xyclohepta[c]pyridin-3-on



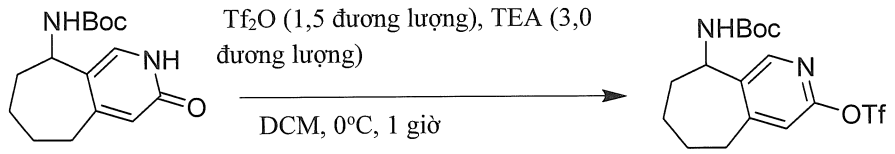
Gia nhiệt hỗn hợp gồm 5,6,7,8-tetrahydro-2H-xyclohepta[c]pyridin-3,9-dion (7,0 g, 39,5 mmol), NH_4OAc (60,8 g, 790,0 mmol), và $NaBH_3CN$ (7,4 g, 118,5 mmol) trong *i*-PrOH (150 mL) đến 80 °C trong 8 giờ và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ESI-MS (M+H) $^+$: 179,2.

6. Tổng tert-butyl (3-oxo-3,5,6,7,8,9-hexahydro-2H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat



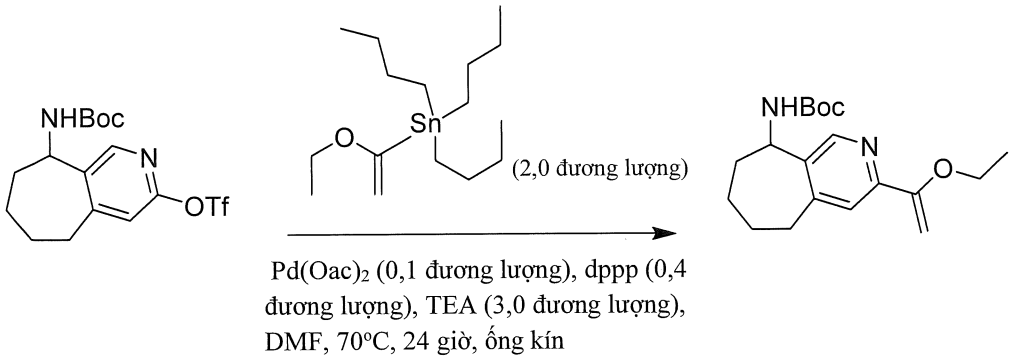
Thêm $NaHCO_3$ (dung dịch, 50 mL), THF (50 mL) và Boc_2O (17,2 g, 79,0 mmol) vào dung dịch trước. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Sau khi cô và pha loãng bằng nước (100 mL), chiết hỗn hợp này bằng DCM (3 x 200 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel (DCM/MeOH = 20:1) thu được tert-butyl (3-oxo-3,5,6,7,8,9-hexahydro-2H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat ở dạng chất rắn màu vàng (6,2 g, hiệu suất: 56% cho hai bước). ESI-MS (M+H) $^+$: 279,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,25 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,30 (brs, 1H), 2,65-2,63 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,39-1,35 (m, 2H).

7. Tổng hợp 9-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-3-yl triflometansulfonat



Thêm từng giọt Tf_2O (9,4 g, 33,5 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (3-oxo-3,5,6,7,8,9-hexahydro-2H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat (6,2 g, 22,3 mmol) và trietylamin (6,8 g, 66,9 mmol) trong DCM (150 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Pha loãng dung dịch này bằng nước (150 mL), chiết bằng DCM (2 x 200 mL). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu hỏa/EtOAc = 4:1) thu được 9-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-3-yl triflometansulfonat ở dạng chất rắn màu vàng (5,7 g, hiệu suất: 63%). ESI-MS $(M+H)^+$: 411,1.

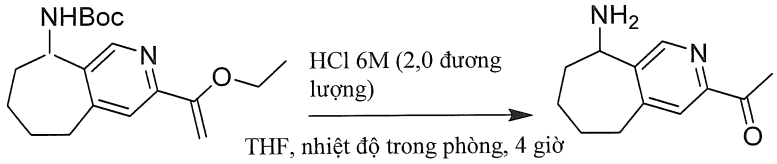
8. Tổng hợp tert-butyl (3-(1-etoxyvinyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat



Khuấy hỗn hợp gồm 9-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-3-yl triflometansulfonat (2,4 g, 5,85 mmol), tributyl(1-etoxyvinyl)stannan (4,3 g, 11,7 mmol), trietylamin (1,8 g, 17,6 mmol), $Pd(OAc)_2$ (131 mg, 0,58 mmol) và dppp (903 mg, 2,34 mmol) trong 50 mL DMF ở 70 °C trong 2 giờ trong khí nitơ trong ống đậy kín. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (200 mL) và rửa bằng nước (3 x 100 mL). Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu hỏa/EtOAc = 4:1) thu được tert-butyl (3-(1-

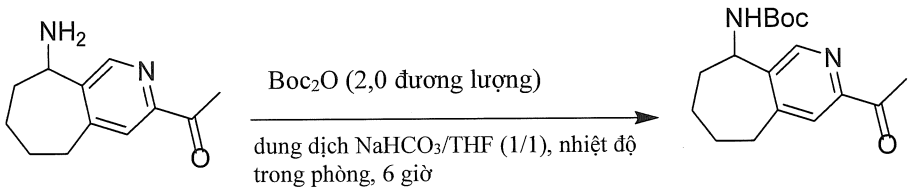
etoxyvinyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat ở dạng chất rắn màu vàng (1,0 g, hiệu suất: 51%). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 333,2.

9. Tổng hợp 1-(9-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-3-yl)etan-1-on



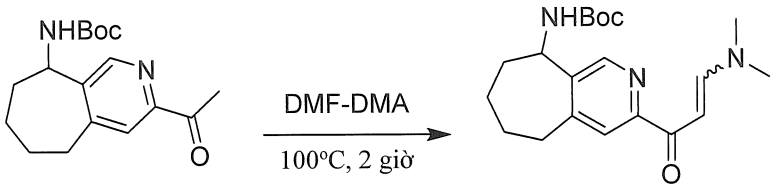
Thêm từng giọt HCl (1 mL, 6,0 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (3-(1-etoxyvinyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat (1,0 g, 3,0 mmol) trong THF (30 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ESI-MS (M+H) $^{+}$: 205,1.

10. Tổng hợp tert-butyl (3-axetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat



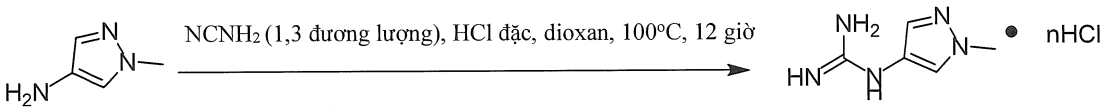
Tổng hợp tert-butyl (3-axetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat tương tự như quy trình cho tert-butyl (3-oxo-3,5,6,7,8,9-hexahydro-2H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat (Ví dụ 40, Bước 6). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel (ete dầu hỏa/EtOAc = 4:1) thu được tert-butyl (3-axetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat ở dạng chất rắn màu vàng (550 mg, hiệu suất: 60% cho hai bước). ESI-MS (M+H) $^{+}$: 305,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,54 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,99-4,97 (m, 2H), 2,91-2,90 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,94-1,74 (m, 4H), 1,62-1,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

11. Tổng hợp tert-butyl (3-(3-(dimetylamino)acryloyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat



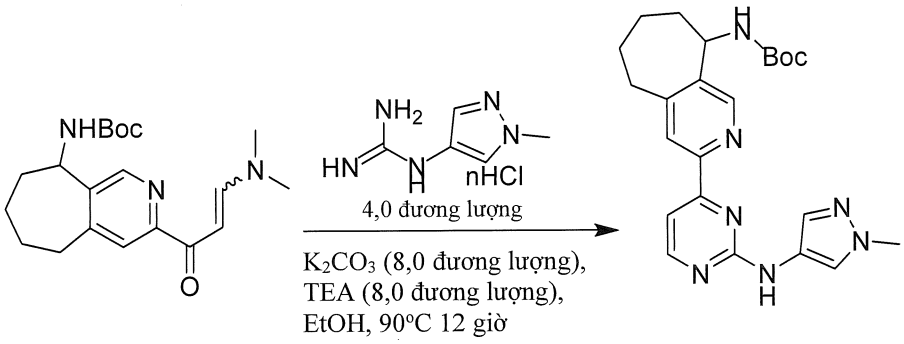
Khuấy dung dịch chứa tert-butyl (3-axetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat (550 mg, 1,8 mmol) trong DMF-DMA (10 mL) ở 100 °C trong 2 giờ. Sau khi cô, tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC pha đảo ($CH_3CN/NH_3.H_2O$ 0,05% trong nước) thu được tert-butyl (3-(3-(dimetylamino)acryloyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat (380 mg, hiệu suất: 61%). ESI-MS $(M+H)^+$: 360,2.

12. Tổng hợp 1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)guanidin hydroclorua



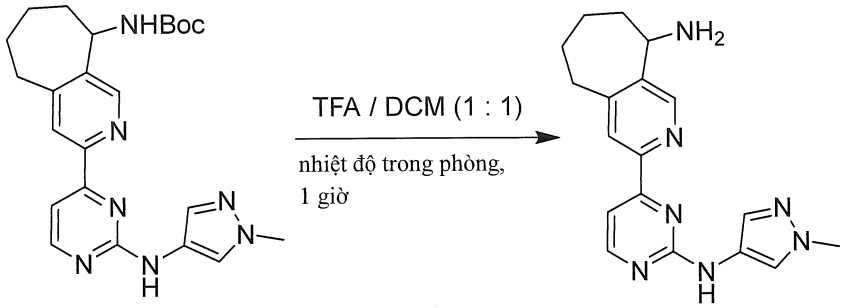
Thêm xyanamit (273 g, 6,5 mmol, 1,3 đương lượng) và HCl đậm đặc (1 mL) vào dung dịch chứa 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin (500 mg, 5 mmol, 1,0 đương lượng) trong dioxan (10 mL). Khuấy phản ứng này ở 100 °C trong 12 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tái kết tinh phần cặn từ đồng dung môi gồm MeOH và Et_2O. Thu được 1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)guanidin hydroclorua (600 mg, hiệu suất: 55%) ở dạng chất rắn màu vàng. ESI-MS $(M+H)^+$: 140,1. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,78 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

13. Tổng hợp tert-butyl (3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat



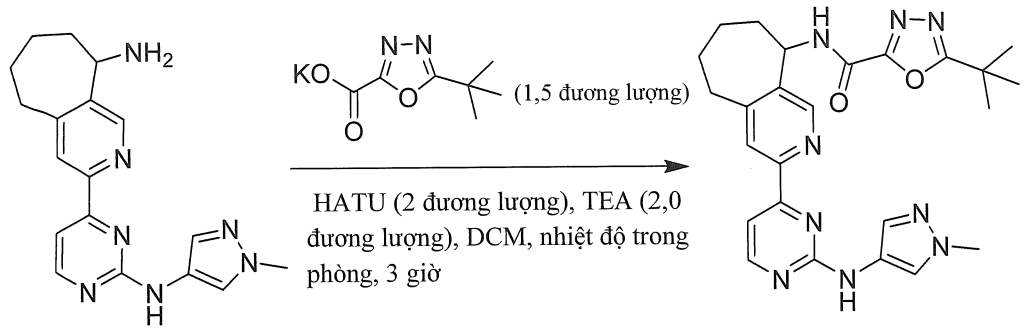
Khuấy hỗn hợp gồm 1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)guanidin hydroclorua (588 mg, 4,23 mmol), K_2CO_3 (1,2 g, 8,46 mmol), và trietylamin (855 mg, 8,46 mmol) trong EtOH (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó thêm tert-butyl (3-(3-(dimetylamino)acryloyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat (380 mg, 1,06 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến 90 °C trong 12 giờ. Sau khi cô, tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC pha đảo ($CH_3CN/NH_3.H_2O$ 0,05% trong nước) thu được tert-butyl (3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat (240 mg, hiệu suất: 52%). ESI-MS $(M+H)^+$: 436,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,57 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,00 (br, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,01-1,82 (m, 5H), 1,51-1,46 (m, 10H).

14. Tổng hợp 3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-amin



Thêm TFA (5 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat (240 mg, 0,55 mmol) trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi cô, bazơ hóa phần cặn bằng $NaHCO_3$ (trong nước) và chiết bằng DCM (3 x 30 mL), làm khô và cô thu được 3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-amin ở dạng chất rắn màu vàng (170 mg, hiệu suất: 92%, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm). ESI-MS $(M+H)^+$: 336,2.

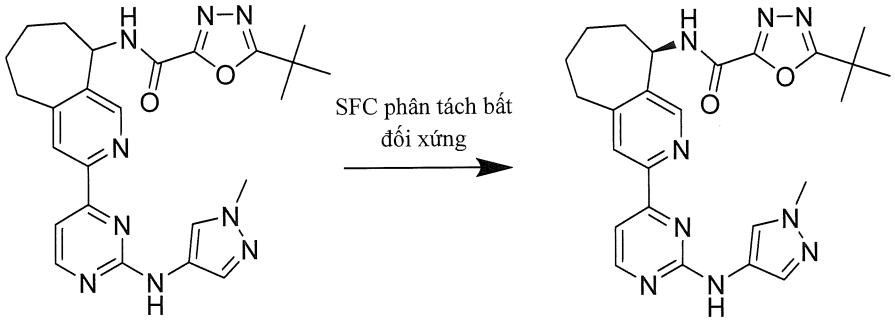
15. Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (I-IM_29)



40

Thêm HATU (182 mg, 0,48 mmol) và kali 5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylat (75 mg, 0,36 mmol) vào dung dịch chứa 3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-amin (80 mg, 0,24 mmol) và trietylamin (49 mg, 0,48 mmol) trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó thêm nước (30 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng DCM (2 x 50 mL). Làm khô các chất hữu cơ được gộp lại và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel (DCM/MeOH = 10:1) thu được 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (60 mg, hiệu suất: 51%). ESI-MS $(M+H)^+$: 487,9. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,52 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,47-5,45 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,13-1,98 (m, 5H), 1,51-1,49 (m, 10H).

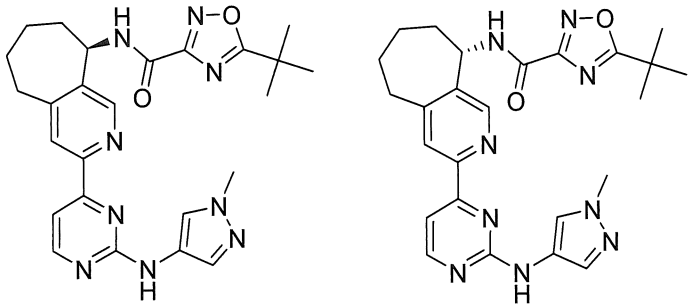
Ví dụ 41: (R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (hợp chất 41)



41

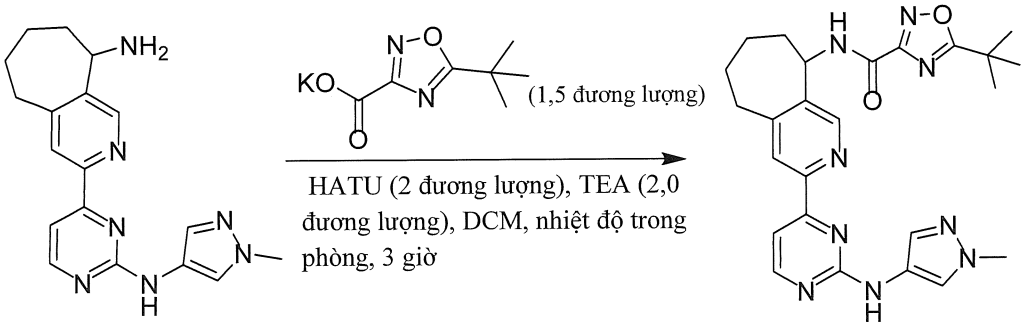
Cho 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (216 mg, 0,44 mmol) trải qua quá trình phân tách bằng sắc ký SFC phân tách đồng phân quang học (CHIRALPAK AS-H 30x250mm, 5um; đồng dung môi: metanol 20% + DEA 0,1% trong CO_2 (vận tốc dòng: 100g/phút); Áp suất đối hệ thống: 120 bar) thu được (R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (93 mg, hiệu suất: 43%) ở dạng chất rắn màu trắng. ESI-MS $(M+H)^+$: 488,1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: ppm 8,52 (s, 1 H), 8,49 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,55 (d, J=5,0 Hz, 1 H), 5,46 (br d, J=9,5 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,07 (br t, J=4,4 Hz, 2 H), 2,12 (br d, J=8,8 Hz, 2 H), 1,91 - 2,05 (m, 3 H), 1,44 - 1,57 (m, 10 H).

Ví dụ 42: (R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 42a) & (S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 42b)



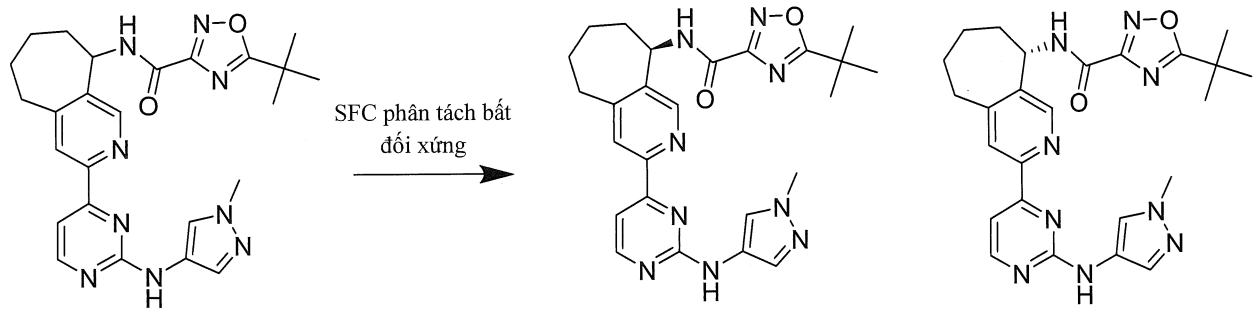
42a **42b**

1. Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit



Tổng hợp 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit tương tự như quy trình cho 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit (Ví dụ 40, Bước 15). Tinh chế dịch lọc bằng sắc ký cột silica gel (DCM/MeOH = 10:1) thu được 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (55 mg, hiệu suất: 47%). ESI-MS $(M+H)^+$: 487,9. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,50 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,49-5,47 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,12-1,97 (m, 5H), 1,52-1,50 (m, 10H).

2. Tổng hợp (R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (I-IM_31) & (S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (hợp chất 42)



42a **42b**

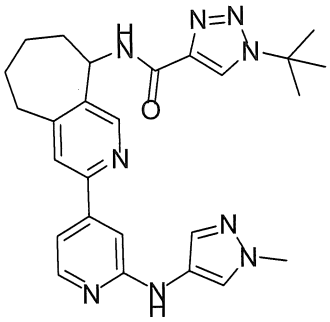
Cho 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (40 mg, 0,08 mmol) trải qua quá trình phân tách bằng sắc ký SFC phân tách đồng phân quang học (CHIRALPAK AS-H 30x250mm, 5um; đồng dung môi: metanol 30% + DEA 0,1% trong CO2 (vận tốc dòng: 100g/phút); Áp suất đối hệ thống: 120bar) thu được (R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (11 mg, hiệu suất: 27%) & (S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-

tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (10 mg, 26%) ở dạng các chất rắn màu trắng.

(R): ESI-MS $(M+H)^+$: 488,1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,51 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,55 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 5,48 (br d, J=9,3 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,01 - 3,11 (m, 2 H), 1,90 - 2,14 (m, 5 H), 1,50 - 1,53 (m, 9 H).

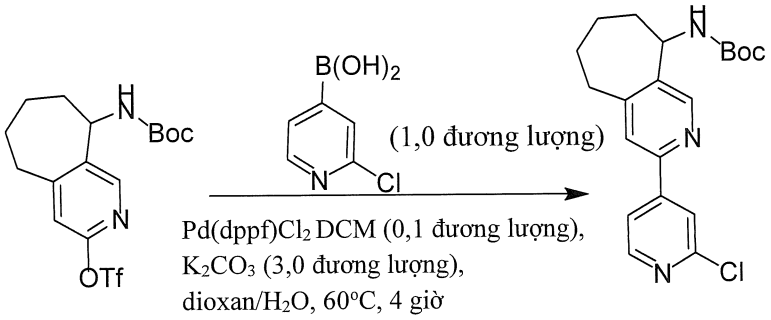
(S): ESI-MS $(M+H)^+$: 488,1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,50 - 8,51 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,53 - 7,56 (m, 1 H), 5,47 (br d, J=9,5 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,02 - 3,13 (m, 2 H), 1,91 - 2,16 (m, 5 H), 1,50 - 1,52 (m, 10 H).

Ví dụ 43. 1-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit (hợp chất 43)



43

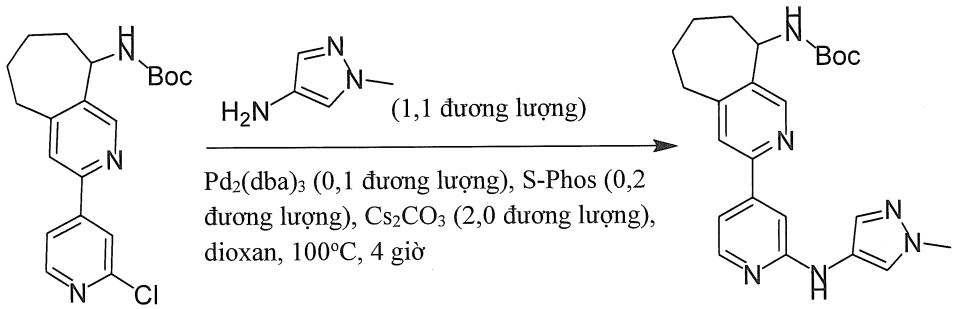
1. Tổng hợp tert-butyl (3-(2-clopyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat



Tổng hợp tert-butyl (3-(2-clopyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat tương tự như quy trình cho tert-butyl 1-(5-(tert-

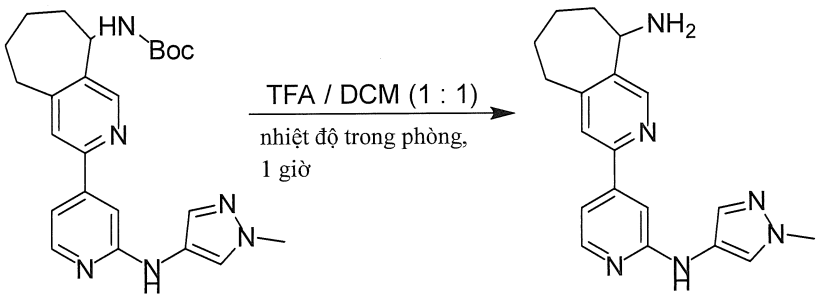
butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat (Ví dụ 1, Bước 12). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silica gel (ete dầu hỏa/EtOAc = 3:1) thu được tert-butyl (3-(2-clopyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat ở dạng chất rắn màu vàng (170 mg, hiệu suất: 42%). ESI-MS (M+H) $^+$: 374,2.

2. Tổng hợp tert-butyl (3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat



Tổng hợp tert-butyl (3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat tương tự như quy trình cho tert-butyl (R)-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)carbamat (Ví dụ 35, Bước 2). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel (PE/EtOAc = 1:1) thu được tert-butyl (3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)carbamat ở dạng chất rắn màu vàng (140 mg, Hiệu suất: 71%). ESI-MS $(M+H)^+$: 435,2.

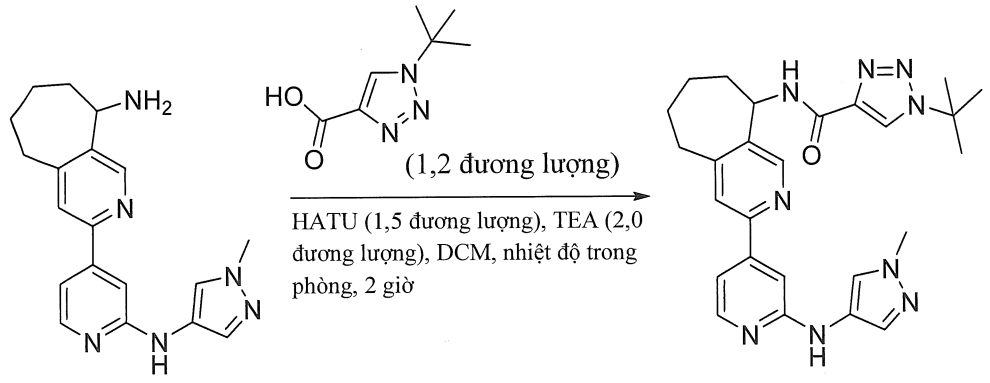
3. Tổng hợp 3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-amin



Tổng hợp 3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-amin tương tự như quy trình cho 5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-

metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit (Ví dụ 1, Bước 13). Sản phẩm thô 3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-amin thu được ở dạng chất rắn màu vàng (100 mg, hiệu suất: 94%). ESI-MS $(M+H)^+$: 335,2.

4. Tổng hợp 1-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit

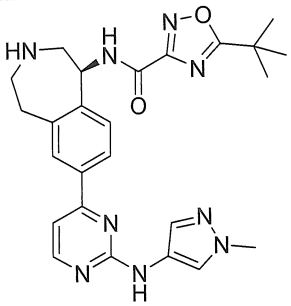
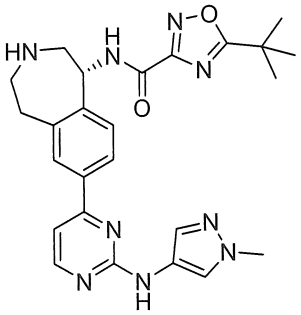
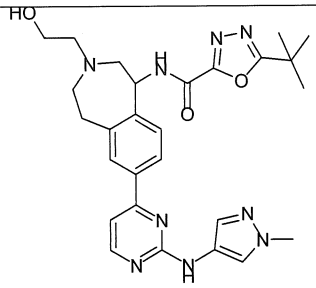
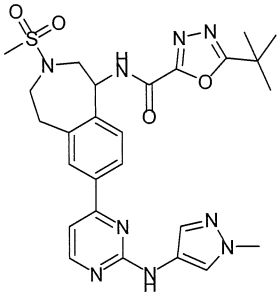


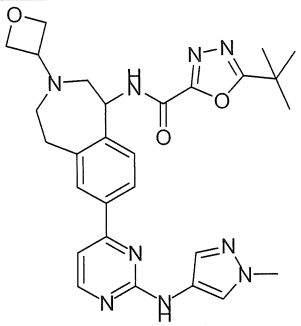
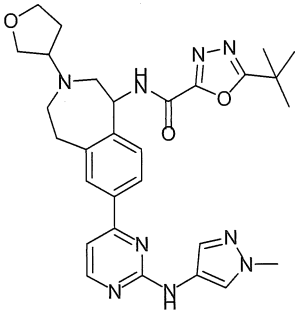
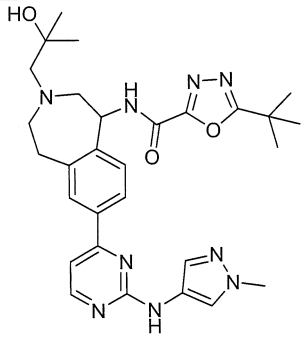
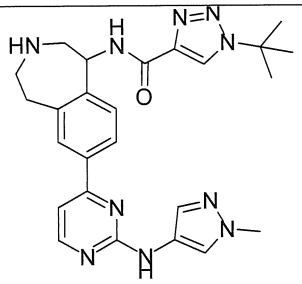
43

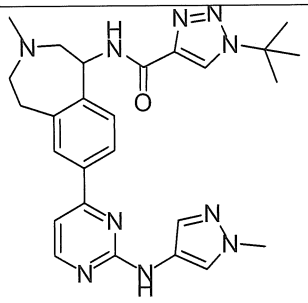
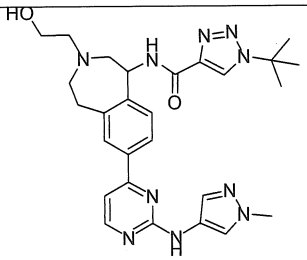
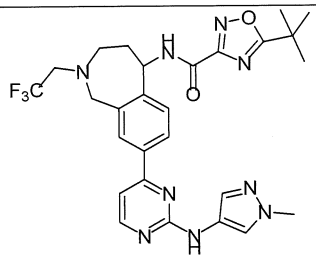
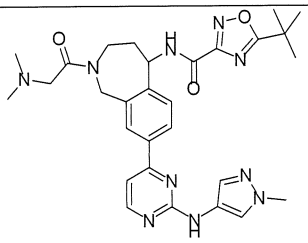
Tổng hợp 1-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit tương tự như quy trình cho 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit trong Ví dụ 40, Bước 15. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silica gel (DCM/MeOH = 15:1) thu được 1-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit ở dạng chất rắn màu vàng (46 mg, hiệu suất: 32%). ESI-MS $(M+H)^+$: 486,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,53-8,49 (m, 2H), 8,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 5,45-5,43 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 5H), 1,74 (s, 9H), 1,59-1,50 (m, 1H).

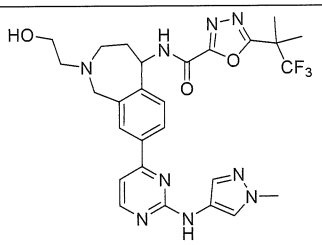
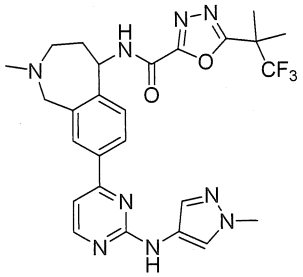
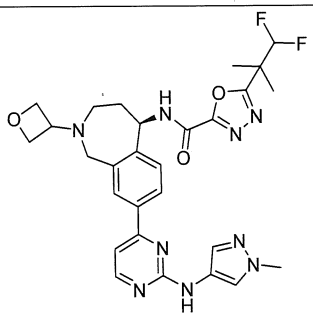
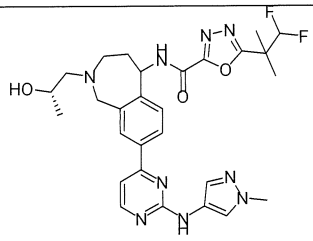
Các ví dụ 44-154.

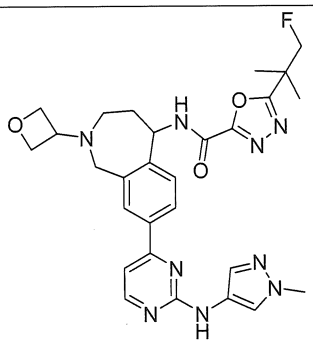
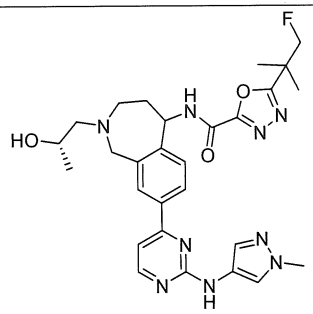
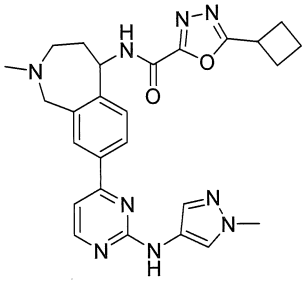
Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong Các ví dụ 1-43.

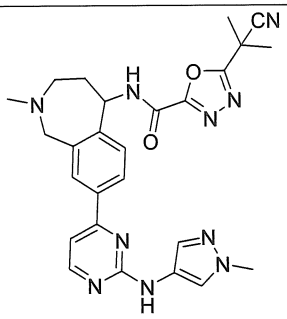
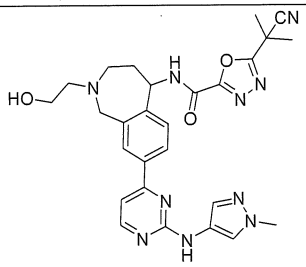
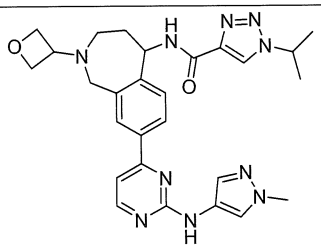
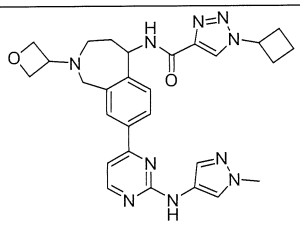
Hợp chất số	Tên hóa học	Cấu trúc	^{1}H-NMR và MS
44	(S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		LCMS: Rt 0,89 phút, m/z 488,00. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ: 8,38 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 7,83 - 8,04 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,34 (d, J = 6,46 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,81 - 3,28 (m, 6H), 1,43 - 1,54 (m, 9H).
45	(R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		LCMS: Rt = 0,89 phút, m/z 488,00. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ: 8,32 - 8,46 (m, 1H), 7,89 - 8,05 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,33 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 6,46 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,91 - 3,28 (m, 6H), 1,45 - 1,55 (m, 9H).
46	5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyetyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,28-8,26 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 3H), 2,61-2,57 (m, 1H), 1,34 (s, 9H). ESI-MS $(M+H)^+$: 532,3.
47	5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		***^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,99-7,93 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,47-5,45 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). ESI-MS (M+H)+: 566,2.***

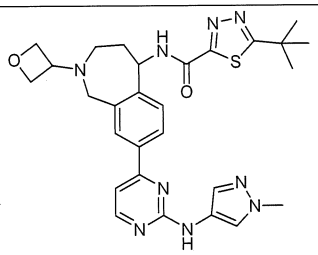
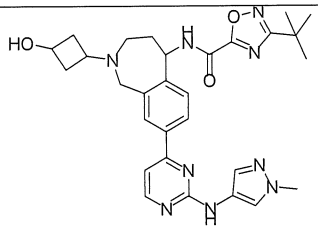
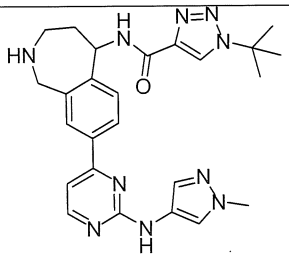
48	5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,85-7,80 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,16-5,15 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 3H), 4,55-4,51 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). ESI-MS $(M+H)^+$: 544,3.
49	5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,24-5,22 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,15-2,97 (m, 2H), 2,82-2,62 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). ESI-MS $(M+H)^+$: 558,3.
50	5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 5,22-5,20 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 3H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,60 (s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,32-1,31 (m, 6H). ESI-MS $(M+H)^+$: 560,3.
51	***1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-***		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,48 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98-7,93 (m, 3H), 7,65 (br, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,35-5,34 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,28-2,99

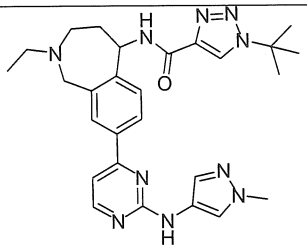
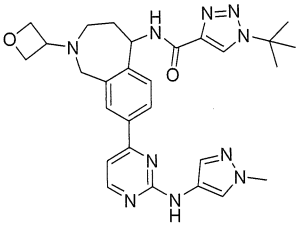
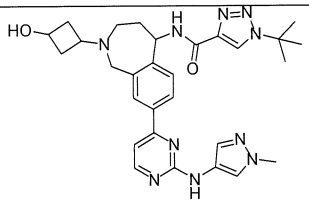
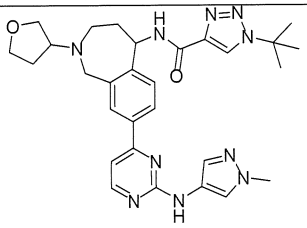
	1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		(m, 6H), 1,73 (s, 9H). ESI-MS $(M+H)^+$: 487,2.
52	***1-(tert-butyl)-N-(3-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit***		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,45 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98-7,92 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,33-5,31 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,92-2,59 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,72 (s, 9H). ESI-MS $(M+H)^+$: 501,3.
53	***1-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyetyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit***		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,44 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,21-5,25 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,19-3,02 (m, 4H), 2,86-2,64 (m, 4H), 1,71 (s, 9H). ESI-MS $(M+H)^+$: 531,3.
54	5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 570,2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,93-7,88 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,30-3,27 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).
55	5-(tert-butyl)-N-(2-(2-(dimetylamino)axetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 573,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,33-8,29 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02-7,86 (m, 2H), 7,56-7,34 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 5,61-5,50 (m, 1H), 5,03-4,94 (m, 2H), 4,77-4,36 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 3H), 3,83-3,35 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,17 -2,12 (m, 6H), 1,42 (s, 9H).

56	***N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit***		ESI-MS $(M+H)^+$: 586,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,59-5,57 (m, 1H), 4,64 (br, 1H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,76 (s, 6H).
57	N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 556,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,52 (br, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,61-5,56 (m, 1H), 3,94-3,92 (m, 5H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,71 (s, 6H).
58	(R)-5-(1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 580,2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99-7,98 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,15 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 5,60-5,56 (m, 1H), 4,78-4,75 (m, 1H), 4,70-4,66 (m, 3H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,60 (s, 6H).
59	5-(1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-		ESI-MS $(M+H)^+$: 582,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,15 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 9,6

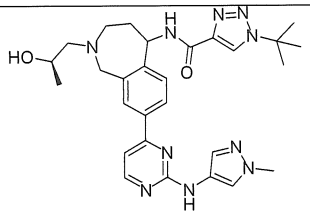
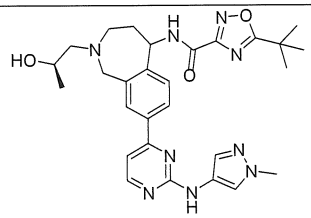
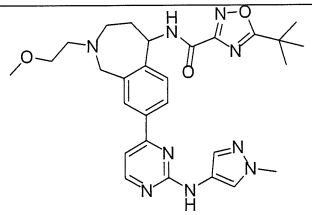
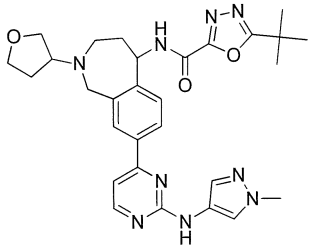
	4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		Hz, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,44 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,31-225 (m, 1H),1,99-1,95 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
60	5-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 562,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,75-4,57 (m, 1H), 4,56-4,55 (m, 4H), 4,43 (s, 1H), 3,85-3,66 (m, 6H), 2,96-2,92 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,41 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,19 (m, 2H).
61	5-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 564,3. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8,31-8,29 (m, 1H), 7,89-7,88 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,11-7,10 (m, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 4,53 (d, J = 47,2 Hz, 2H), 4,11-3,86 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,35-2,17 (m, 3H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,44 (s, 6H), 1,07-1,03 (m, 3H).
62	***5-xyclobutyl-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit***		ESI-MS $(M+H)^+$: 500,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,31-8,28 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 5,43 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,15-1,89 (m, 4H).

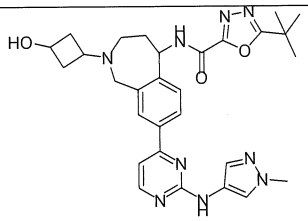
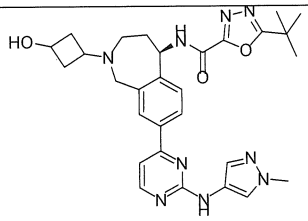
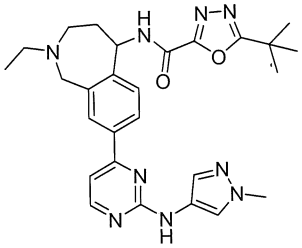
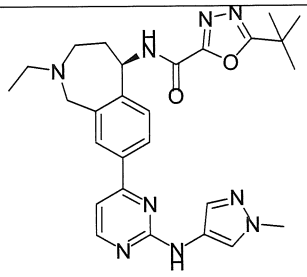
63	***5-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit***		ESI-MS $(M+H)^+$: 513,6. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,59-8,58 (m, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,93-3,92 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,91 (s, 6H).
64	5-(2-xyanopropan-2-yl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 543,6. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01-7,98 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,31-2,27 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,94 (s, 6H).
65	***1-isopropyl-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit***		ESI-MS $(M+H)^+$: 529,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,49 (s, 1H), 9,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03-7,81 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,44 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,59 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,56-4,41 (m, 3H), 3,93-3,59 (m, 6H), 2,98-2,70 (m, 2H), 2,19-2,03 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
66	***1-xyclobutyl-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit***		ESI-MS $(M+H)^+$: 540,7. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,49 (s, 1H), 9,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,44 (t, J = 9,6 Hz, 1H),

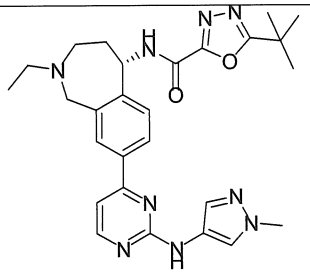
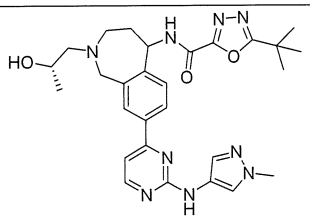
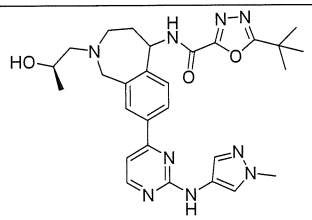
			5,25-5,16 (m, 1H), 4,59 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,54-4,47 (m, 3H), 3,88-3,62 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 4H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 3H).
67	5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 560,0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,62-5,58 (m, 1H), 4,77-4,68 (m, 4H), 3,92-3,86 (m, 6H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).
68	3-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 558,3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,61 (br, 1H), 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,07-3,73 (m, 6H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,73-2,49 (m, 3H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,12-1,85 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).
69	***1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit***		ESI-MS $(M+H)^+$: 487,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,63 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,16-4,14 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,42-3,32 (m, 2H), 2,10-2,08 (m, 2H), 1,71 (s, 9H).

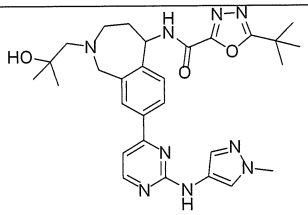
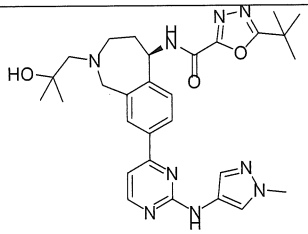
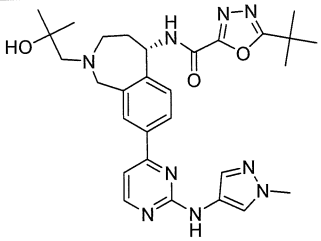
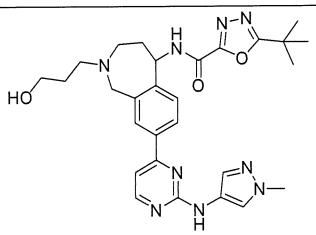
70	1-(tert-butyl)-N-(2-etyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 514,8. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84-7,24 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,61 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
71	***1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit***		ESI-MS $(M+H)^+$: 542,7. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,52 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98-7,97 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,76 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,71-4,69 (m, 3H), 3,99-3,82 (m, 6H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,74 (s, 9H).
72	1-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 556,7. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04-7,02 (s, 2H), 5,59 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,03-3,79 (m, 6H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,76-2,63 (m, 4H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,15-1,93 (m, 3H), 1,68 (s, 9H).
73	1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-		ESI-MS $(M+H)^+$: 556,7. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,47 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98-7,95 (m, 3H), 7,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,57-5,55 (m, 1H), 4,09-3,94 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,78-3,70 (m, 2H),

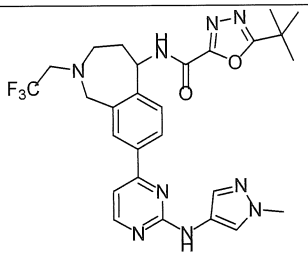
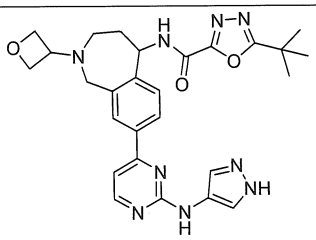
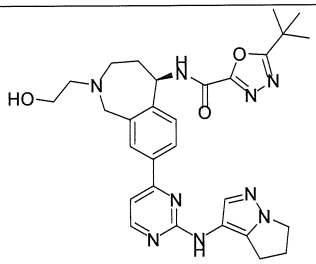
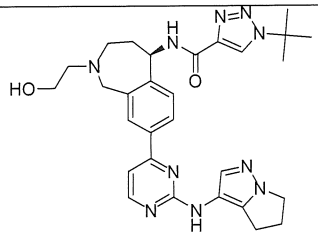
	1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		3,28-3,06 (m, 3H), 2,32-1,94 (m, 4H), 1,74 (s, 9H).
74	1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 570,7. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,65 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,10-4,05 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,95-1,70 (m, 4H), 1,69 (s, 9H).
75	1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 568,7. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,61 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,12 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,71 (s, 9H).
76	1-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 531,3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,50 (br, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,61 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,80-3,79 (m, 2H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,70 (s, 9H).

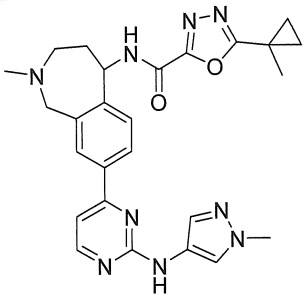
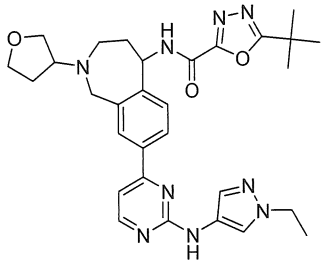
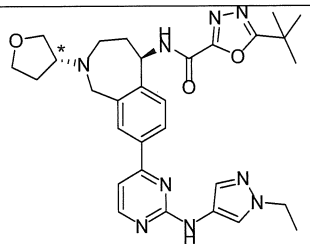
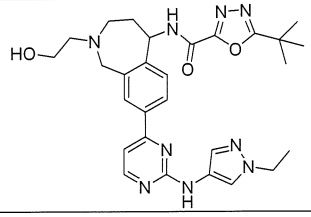
77	1-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 544,3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,50 (s, 1H), 9,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 4,35-3,94 (m, 3H), 3,82-3,76 (m, 4H), 3,31-3,13 (m, 2H), 2,36-2,11 (m, 3H), 1,79-1,73 (m, 1H), 1,65 (s, 9H), 1,03 (t, J = 5,2 Hz, 3H).
78	***5-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit***		ESI-MS $(M+H)^+$: 546,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03-7,99 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H),7,24-7,22 (m, 1H), 5,61-5,58 (m, 1H), 4,22-3,98 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,47-2,26 (m, 3H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,16-1,28 (m, 3H).
79	5-(tert-butyl)-N-(2-(2-metoxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 545,7. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05-8,03 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,22-4,11 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,27-3,15 (m, 2H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).
80	5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 558,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04-7,99 (m, 3H), 7,64-7,63 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,10-3,91 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,79-3,70 (m, 2H), 3,32-3,12 (m, 3H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,51 (s,

			9H).
81	5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 558,2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03-8,01 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,56-5,54 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 6H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,64-2,18 (m, 4H), 2,02-1,83 (m, 3H), 1,51 (s, 9H).
82	(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		LCMS: Rt 2,9 phút, m/z 558,00. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ: 8,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,07-7,94 (m, 3H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,54 (br d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,92-3,82 (m, 4H), 3,29-3,18 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 1H), 2,66-2,50 (m, 2H), 2,37-2,10 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,98-0,79 (m, 1H).
83	5-(tert-butyl)-N-(2-etyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 516,2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,56-5,54 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,30-3,07 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,28-2,00 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
84	(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-etyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		LCMS: Rt 2,7 phút, m/z 516,10. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ: 8,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,53 (br d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,09 (ddd, J = 13,3

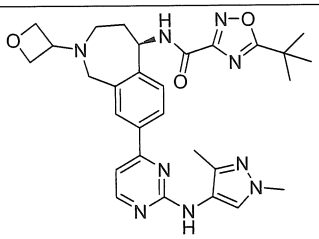
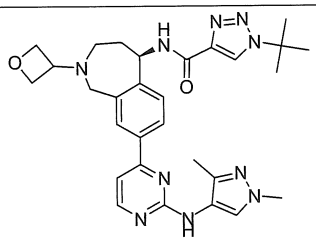
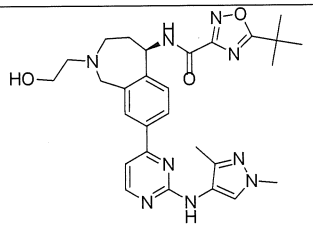
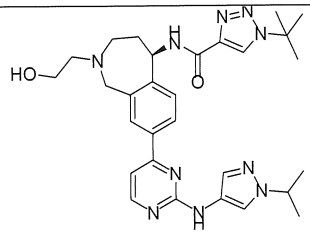
			Hz, 10,4 Hz, 2,9 Hz, 1H), 2,64-2,50 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
85	(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-etyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		LCMS: Rt 3,9 phút, m/z 516,10. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ: 8,39 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,10 (ddd, J = 13,2 Hz, 10,5 Hz, 2,6 Hz, 1H), 2,66-2,50 (m, 2H), 2,25 (dtd, J = 14,0 Hz, 10,4 Hz, 3,4 Hz, 1H), 2,01 (dt, J = 14,4 Hz, 2,3 Hz, 1H), 1,49 (s, 9 H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
86	***5-(tert-butyl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit***		ESI-MS $(M+H)^+$: 546,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 3H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J =5,2, 1,6 Hz, 1H), 5,55-5,52 (m, 1H), 4,12-3,93 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,23-3,18 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,24-2,22 (m, 1H), 1,93-1,91 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,13-1,09 (m, 3H).
87	5-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 545,7. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,30-8,28 (m, 1H), 7,91-7,69 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,46 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,11-3,85 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,10-3,06 (m, 2H), 2,33-2,14 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,05-1,00 (m, 3H).

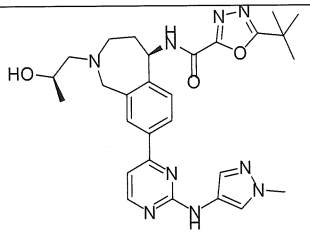
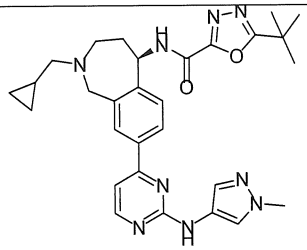
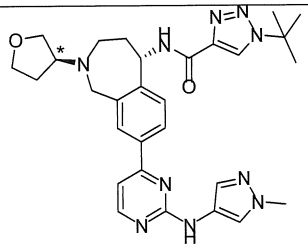
88	5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 559,7. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,27-8,25 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 5,46 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,11-3,97 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,13-2,12 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,09 (s, 6H).
89a	axit 5-tert-butyl-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylic {(R)-2-(2-hydroxy-2-metyl-propyl)-8-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl}-amit		LCMS: Rt 0,87 phút, m/z 560,3. ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ: 8,42 (br. s., 1H), 7,90 - 8,13 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,22 (br. s., 1H), 5,58 (d, J = 9,79 Hz, 1H), 4,07 - 4,34 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,45 (q, J = 14,31 Hz, 2H), 2,18 - 2,32 (m, 3H), 1,95 (d, J = 13,80 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,22 (br. s., 6H).
89b	(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		LCMS: Rt 0,87 phút, m/z 560,3. ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ: 8,43 (br. s., 1H), 8,02 (s, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,23 (br. s., 1H), 5,58 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 4,05 - 4,38 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,45 (q, J = 14,06 Hz, 2H), 2,27 (d, J = 2,51 Hz, 1H), 1,95 (d, J = 13,80 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,21 (s, 6H).
90	5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 545,7. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,51 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,38

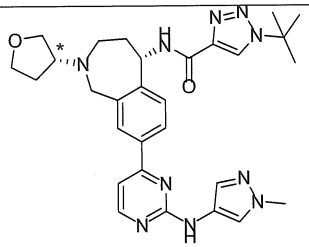
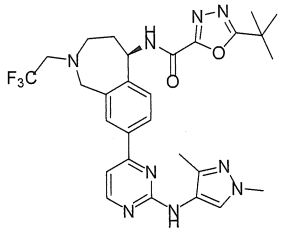
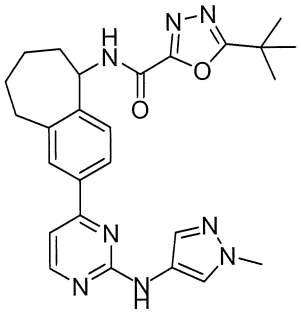
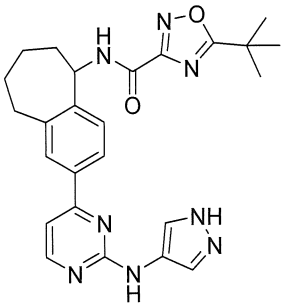
			(s, 9H).
91	5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 570,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,83-7,76 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,56-5,52 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,28-3,04 (m, 4H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).
92	N-(8-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 530,3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,40 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,52-4,45 (m, 3H), 3,90-3,62 (m, 3H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).
93	(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 557,7. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,29-4,13 (m, 4H), 3,77 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,35-3,33 (m, 2H), 2,95 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).
94	***(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-***		ESI-MS $(M+H)^+$: 556,7. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,45 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 9,6 Hz, 1H),

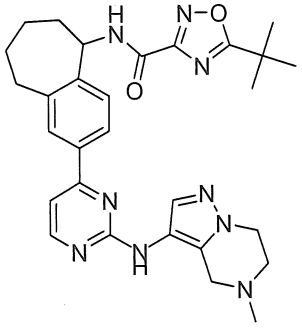
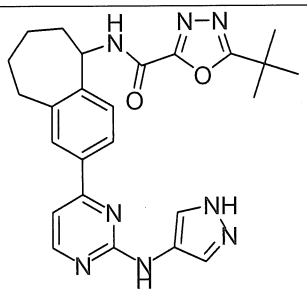
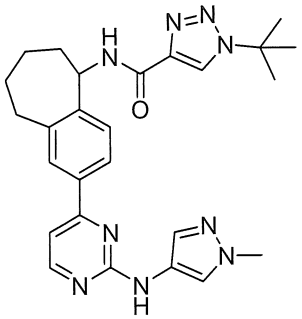
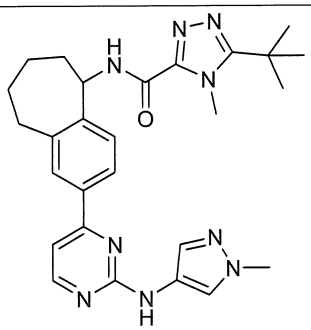
	tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		4,13-3,99 (m, 4H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,86 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,62-2,52 (m, 4H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,65 (s, 9H).
95	N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 530,2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00-7,97 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,18-4,06 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,13-1,10 (m, 2H).
96	5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 572,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05-8,03 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,21-3,97 (m, 6H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,32-3,14 (m, 3H), 2,33-1,96 (m, 4H), 1,51-1,47 (m, 12H).
97	5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R*)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		LCMS: Rt 0,90 phút, m/z 572,10. ^1H NMR (300 MHz, METANOL-d_4) δ: 8,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,07-7,98 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,56 (br d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,23-4,07 (m, 4H),4,13-3,90 (m, 2H), 3,82-3,63 (m, 2H), 3,27-3,05 (m, 2H), 2,42-2,11 (m, 2H), 2,11-1,90 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 12H).
98	5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-		ESI-MS $(M+H)^+$: 545,7. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04-8,02 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23

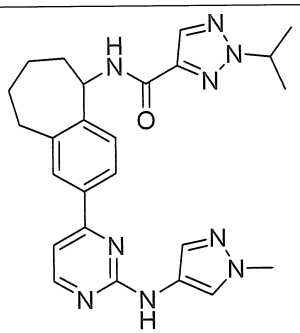
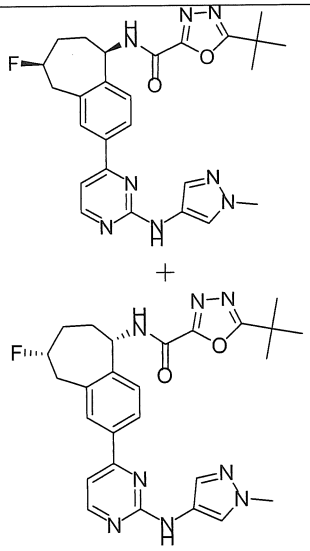
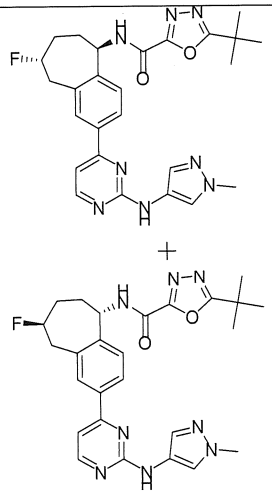
	hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		(d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,58-5,56 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 4H), 3,74 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,40-1,47 (m, 12H).
99	5-(tert-butyl)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 502,2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07-8,05 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).
100	(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 545,7. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01-7,99 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,57-5,54 (m, 1H), 4,21-4,07 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).
101	***(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit***		ESI-MS $(M+H)^+$: 544,7. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,47 (br, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,59 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,70 (s, 9H).

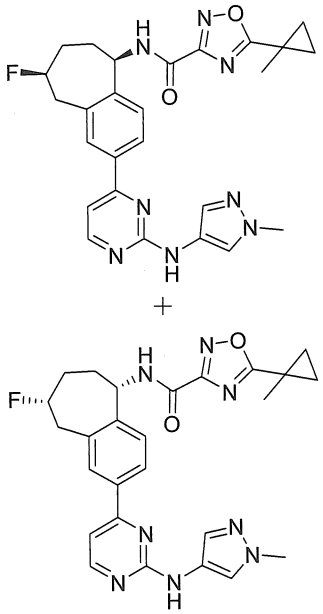
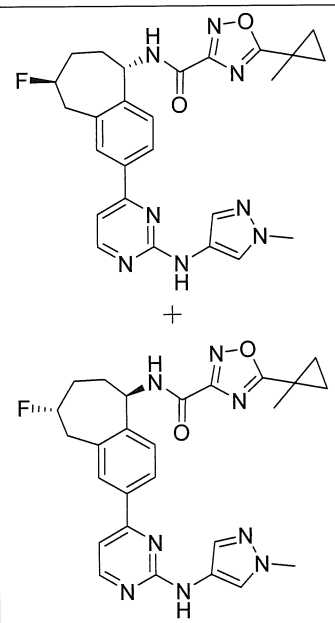
102	(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 558,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,70-4,66 (m, 3H), 3,96-3,81 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,15 (s, 9H).
103	(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 557,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,76 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,70-4,67 (m, 3H), 3,98-3,81 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,74 (s, 9H).
104	(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 546,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,37 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).
105	(R)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-		ESI-MS $(M+H)^+$: 559,3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,51 (br, 1H), 8,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83-7,82 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (d, J =

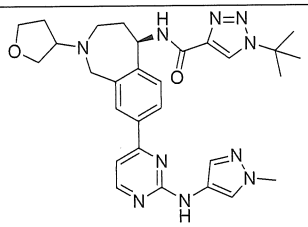
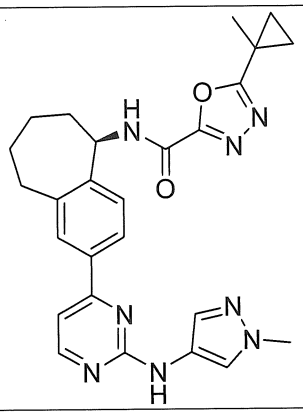
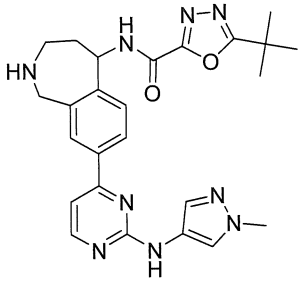
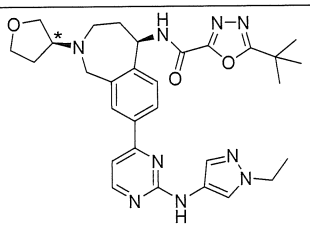
	benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		5,2 Hz, 1H), 5,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,68 (s, 9H), 1,55 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
106	5-(tert-butyl)-N-((R)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 546,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00-7,97 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,57-5,55 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 2H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,13-1,12 (m, 3H).
107	***(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(xyclopropylmetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit***		ESI-MS $(M+H)^+$: 542,1. ^1H NMR (300MHz, METANOL-d_4) δ: 8,45 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,28-8,23 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,28 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,72 (br s, 1H), 4,83-4,72 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87-3,67 (m, 2H), 3,25-3,14 (m, 1H), 2,46 (br s, 2H), 1,50 (s, 10H), 1,32-1,17 (m, 1H), 0,85 (br s, 2H), 0,52 (br s, 2H).
108	1-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S*)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		LCMS: Rt 0,82 phút, m/z 557,00. ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ: 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,11-8,00 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,66-5,54 (m, 1H), 4,58 (br s, 1H), 4,28-4,108 (m, 2H), 4,03 (td, J = 8,7 Hz, 3,8 Hz, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86-3,70 (m, 2H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,16-1,96

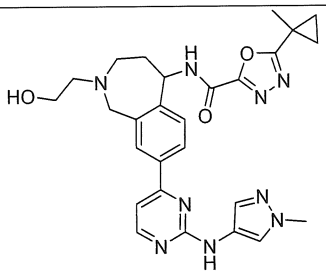
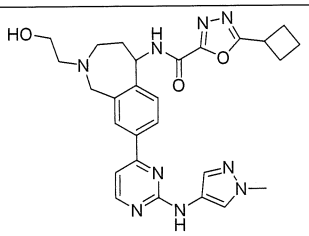
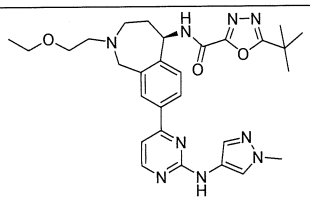
			(m, 2H), 1,73 (m, 9H).
109	***1-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R*)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit***		LCMS: Rt 0,82 phút, m/z 557,10. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) δ: 8,51 (s, 1H), 8,46-8,37 (m, 1H), 8,09-8,00 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,59 (br d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,26-4,12 (m, 2H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,36-2,16 (m, 2H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,73 (s, 9H).
110	(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS (M+H)$^+$: 584,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ: 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).
111	5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		LCMS: Rt 1,23 phút; (M+H)$^+$ 487,0; ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ: 9,70 (br. s., 1H), 8,34 (d, J = 5,77 Hz, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,44 (t, J = 8,28 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,87 - 3,22 (m, 2H), 1,77 - 2,28 (m, 4H), 1,51 (s, 11H).
112	N-(2-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-		ESI-MS (M+H)$^+$: 473,1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ: 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (br, 1H), 7,96-7,95 (m, 2H), 7,76 (br, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,10-1,91

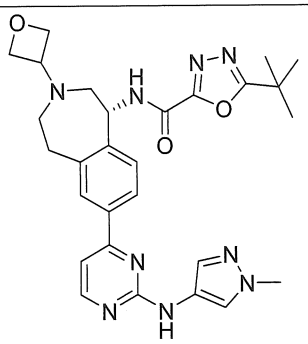
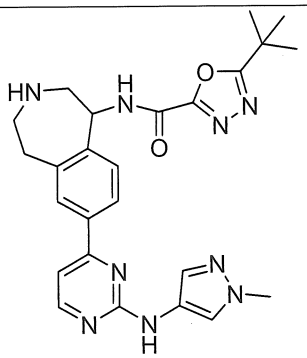
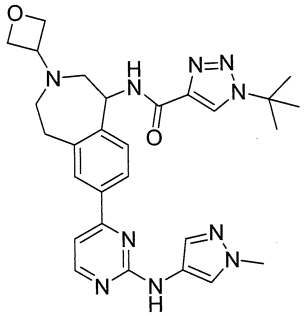
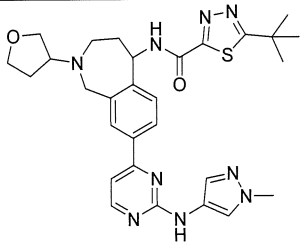
	carboxamit		(m, 5H), 1,53 (s, 9H), 1,49-1,46 (m, 1H).
113	5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((5-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 542,2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,45-5,42 (m, 1H), 4,23-4,21 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,02-2,99 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,06-1,92 (m, 5H), 1,54 (s, 9H), 1,51-1,42 (m, 1H).
114	N-(2-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 472,7. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,46 (s, 1H), 9,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,96-7,91 (m, 3H), 7,63-7,62 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,28-5,24 (m, 1H), 2,97-2,96 (m, 2H), 2,00-1,77 (m, 5H), 1,42 (s, 9H), 1,33-1,30 (m, 1H).
115	1-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 486,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,05-1,88 (m, 6H), 1,72 (s, 9H).
116	5-(tert-butyl)-4-metyl-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 500,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,26-5,24 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,95-2,93 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 5H), 1,36-1,33 (m, 1H), 1,30 (s, 9H).

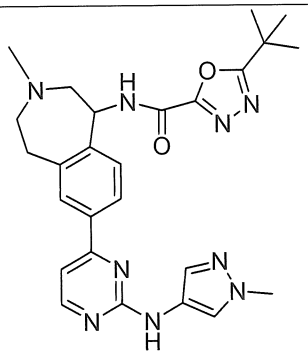
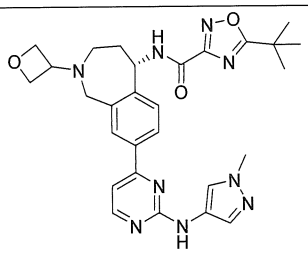
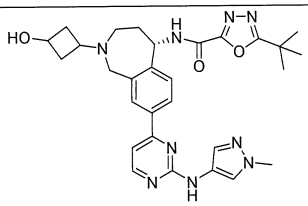
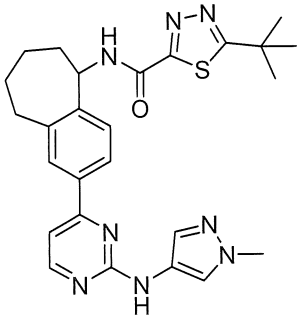
117	2-isopropyl-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 472,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87-7,81 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,45-5,41 (m, 1H), 4,91-4,85 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,03-1,86 (m, 5H), 1,67-1,66 (m, 1H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
118a **	Hỗn hợp raxemic gồm 5-(tert-butyl)-N-((5R,8S)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit và 5-(tert-butyl)-N-((5S,8R)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 505,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,90-7,88 (m, 3H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 47,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45-3,29 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 3H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).
118b **	Hỗn hợp raxemic gồm 5-(tert-butyl)-N-((5R,8R)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit và 5-(tert-butyl)-N-((5S,8S)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,92-7,88 (m, 3H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,40 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 48,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45-3,28 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

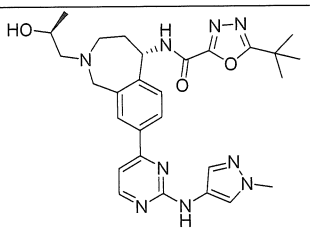
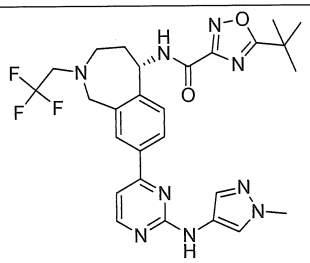
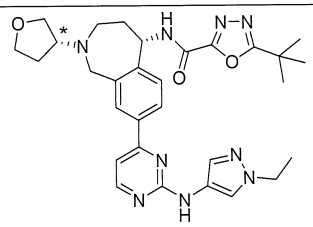
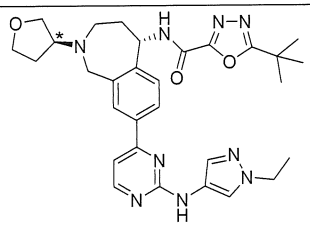
	tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		
119*	Hỗn hợp raxemic gồm N-((5R,8S)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit và N-((5S,8R)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 503,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,90-7,88 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 48,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,39-3,33 (m, 2H), 2,33-2,17 (m, 3H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H).
120*	Hỗn hợp raxemic gồm N-((5S,8S)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit và N-((5R,8R)-8-flo-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-		ESI-MS $(M+H)^+$: 503,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 47,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45-3,26 (m, 2H), 2,34-2,17 (m, 3H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,55-1,53 (m, 2H), 1,13-1,12 (m, 2H).

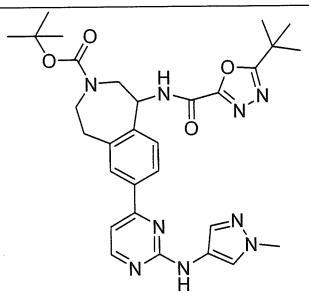
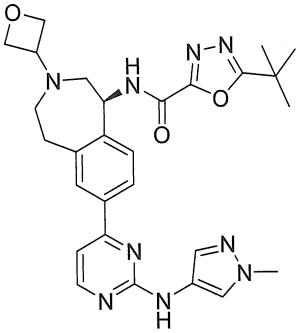
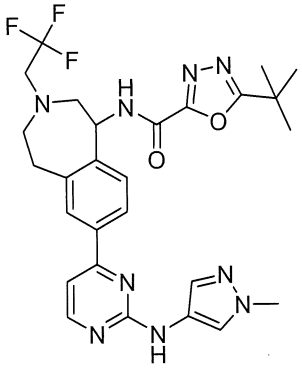
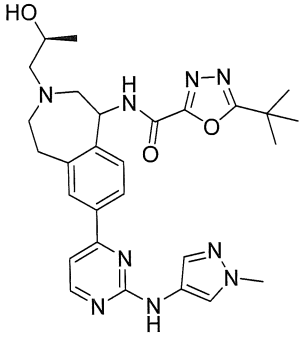
	metylxyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		
121	1-(tert-butyl)-N-((5R)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		ESI-MS (M+H) $^{+}$: 557,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,31-2,17 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,74 (s, 9H).
122	(R)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^{+}$: 485,2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97-7,92 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,42-5,39 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,10-1,86 (m, 5H), 1,62 (s, 3H), 1,47-1,43 (m, 3H), 1,13-1,10 (m, 2H).
123	5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^{+}$: 488,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,60-5,58 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).
124*	5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S*)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		LCMS: Rt 0,90 phút, m/z 572,10. ^{1}H NMR (300 MHz, METANOL-d_4) δ: 8,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,07-7,98 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,56 (br d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,23-4,09 (m, 4H),4,00-3,92 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,27-3,05 (m, 2H), 2,36-2,20 (m, 2H), 2,16-1,91 (m, 2H), 1,51-

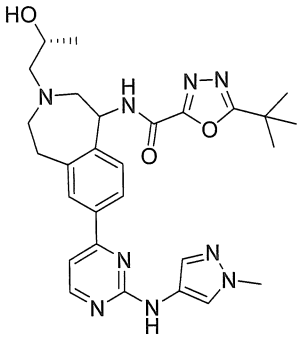
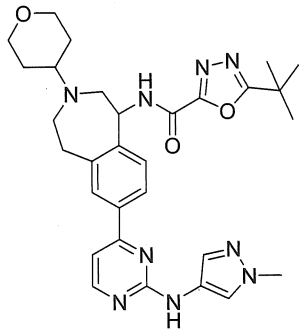
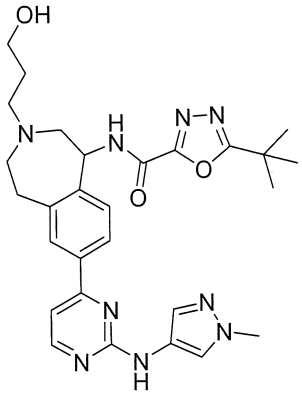
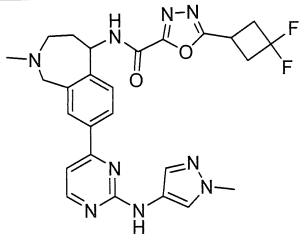
			1,43 (m, 12H).
125	N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1-metylxyclopropyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 530,2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,00-7,97 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,18-4,06 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,13-1,10 (m, 2H).
126	5-xyclobutyl-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 529,7. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,80 (br, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81-3,69 (m, 3H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,81 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,52-2,32 (m, 5H), 2,17-2,02 (m, 3H), 1,60 (s, 9H).
127	(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-etoxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 560,1. ^1H NMR (300MHz, METANOL-d_4) δ: 8,39 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J=5,3 Hz, 1H), 5,54 (br d, J=9,1 Hz, 1H), 4,15 (d, J=4,9 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,50 (q, J=6,8 Hz, 2H), 3,26 - 3,14 (m, 2H), 2,76 - 2,63 (m, 2H), 2,34 - 2,19 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,50 - 1,47 (m, 9H), 1,16 (t, J=7,0 Hz, 3H).

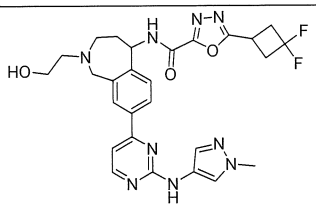
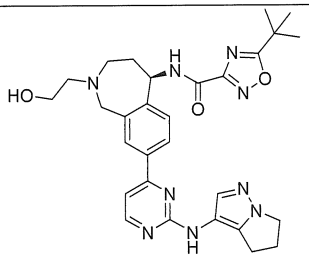
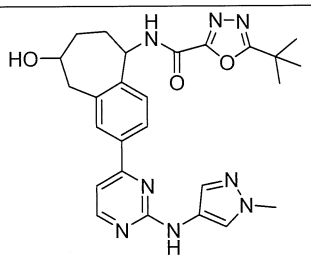
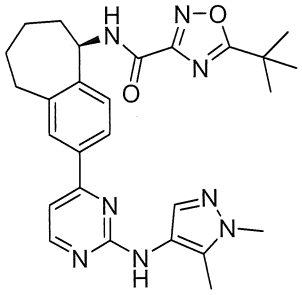
128	(R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		LCMS: Rt 0,87 phút, m/z 544,2. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ: 8,39 (br. s., 1H), 7,81 - 8,04 (m, 3H), 7,64 (br. s., 1H), 7,50 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,25 (d, J = 6,53 Hz, 1H), 4,53 - 4,78 (m, 4H), 3,90 (br. s., 3H), 3,67 - 3,83 (m, 1H), 2,20 - 3,28 (m, 6H), 1,37 - 1,66 (m, 9H).
129	5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 488,00. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,21 (br s, 2H), 8,49 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,09 - 7,99 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,48 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J=5,3 Hz, 1H), 5,62 (br t, J=8,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 3,44 - 3,21 (m, 3H), 3,13 (br d, J=9,0 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).
130	1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 543,3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,44 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98-7,92 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,29-5,27 (m, 1H), 4,81-4,65 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,10-2,87 (m, 4H), 2,57-2,37 (m, 2H), 1,72 (s, 9H).
131	5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 574,0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (brs, 1H), 7,89-7,81 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,62-5,56 (m, 1H), 4,09-3,92 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,23-3,08 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,19-2,06 (m, 2H), 2,00-1,95 (m,

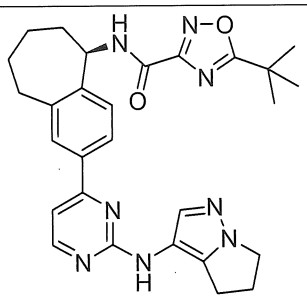
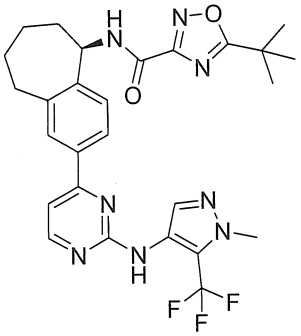
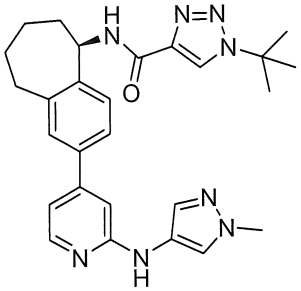
			1H), 1,51 (s, 9H).
132	5-(tert-butyl)-N-(3-metyl-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 502,1.
133	(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 544,0. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ: 8,40 (d, J = 5,02 Hz, 1H), 7,87 - 8,09 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,55 - 4,77 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,75 - 3,85 (m, 3H), 2,75 - 3,10 (m, 2H), 1,89 - 2,42 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).
134	(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxyxyclobutyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		LCMS: Rt 4,5 phút, m/z 558,00. ^{1}H NMR (400MHz, METANOL-d_4) δ: 8,41 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,47 - 7,45 (m, 1H), 7,22 (d, J=5,3 Hz, 1H), 5,58 - 5,48 (m, 1H), 4,58 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,25 - 3,21 (m, 1H), 2,97 - 2,91 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,97 - 0,86 (m, 1H).
135	5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 503,2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,89-7,80 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 6H), 1,53 (s, 9H).

136	5-(tert-butyl)-N-((S)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		LCMS: Rt 0,85 phút, m/z 546,3. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ: 8,41 (br. s., 1H), 7,91 - 8,12 (m, 3H), 7,64 (br. s., 1H), 7,46 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 7,20 (br. s., 1H), 5,57 (d, J = 9,79 Hz, 1H), 4,08 - 4,36 (m, 2H), 4,00 (br. s., 1H), 3,83 - 3,92 (m, 3H), 3,47 - 3,75 (m, 4H), 3,28 (br. s., 2H), 2,37 - 2,62 (m, 2H), 2,26 (br. s., 1H), 1,84 - 2,07 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 0,95 - 1,24 (m, 4H).
137	(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		LCMS: Rt 1,36 phút, m/z 570,3. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ: 8,40 (br. s., 1H), 7,98 (d, J = 5,27 Hz, 3H), 7,62 (br. s., 1H), 7,46 (br. s., 1H), 7,18 (br. s., 1H), 5,60 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 4,26 - 4,45 (m, 1H), 4,02 - 4,20 (m, 1H), 3,89 (br. s., 3H), 3,39 (br. s., 1H), 3,11 (br. s., 2H), 2,24 (br. s., 1H), 1,97 (br. s., 1H), 1,52 (s, 9H).
138*	5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((R*)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		LCMS: Rt 0,90 phút, m/z 572,0. ^{1}H NMR (300MHz, METANOL-d4) δ: 8,41 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,07 - 7,97 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J=5,3 Hz, 1H), 5,56 (br d, J=8,7 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 4H), 4,03 - 3,92 (m, 2H), 3,78 - 3,69 (m, 2H), 3,27 - 3,07 (m, 2H), 2,36 - 2,14 (m, 2H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 12H).
139*	5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((S*)-tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-		LCMS: Rt 0,90 phút, m/z 572,0. ^{1}H NMR (300MHz, METANOL-d4) δ: 8,41 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,04 – 8,01 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J=5,3 Hz, 1H), 5,57 (br d, J=8,7 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 4H), 4,04 - 3,93 (m, 2H),

	carboxamit		3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,25 - 3,07 (m, 2H), 2,35 - 2,13 (m, 2H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,51 - 1,43 (m, 12H).
140	tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamido)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-carboxylat		ESI-MS $(M+H)^+$: 588,10. ^1H NMR (400MHz, CLOROFORM-d) δ: 8,44 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,94 - 7,79 (m, 3H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,06 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,46 - 5,30 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,37 - 4,18 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,44 (br d, J=13,3 Hz, 1H), 3,31 - 3,11 (m, 2H), 3,05 (br dd, J=6,5, 13,6 Hz, 1H), 1,56 - 1,33 (m, 18H).
141	(S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		LCMS: Rt 0,87 phút, m/z 544,3. ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ: 8,39 (d, J = 5,02 Hz, 1H), 7,85 - 8,03 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 7,28 Hz, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (d, J = 6,27 Hz, 1H), 2,21 - 3,29 (m, 6H), 1,47 (s, 9H).
142	5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 570,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,85-7,79 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,14-5,13 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,36-3,23 (m, 3H), 3,15-3,09 (m, 2H), 3,01-2,92 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).
143	5-(tert-butyl)-N-(3-((S)-2-hydroxypropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-		ESI-MS $(M+H)^+$: 546,3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,95-8,79 (m, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,04 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,18-5,14 (m, 1H), 3,92-3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,39-2,43 (m, 8H), 1,43 (s,

	1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		9H), 1,23-1,21 (m, 3H).
144	5-(tert-butyl)-N-(3-((R)-2-hydroxypropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 546,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 5,26-5,24 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,26-1,23 (m, 3H).
145	5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 572,3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,41-3,25 (m, 5H), 2,92-2,67 (m, 4H), 1,76-1,63 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).
146	5-(tert-butyl)-N-(3-(3-hydroxypropyl)-7-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 545,7. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,89-7,76 (m, 3H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 5H), 3,32-3,15 (m, 3H), 2,90-2,67 (m, 5H), 2,45-2,42 (m, 1H), 1,83-1,81 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).
147	5-(3,3-difloxyclobutyl)-N-(2-metyl-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 536,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,43-8,42 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,60-5,56 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 5H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 5H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,52

			(s, 3H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H).
148	5-(3,3-difloxyclobutyl)-N-(2-(2-hydroxyetyl)-8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 566,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,88 (br, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 5,61-5,57 (m, 1H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81-3,60 (m, 3H), 3,38-3,04 (m, 6H), 2,95-2,78 (m, 3H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H).
149	(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 558,2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,59-5,55 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 4H), 3,74 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,27-3,13 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,67-2,62 (m, 4H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).
150	5-(tert-butyl)-N-(8-hydroxy-2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 503,2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 3H), 7,76-7,59 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 5,41-5,37 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,24-1,96 (m, 4H), 1,49-1,44 (m, 9H).
151	(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 501,3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,09-1,86 (m, 5H), 1,54 (s, 9H), 1,49-1,43 (m, 1H).

152	(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 513,3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,57 (d, J=7,94 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,40 (d, J=5,49 Hz, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,62 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,94 Hz, 1H), 7,21 (d, J=4,88 Hz, 1H), 5,26 (t, J=8,85 Hz, 1H), 4,05 (t, J=7,33 Hz, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,54 - 2,51 (m, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 3H), 1,88 - 1,68 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,36 - 1,26 (m, 1H).
153	(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 555,3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,56 (d, J=8,55 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,43 (d, J=5,49 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (dd, J=8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 5,25 (br t, J=8,85 Hz, 1H), 3,95 (s, 3 H), 2,99 - 2,86 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 3H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35 - 1,25 (m, 1H).
154	(R)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		ESI-MS $(M+H)^+$: 485,3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,17-8,15 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,13-6,09 (m, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 4H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,71 (s, 9H), 1,63-1,55 (m, 1H).

* chỉ ra rằng hóa học lập thể tại trung tâm bất đối xứng được gán tùy ý.
**chỉ ra rằng hóa học lập thể tương đối tại hai trung tâm bất đối xứng đối với hỗn hợp raxemic được gán tùy ý, *có nghĩa là*, cấu hình trans- hoặc cis- tại một trung tâm bất đối xứng so với tại trung tâm bất đối xứng khác được gán tùy ý.

Ví dụ 155. Thử nghiệm BTK kinaza *in vitro*: Thử nghiệm BTK-POLYGAT-LS

Mục đích của thử nghiệm BTK in vitro là để xác định độ hiệu nghiệm của hợp chất chống lại BTK thông qua việc đo giá trị IC_{50}. Mức ức chế của hợp chất được đo sau

khi theo dõi lượng phosphoryl của peptit polyGAT được đánh dấu huỳnh quang (Invitrogen PV3611) với sự có mặt của enzyme BTK hoạt hóa (Upstate 14-552), ATP, và chất ức chế. Phản ứng của BTK kinaza được thực hiện trong đĩa 96 giếng màu đen (costar 3694). Đối với một thử nghiệm điển hình, phần phân ước thể tích 24 pL của hỗn hợp chính ATP/peptit (nồng độ cuối; ATP 10 μM, polyGAT 100 nM) trong chất đệm kinaza (Tris-HCl 10 mM độ pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, Na_3PO_4 200 μM, DTT 5 mM, Triton X-100 0,01%, và casein 0,2 mg/ml) được thêm vào mỗi giếng. Tiếp theo, bổ sung 1 pL theo phép chuẩn độ hợp chất 40 lần, pha loãng 4 lần, trong dung môi DMSO 100%, tiếp đó bổ sung 15 uL hỗn hợp enzym BTK trong chất đệm kinaza 1 lần (với nồng độ cuối 0,25 nM). Hỗn hợp thử nghiệm được ủ trong 30 phút trước khi được làm dừng phản ứng bằng 28 pL dung dịch EDTA 50 mM. Các phần phân ước (5 uL) của hỗn hợp phản ứng kinaza được chuyển vào đĩa 384 giếng màu trắng thể tích nhỏ (Coming 3674), và 5 pL chất đệm phát hiện (2 lần) (Invitrogen PV3574, với kháng thể Tb-PY20 4 nM, Invitrogen PV3552) được bổ sung vào đó. Đĩa này được che phủ và được ủ trong 45 phút ở nhiệt độ phòng. Độ huỳnh quang phân giải theo thời gian (TRF) trên thiết bị Molecular Devices M5 (bước sóng kích thích 332 nm; bước sóng phát xạ 488 nm; bước sóng phát xạ huỳnh quang 518 nm) được đo. Các giá trị IC_{50} được tính bằng cách sử dụng phương pháp chỉnh hợp bốn thông số với hoạt tính enzym 100% được xác định từ mẫu đối chứng DMSO và hoạt tính 0% từ mẫu đối chứng EDTA.

Bảng 1 thể hiện hoạt tính của các hợp chất được chọn theo sáng chế trong thử nghiệm Btk kinaza in vitro, trong đó mỗi số ký hiệu của hợp chất tương ứng với số ký hiệu của hợp chất được nêu trong các Ví dụ từ 1-154 ở đây. Ký hiệu "†" đại diện cho giá trị IC_{50} lớn hơn 10 nM và nhỏ hơn hoặc bằng 1000 nM ; ký hiệu "††" đại diện cho giá trị IC_{50} lớn hơn 1 nM và nhỏ hơn hoặc bằng 10 nM ; và ký hiệu "†††" đại diện cho giá trị IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 1 nM.

Bảng 1.

IC_{50} (nM)	Hợp chất Số
†††	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14a, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24a, 25, 26a, 26b, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36a, 37, 38, 39, 40, 41, 42a, 44, 54, 55, 58, 59, 68, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89a, 90, 91, 92, 93, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 105, 106, 107, 111, 112, 114, 117, 119a, 116, 121, 122, 124, 125, 127, 135, 149, 150, 152, 153,
††	43, 45, 46, 47, 49, 48, 50, 51, 52, 53, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 74, 94, 95, 100, 103, 110, 113, 115, 123, 126, 128, 129, 130, 131,
†	14b, 24b, 36b, 85, 89b, 108, 109, 132, 133, 134, 136, 137, 138, 139, 141

Ví dụ 156. Thử nghiệm PD *in vitro* trong máu toàn phần ở người

Mẫu tĩnh mạch ở người ở người đã được thêm heparin chống đông được mua từ hãng Bioreclamation, Inc. hoặc SeraCare Life Sciences và được vận chuyển qua đêm. Máu toàn phần được chia đều vào đĩa 96 giếng và "được làm mất tác dụng" bằng các dung dịch pha loãng liên tiếp của hợp chất thử nghiệm trong DMSO hoặc với DMSO không chứa dược chất. Nồng độ cuối của DMSO trong tất cả các giếng là 0,1%. Đĩa này được ủ ở 37°C trong 30 phút. Chất đệm phân giải chứa các chất ức chế proteaza và phosphataza được thêm vào các mẫu chứa dược chất và một trong các mẫu chỉ chứa DMSO (+PPi, mẫu đối chứng cao), trong khi chất đệm phân giải chứa các chất ức chế proteaza được thêm vào các mẫu chỉ chứa DMSO khác (-PPi, mẫu đối chứng thấp). Tất cả các mẫu máu toàn phần đã phân giải được phân tích bằng phương pháp bắt giữ BTK tổng số và phương pháp phát hiện phosphotyrozin được mô tả trong đơn Patent Mỹ số US20160311802, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Các giá trị ECL được vẽ đồ thị bằng phần mềm Prism và đường cong phù hợp với số liệu thực nghiệm với các trị số giới hạn tối đa và tối thiểu được xác định bởi các mẫu đối chứng +PPi cao và –PPi thấp được sử dụng để ước tính nồng độ hợp chất thử nghiệm mà tạo ra mức ức chế 50% tín hiệu ECL theo phương pháp nội suy.

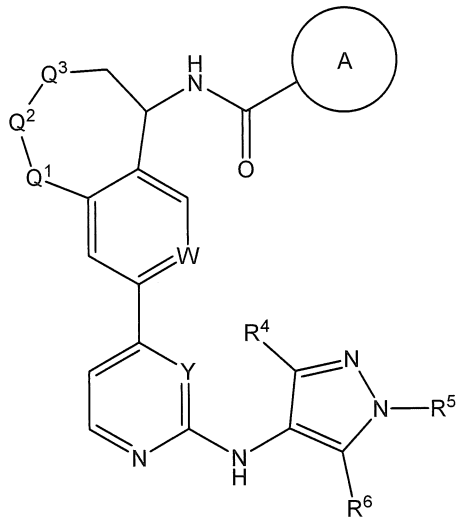
Bảng 2 thể hiện hoạt tính của các hợp chất được chọn theo sáng chế trong thử nghiệm pBTK kinaza, trong đó mỗi số ký hiệu của hợp chất tương ứng với số ký hiệu của hợp chất được nêu trong các Ví dụ từ 1-154 ở đây. Ký hiệu "†" đại diện cho giá trị IC_{50} lớn hơn 500 nM và nhỏ hơn hoặc bằng 10.000 nM, ký hiệu "††"đại diện cho giá trị IC_{50} lớn hơn 100 nM và nhỏ hơn hoặc bằng 500 nM; và ký hiệu "†††"đại diện cho giá trị IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 100 nM.

Bảng 2

IC_{50} (nM)	Hợp chất Số
†††	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14a, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24a, 25, 26a, 26b, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36a, 37, 39, 40, 41, 42a, 44, 56, 58, 60, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89a, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 112, 113, 114, 119a, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 152,
††	38, 42b, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 57, 59, 61, 66, 69, 70, 74, 102, 103, 115, 117, 118a, 118b, 127, 128, 129, 130, 131, 132
†	14b, 24b, 36b, 43, 50, 85, 89b, 108, 109, 116, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 153,

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Vòng A là heteroaryl đơn vòng có 5 cạnh chứa 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó heteroaryl đơn vòng có 5 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^1;

Q^1, Q^2, và Q^3 mỗi nhóm, độc lập, được chọn từ O, $N(R^2)$, và $CH\text{-}R^3$, trong đó ít nhất hai trong số các nhóm **Q^1, Q^2,** và **Q^3** là $C\text{-}R^3$;

W được chọn từ CH và N;

Y được chọn từ CH và N;

R^1 trong từng trường hợp độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl và carboxyclyl có từ 3 đến 5 cạnh, trong đó C_{1-6}alkyl và carboxyclyl có từ 3 đến 5 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{10};

R^{10} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ halo, -CN, C_{1-6}alkyl, và carboxyclyl có từ 3 đến 5 cạnh;

R^2 được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, -CN, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})_2$, $-S(O)_2R^{2a}$, và $-S(O)_2N(R^{2a})_2$, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{20};

R^{2a} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến

6 cạnh, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh này trong từng trường hợp là tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều R^{20};

R^{20} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, halo, -CN, $-C(O)R^{20a}$, $-C(O)_2R^{20a}$, $-C(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$, $-OR^{20a}$, $-OC(O)R^{20a}$, $-OC(O)N(R^{20a})_2$, $-SR^{20a}$, $-S(O)R^{20a}$, $-S(O)_2R^{20a}$, $-S(O)N(R^{20a})_2$, và $-S(O)_2N(R^{20a})_2$;

R^{20a} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh;

R^3 được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, halo, -CN, $-C(O)R^{3a}$, $-C(O)_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3a}$, $-OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-S(O)N(R^{3a})_2$, và $-S(O)_2N(R^{3a})_2$, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{30};

R^{3a} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh này trong từng trường hợp tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều R^{30};

R^{30} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, halo, -CN, $-C(O)R^{30a}$, $-C(O)_2R^{30a}$, $-C(O)N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$, $-N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$, $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$, $-OR^{30a}$, $-OC(O)R^{30a}$, $-OC(O)N(R^{30a})_2$, $-SR^{30a}$, $-S(O)R^{30a}$, $-S(O)_2R^{30a}$, $-S(O)N(R^{30a})_2$, và $-S(O)_2N(R^{30a})_2$;

R^{30a} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh;

R^4 được chọn từ H và C_{1-6}alkyl, trong đó C_{1-6}alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

R^5 được chọn từ H và C_{1-6}alkyl trong đó C_{1-6}alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

R^6 được chọn từ H và C_{1-6}alkyl, trong đó C_{1-6}alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

hoặc **R^5** và **R^6**, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều **R^{50}**; và

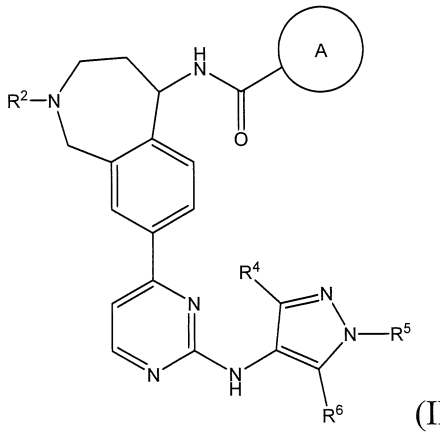
R^{50} là C_{1-6}alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó (i) **Q^1**, **Q^2** và **Q^3** mỗi nhóm độc lập là CH-R^3; (ii) **Q^2** là N(R^2) và **Q^1** và **Q^3** mỗi nhóm độc lập là CH-R^3; (iii) **Q^3** là N(R^2) và **Q^1** và **Q^2** mỗi nhóm độc lập là CH-R^3; hoặc (iv) **Q^1** là O và **Q^2** và **Q^3** mỗi nhóm độc lập là CH-R^3.

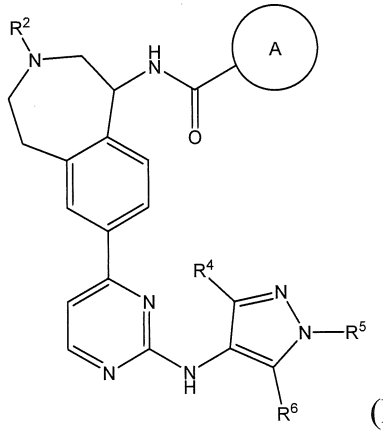
3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **W** là CH.

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **Y** là N.

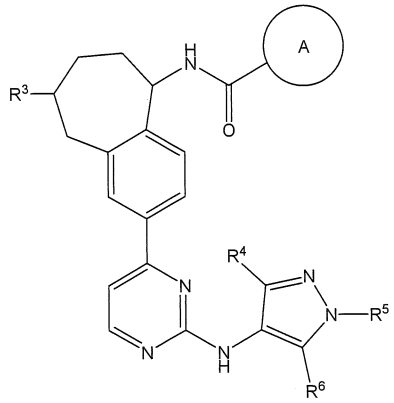
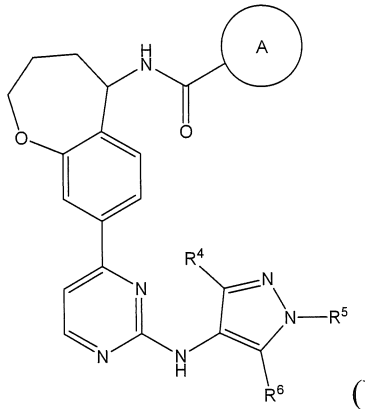
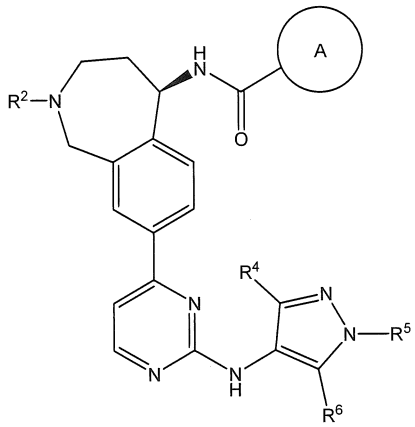
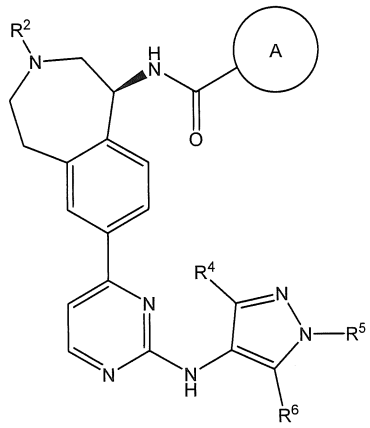
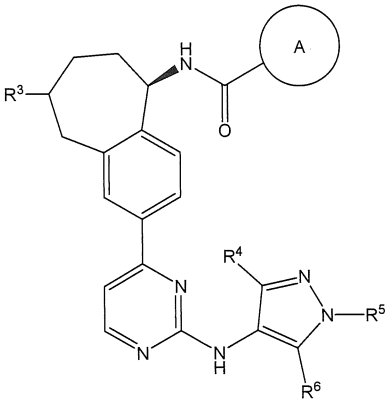
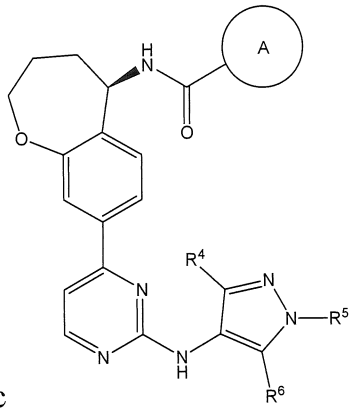
5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được biểu diễn bởi một trong các công thức sau đây:



(II);



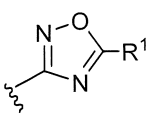
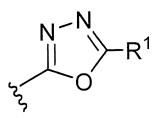
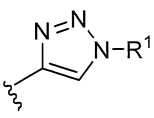
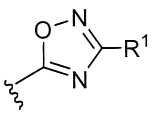
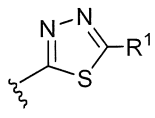
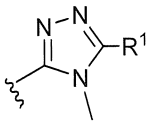
(III);


(IV);

(V);

(II');

(III');

(IV'); hoặc

(V');

hoặc muối dược dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 5, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **vòng A** được chọn từ 1,2,3-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-oxadizol, 1,2,3-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,2,3-triazol, và 1,2,4-triazol, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^1.

7. Hợp chất theo điểm 5, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **vòng A** được biểu diễn bởi một công thức trong số các công thức sau đây:


;

;

;

;

; hoặc

.

8. Hợp chất theo điểm 5, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 trong từng trường hợp độc lập là C_{1-6}alkyl hoặc C_{3-5}xycloalkyl; trong đó C_{1-6}alkyl và C_{3-5}xycloalkyl này tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^{10}; và

R^{10} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ halo, -CN và C_{1-6}alkyl.

9. Hợp chất theo điểm 5, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R^1** trong từng trường hợp độc lập được chọn từ $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CHF_2$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CH_3)_2CH_2F$, $-C(CH_3)_2CN$, 1-metylxyclopropyl, xyclobutyl, và 3,3-difloxyclobutyl.

10. Hợp chất theo điểm 5, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^2 được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{4-6}xycloalkyl, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$, và $-S(O)_2R^{2a}$, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{4-6}xycloalkyl, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa này tùy ý được thế bằng một đến ba R^{20};

R^{2a} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{4-6}alkyl, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa, trong đó C_{1-6}alkyl, carboxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa này trong từng trường hợp tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{20};

R^{20} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{4-6}xycloalkyl, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa, halo, -CN, $-N(R^{20a})_2$, và $-OR^{20a}$; và

R^{20a} trong từng trường hợp độc lập H hoặc C_{1-6}alkyl.

11. Hợp chất theo điểm 10, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^2 được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)_2R^{2a}$, và $-S(O)_2R^{2a}$, trong đó C_{1-6}alkyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, và tetrahydropyranyl này tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^{20};

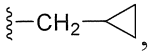
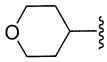
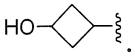
R^{2a} là C_{1-6}alkyl tùy ý được thế bằng một R^{20};

R^{20} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ C_{1-3}alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, halo, $-N(R^{20a})_2$, và $-OR^{20a}$; và

R^{20a} trong từng trường hợp độc lập H hoặc metyl.

12. Hợp chất theo điểm 10, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^2 được chọn từ -H, $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, -

$CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$,  ,  ,  ,  , và  .

13. Hợp chất theo điểm 5, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^3 được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, C_{4-6}xycloalkyl, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa, halo, $-OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, và $-SR^{3a}$, trong đó C_{1-6}alkyl, C_{4-6}xycloalkyl, và heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh bão hòa này tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^{30};

R^{3a} trong từng trường hợp độc lập là H hoặc C_{1-6}alkyl, trong đó C_{1-6}alkyl này trong từng trường hợp tùy ý và độc lập được thế bằng một R^{30}; và

R^{30} trong từng trường hợp độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl.

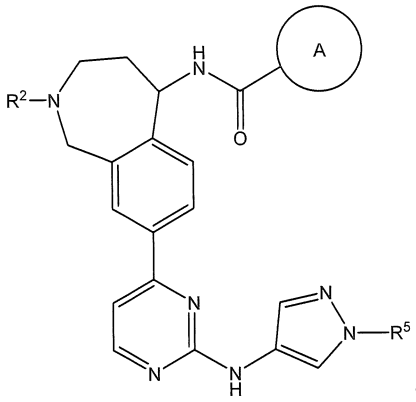
14. Hợp chất theo điểm 13, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R^3** được chọn từ H, halo, và $-OR^{3a}$; và **R^{3a}** độc lập H hoặc C_{1-3}alkyl.

15. Hợp chất theo điểm 13, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R^3** được chọn từ H, -F và –OH.

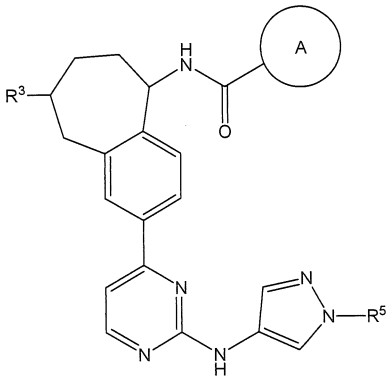
16. Hợp chất theo điểm 5, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R^4** là H hoặc C_{1-3}alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm flo; **R^5** là H hoặc C_{1-3}alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba flo; và **R^6** là H hoặc C_{1-3}alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba flo.

17. Hợp chất theo điểm 5, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R^5** và **R^6** cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành dị vòng bão hòa có từ 5 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng một **R^{50}**; và **R^{50}** là C_{1-3}alkyl.

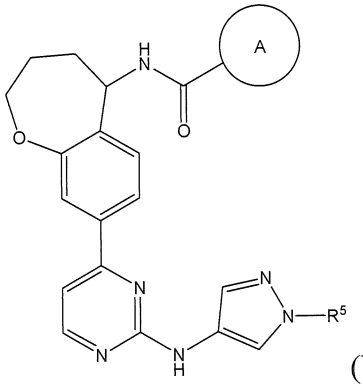
18. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức sau đây:



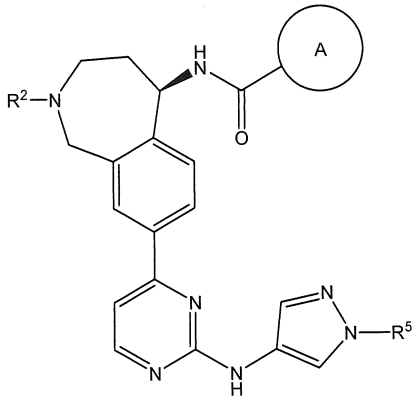
(IIA);



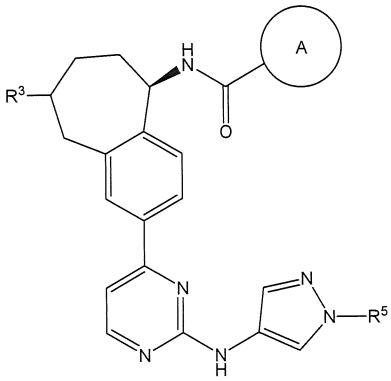
(IVA);



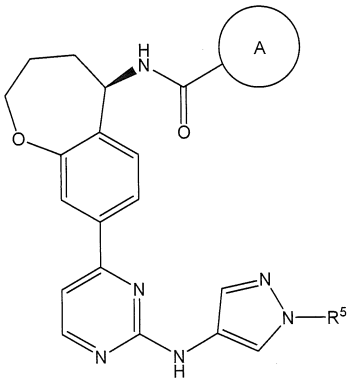
(VA);



(IIA');



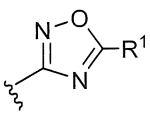
(IVA'); hoặc

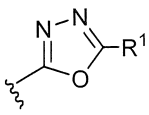


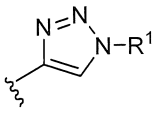
(VA');

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

vòng A được biểu diễn bởi một trong các công thức sau đây:



; 

; hoặc 

;

R^1 là C_{1-6}alkyl;

R^2 là C_{1-6}alkyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, hoặc tetrahydropyranyl, trong đó C_{1-6}alkyl này tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm R^{20};

R^{20} trong mỗi trường hợp độc lập là halo hoặc $-OR^{20a}$;

R^{20a} là H hoặc C_{1-3}alkyl;

R^3 là H; và

R^5 là H hoặc C_{1-3}alkyl.

19. Hợp chất theo điểm 18, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R^1** là tert-butyl.

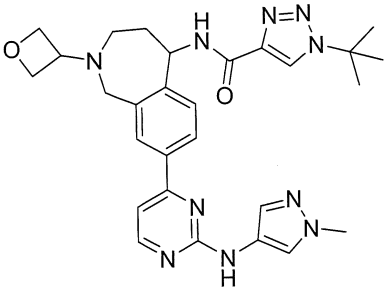
20. Hợp chất theo điểm 19, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R^2** là  ,  , $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, hoặc $-CH_2C(CH_3)OH$.

21. Hợp chất theo điểm 19, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R^3** là H.

22. Hợp chất theo điểm 18, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó **R^5** là metyl hoặc isopropyl.

23. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng.

24. Hợp chất được biểu diễn bởi công thức sau đây:

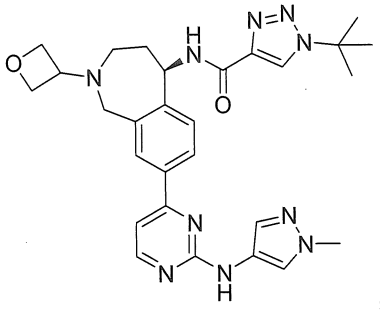


,

hoặc muối dược dụng của nó.

25. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 24, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng.

26. Hợp chất theo điểm 24, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được biểu diễn bởi công thức sau đây:



,

hoặc muối dược dụng của nó.

27. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 26, hoặc muối dược dụng của nó, và tá dược dược dụng.

28. Dạng tinh thể A của hợp chất (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit theo điểm 26, đặc trưng bởi ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X (PXRD) ở góc 2θ được chọn từ 5,7°, 7,9°, 9,7°, 18,2°, 19,0° và 22,4°.

29. Dược phẩm chứa dạng tinh thể A theo điểm 28 và tá dược dược dụng.

30. Dạng tinh thể G của hợp chất (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit theo điểm 26, đặc trưng bởi ít nhất ba đỉnh PXRD ở góc 2θ được chọn từ 3,6°, 8,9°, 10,9°, 12,6°, 20,2° và 21,8°.

31. Dược phẩm chứa dạng tinh thể G theo điểm 30 và tá dược dược dụng.

1/6

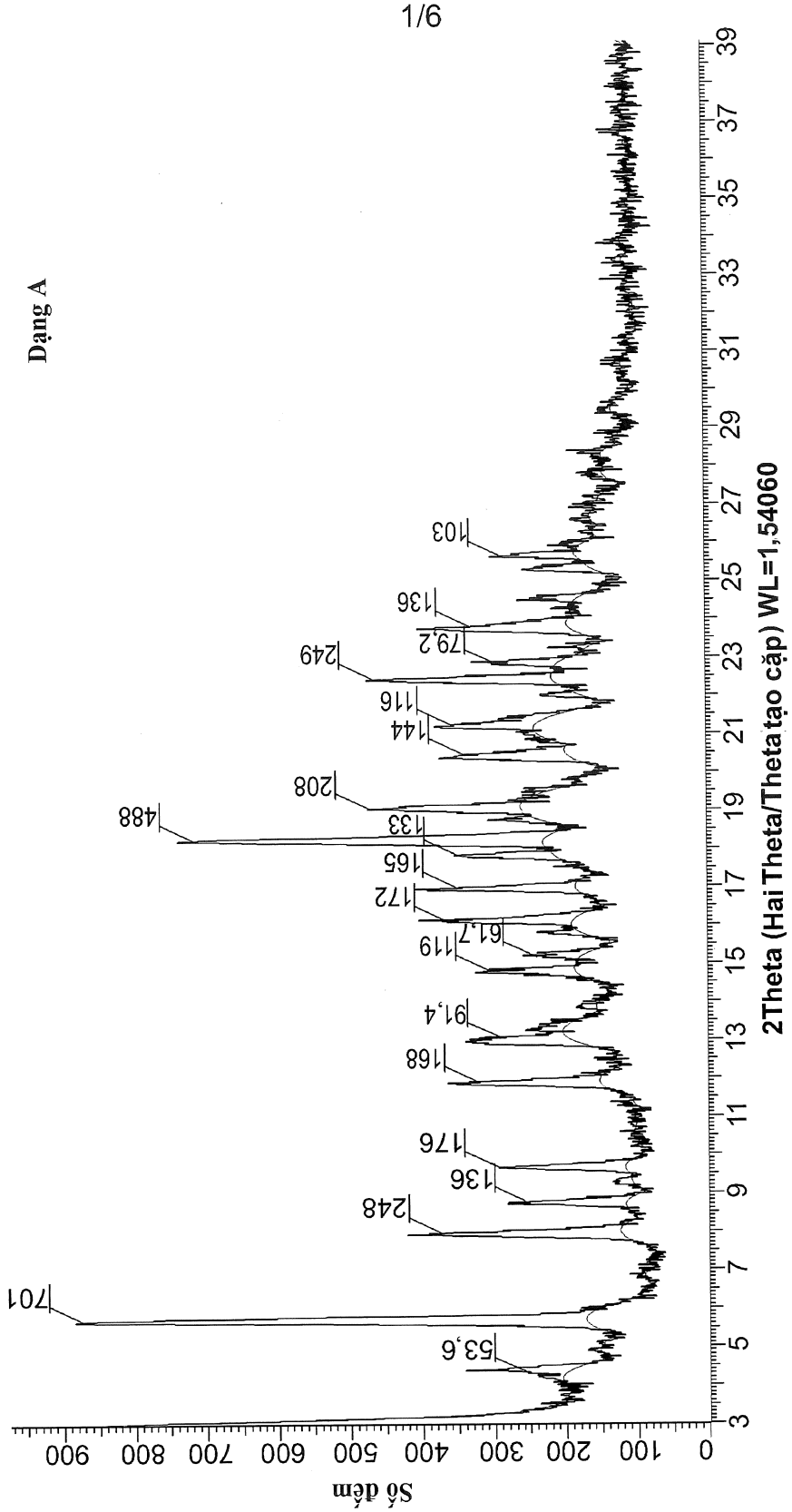

Dạng A
Số đếm
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
2Theta (Hai Theta/Theta tạo cặp) WL=1,54060
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37
39
53,6
701
248
136
176
168
91,4
61,7
119
172
165
133
488
208
144
116
249
79,2
136
103

FIG. 1

2/6

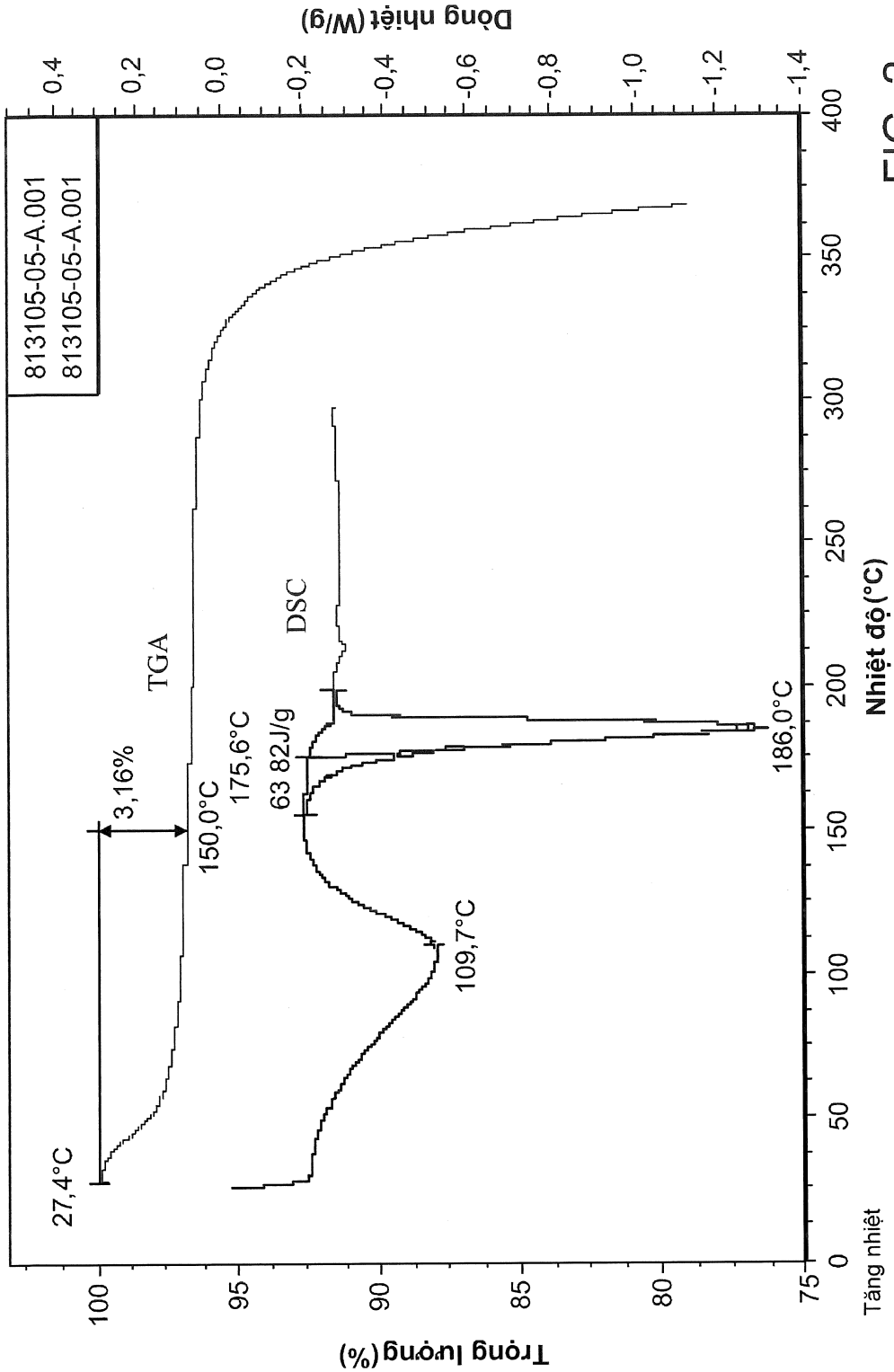

813105-05-A.001
813105-05-A.001
TGA
DSC
27,4°C
3,16%
150,0°C
175,6°C
63 82J/g
109,7°C
186,0°C
Trọng lượng (%)
Dòng nhiệt (W/g)
Nhiệt độ (°C)
Tăng nhiệt
100
95
90
85
80
75
0,4
0,2
0,0
-0,2
-0,4
-0,6
-0,8
-1,0
-1,2
-1,4
0
50
100
150
200
250
300
350
400

FIG. 2

3/6

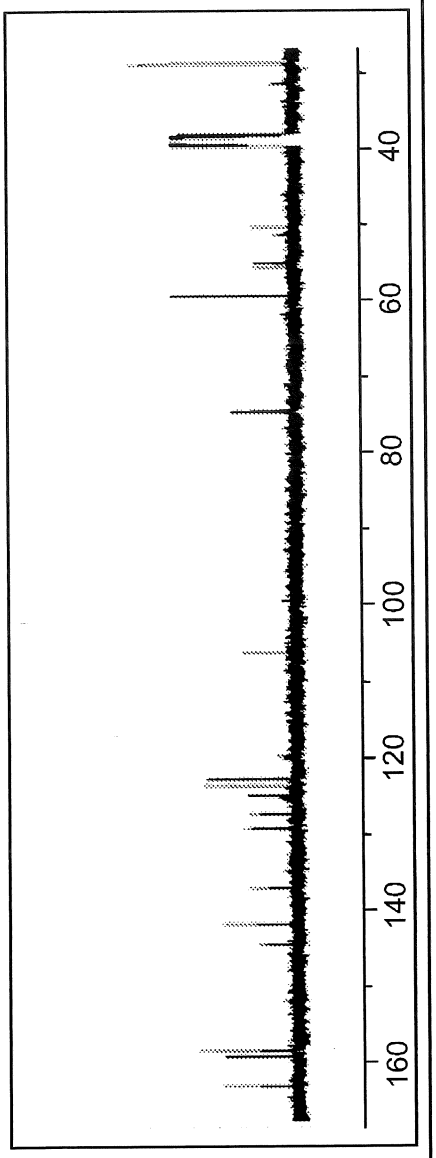


FIG. 3A

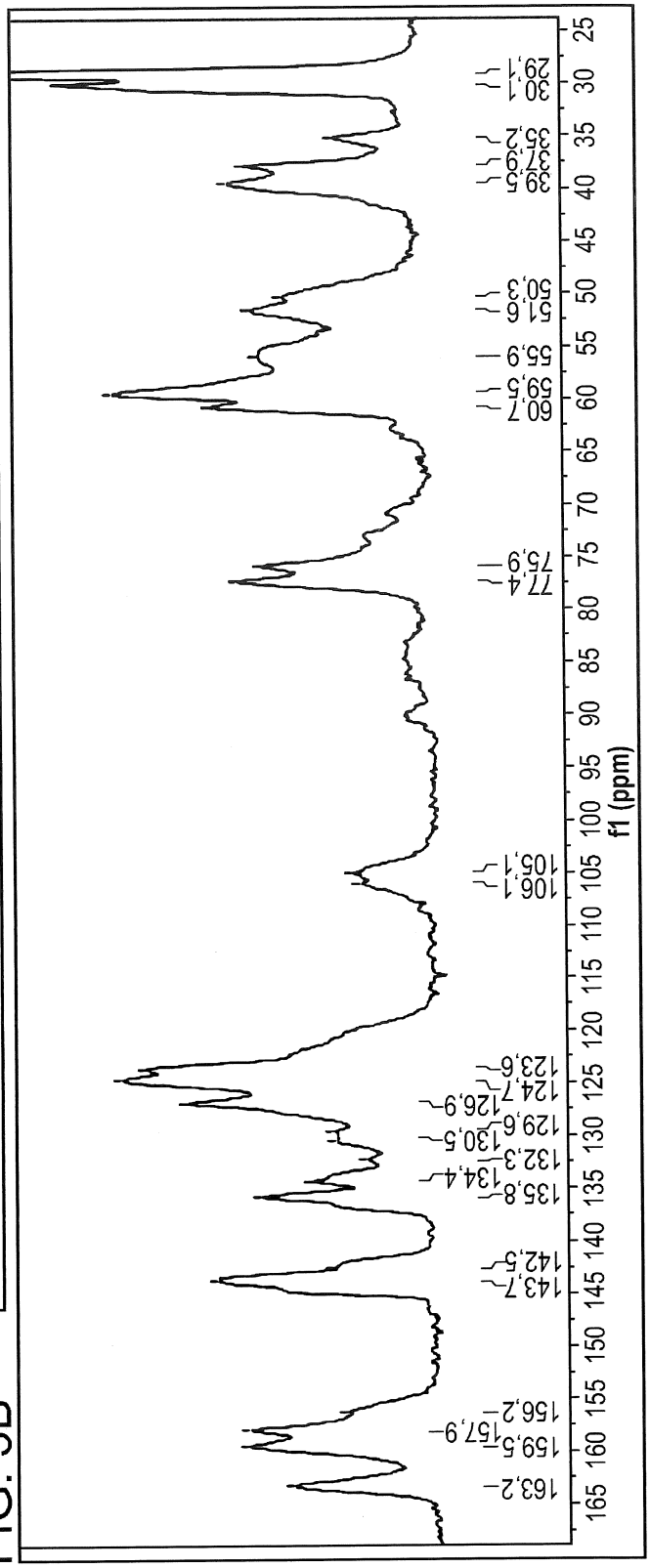


FIG. 3B

4/6

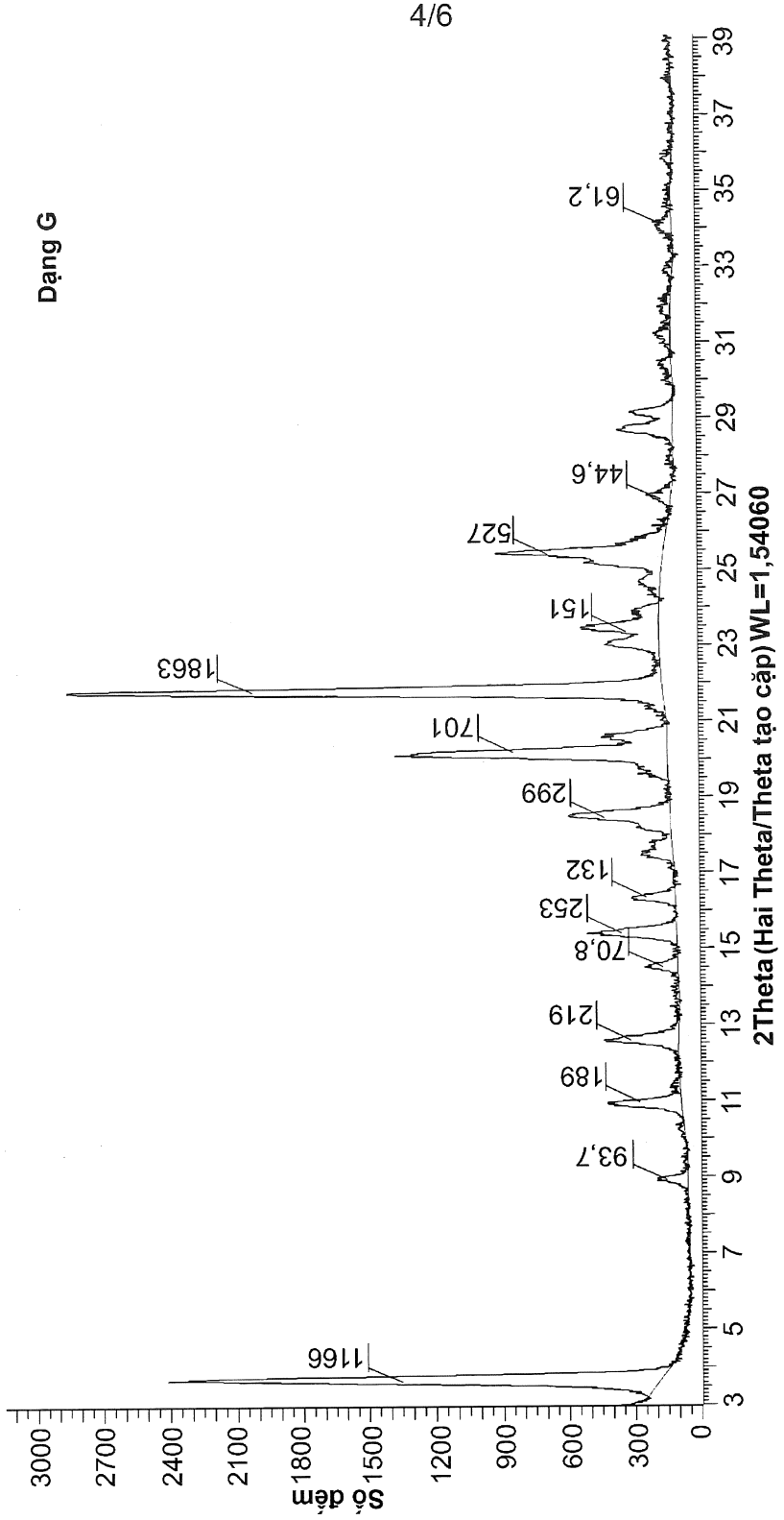

Dạng G
Số đếm
3000
2700
2400
2100
1800
1500
1200
900
600
300
0
2Theta (Hai Theta/Theta tạo cặp) WL=1,54060
3
5
7
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
33
35
37
39
1166
93,7
189
219
70,8
253
132
299
701
1863
151
527
44,6
61,2

FIG. 4

5/6

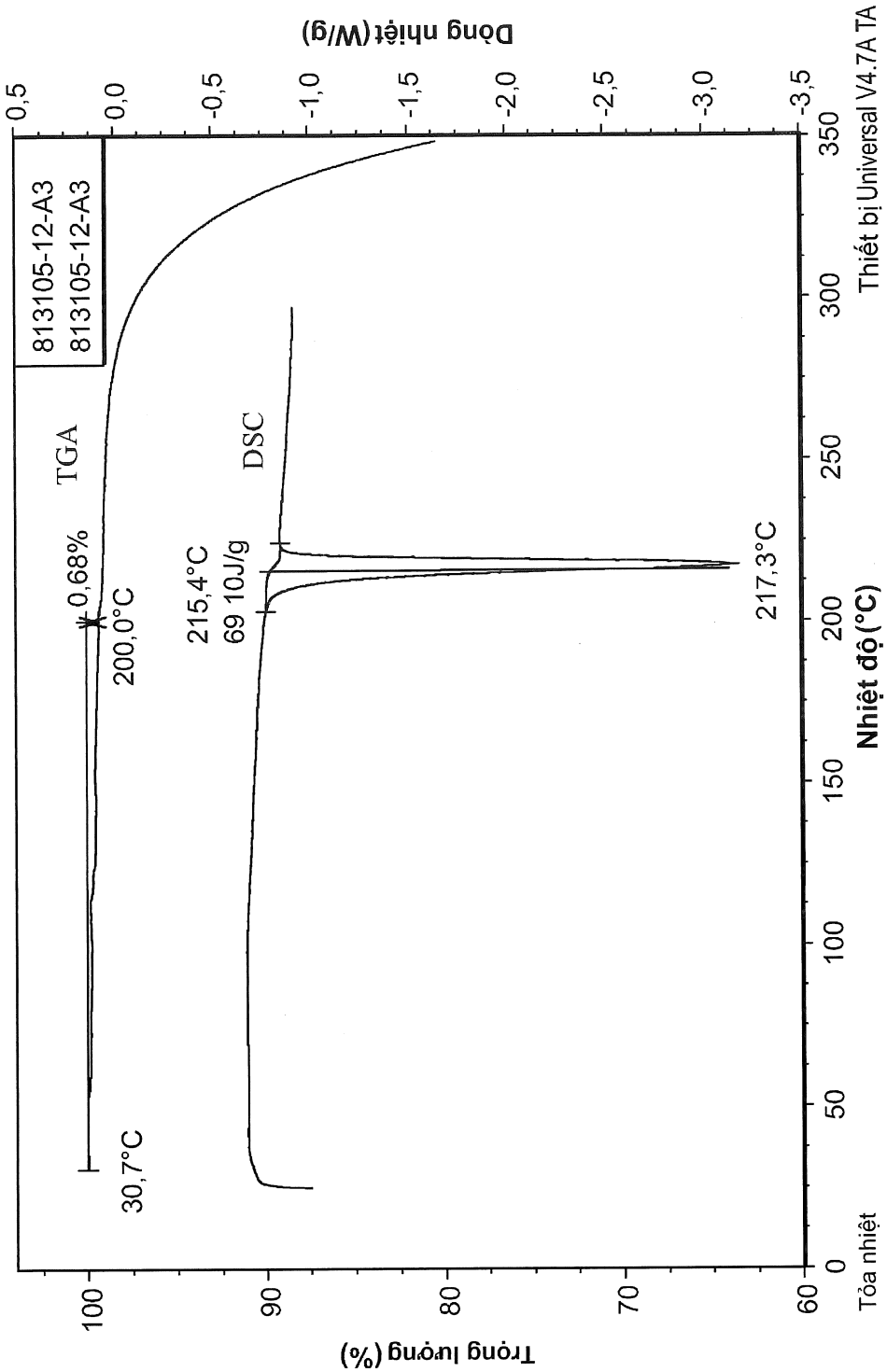

813105-12-A3
813105-12-A3
TGA
DSC
0,68%
200,0°C
30,7°C
215,4°C
69 10J/g
217,3°C
Trọng lượng (%)
Dòng nhiệt (W/g)
Nhiệt độ (°C)
Tỏa nhiệt
Thiết bị Universal V4.7A TA
100
90
80
70
60
0,5
0,0
-0,5
-1,0
-1,5
-2,0
-2,5
-3,0
-3,5
0
50
100
150
200
250
300
350

FIG. 5

6/6

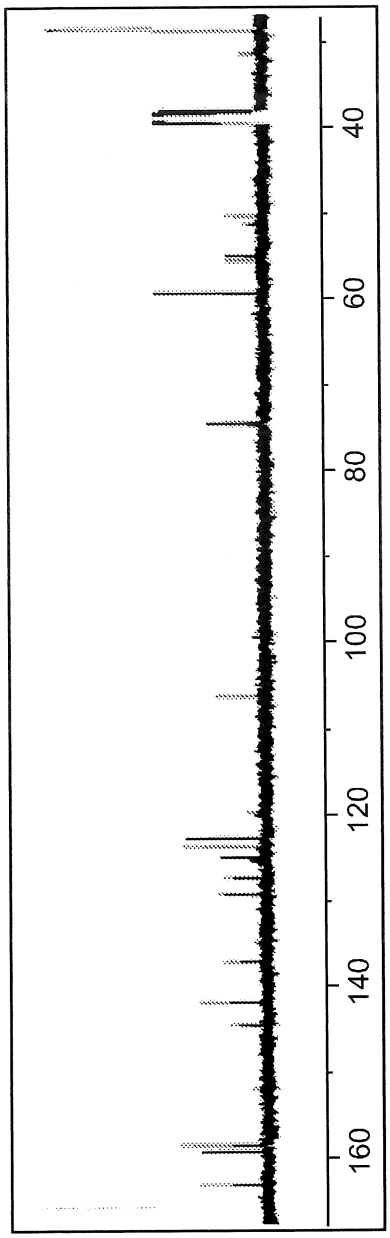


FIG. 6A

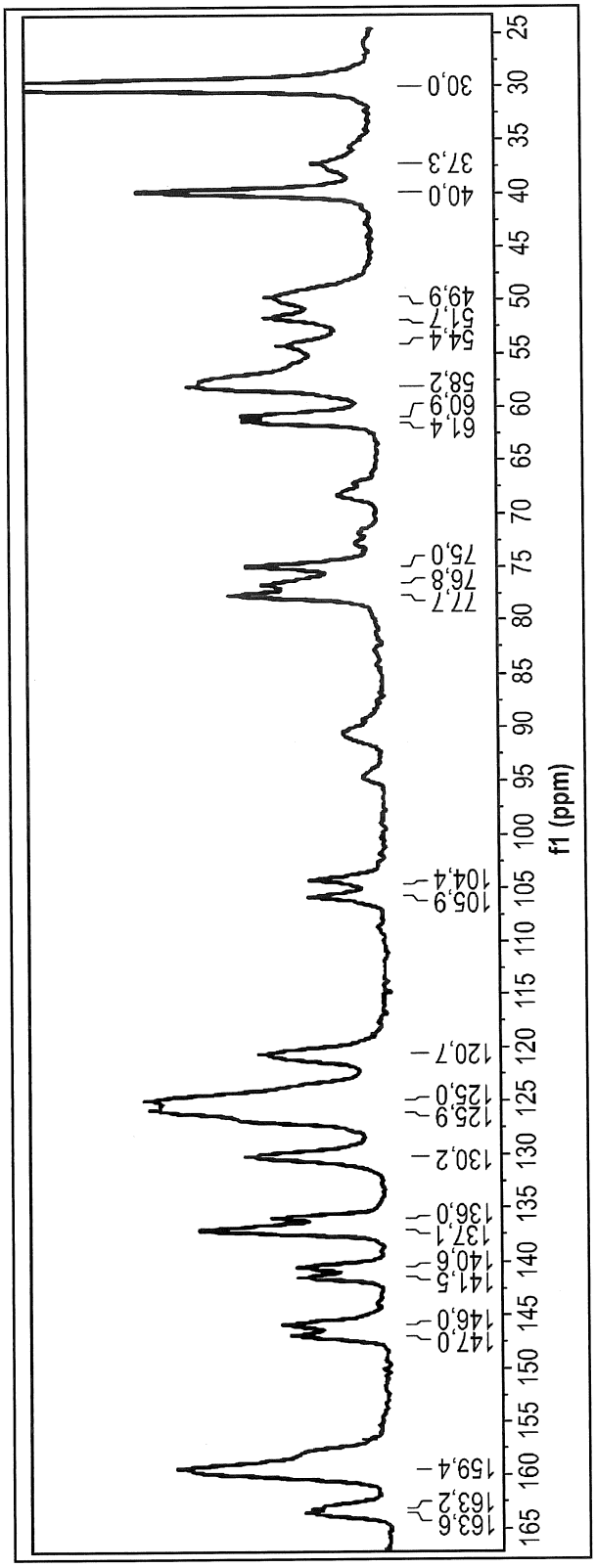


FIG. 6B