الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

المملكة العربية السعودية
Kingdom of Saudi Arabia

براءة اختراع

إن الرئيس التنفيذي للهيئة السعودية للملكية الفكرية و بموجب أحكام نظام براءات الإختراع و التصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة و الأصناف النباتية و النماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/27 وتاريخ 1425/05/29هـ و المعدل بقرار مجلس الوزراء رقم 536 و تاريخ 1439/10/19هـ ، و لائحته التنفيذية.
يقرر منح :

بيوجن ام ايه انك
Biogen MA Inc

براءة اختراع رقم : SA 12658

بتاريخ : 1444/08/20 هـ
الموافق : 2023/03/12 م

عن الإختراع المسمى :

نظائر بنزو أزيبين كعوامل مثبّطة لتيروسين كيناز لبروتون

Benzoazepine Analogs as Inhibiting Agents for Bruton's Tyrosine Kinase

وفق ما هو موضح في وصف الاختراع المرفق، ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق النظامية في المملكة العربية السعودية خلال فترة سريان الحماية.

الرئيس التنفيذي

د. عبدالعزيز بن محمد السويلم

الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

[19] **الهيئة السعودية للملكية الفكرية**
[11] **رقم البراءة:** SA 12658 B1

[12] **براءة اختراع**

[45] **تاريخ المنح:** 1444/08/20 هـ
الموافق: 2023/03/12 م

[21] رقم الطلب: 519410292
[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: 1441/02/11 هـ
الموافق: 2019/10/10 م
[30] بيانات الأسبقية:
62/485,745 US 2017/04/14 م
[72] اسم المخترع: بريان تي. هوبكينز ، بن ما ، روبن برينس ، إيزاك ماركس ، جوزيف بي. ليسيكاتوس ، فينجمي زهينج ، ماثيو بيترسون ، دانيل بي. باتينسي
[73] مالك البراءة: بيوجن ام ايه انك
عنوانه: 225 بيني ستريت, كامبريدج , ماساتشوست 02142 ، امريكا
جنسيته: امريكية
[74] الوكيل: مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار

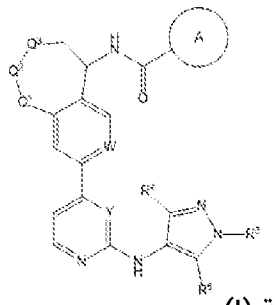
[86] رقم الطلب الدولي: PCT/US2018/027415
تاريخ إيداع الطلب الدولي: 2018/04/13 م
[87] رقم النشر الدولي: WO/2018/191577
تاريخ النشر الدولي: 2018/10/18 م
[51] التصنيف الدولي(IPC[8]):
A61P 025/002, A61K 031/044
C07D 413/014
[56] المراجع:
US 2016311802, US 2016096834

الفاحص: هند مصلح المطيري

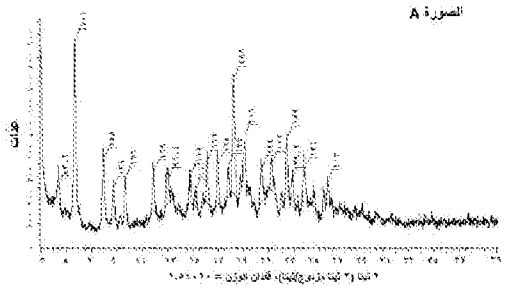
[54] اسم الاختراع: نظائر بنزو أزيبين كعوامل مثبِّطة لتيروسين كيناز لبروتون

Benzoazepine Analogs as Inhibiting Agents for Bruton's Tyrosine Kinase

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بتوفير مركبات لها الصيغة (I)، أو أملاح منها مقبولة صيدليًا، وبطرق لإنتاجها وبمركبات لها الصيغة (I) لاستخدامها في علاج مرض مستجيب لتثبيط تيروسين بروتون . inhibit Bruton's tyrosine



الصيغة (I)



الشكل (1)

عدد عناصر الحماية (43)، عدد الأشكال (6)

نظائر بنزو أزيبين كعوامل مثبِّطة لتيروسين كيناز لبروتون

Benzoazepine Analogs as Inhibiting Agents for Bruton's Tyrosine Kinase

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

تم توفير عوامل معينة تثبط تيروسين كيناز لبروتون (Btk) Bruton's tyrosine kinase ، وطرق لتصنيع واستخدام هذه العوامل.

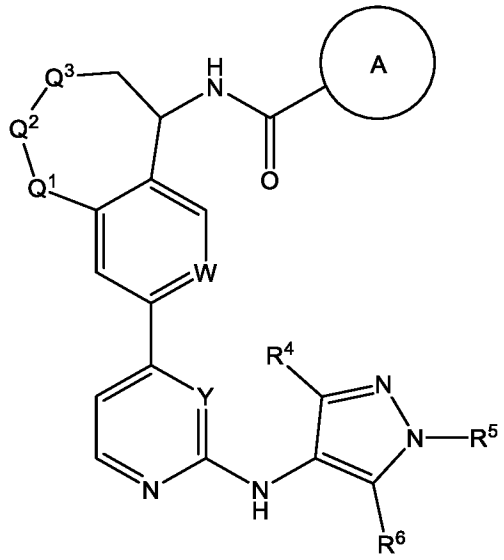
تمثل إنزيمات بروتين الكيناز Protein kinases عائلةً كبيرة متعددة الجينات تتألف من أكثر من 500 بروتينًا تؤدي دورًا مهمًا في تطور وعلاج عدد من أمراض الإنسان في علم الأورام oncology ، والأعصاب neurology والمناعة immunology. تعد إنزيمات Tec كيناز من إنزيمات التيروسين غير المستقبلة non-receptor tyrosine kinases والتي تتألف من خمسة أعضاء (Tec (تيروسين كيناز يتم التعبير عنه في كارسينوما خلايا كبدية hepatocellular carcinoma)، Btk (تيروسين كيناز لبروتون)، Itk (إنترلوكين-2 (IL-2)-كيناز خلايا تائية قابلة للحث interleukin-2 (IL-2)-inducible T-cell kinase ؛ يُطلق عليها Emt أو Tsk)، Rlk (كيناز خلايا لمفاوية راقدة؛ يُطلق عليها Txk) وBmx (جين تيروسين كيناز نخاعي-عظمي على كروموسوم X bone -marrow tyrosine kinase gene on chromosome X ؛ يُطلق عليها Etk)) ويتم التعبير عنه على نحو أولي في خلايا مكوِّنة للدم، رغم اكتشاف تعبير Bmx وTec في خلايا بطانية وكبدية. يتم التعبير عن إنزيمات Tec كيناز (Itk، Rlk وTec) في خلية تائية ويتم تنشيطها جميعًا بعد مستقبل الخلية التائية (TCR) T-cell receptor. ويُعرف Btk بأنه وسيط بعدي لإشارات مستقبل الخلية البائية (BCR) B cell receptor المرتبطة بتنظيم خلية بائية، وتكاثرها، وتمايزها. على نحو أكثر تحديدًا، يحتوي تيروسين كيناز لبروتون Bruton's tyrosine kinase (Btk) على مجال رقم هيدروجيني يربط فُسْفاتِيدِيل إينُوزِيتُول (3، 4، 5)-تريس فوسفات (PIP3) -(3,4,5) phosphatidylinositol trisphosphate. يؤدي ربط PIP3 إلى حث Btk إلى فوسفوريلات فوسفوليباز C (PLCy) phosphorylate phospholipase C، يعمل على تميؤ PIP2 لإنتاج مرسلين ثانويين، وهما

إينوسيتول تراي فوسفات (IP3) inositol triphosphate وداي أسيل جليسيرول (DAG) diacylglycerol، ينشطان بروتين كيناز PKC activate protein kinase، ثم حث إشارات خلية بائية إضافية. تؤدي الطفرات التي تعيق نشاط Btk الإنزيمي إلى الإصابة بمتلازمة XLA (فَقْدُ جامَّاجْلُوبولينِ الدَّم agammaglobulinemia المرتبط بـ X)، أي نقص مناعي أولي. في ضوء الأدوار الخطيرة التي تلعبها إنزيمات Tec كيناز في إشارات كل من الخلية البائية والخلية التائية، فإن إنزيمات Tec كيناز تعد محور اهتمام اضطرابات ذاتية المناعة.

لاحقًا، هناك حاجة كبيرة في المجال إلى مثبطات فعالة لـ تيروسين كيناز لبروتون (Btk) Bruton's tyrosine kinase .

الوصف العام للاختراع

يتمثل تجسيد أول للاختراع في مركب له الصيغة (I):



الصيغة (I)

أو ملح مقبول صيدليًا، حيث:

تكون الحلقة A عبارةً عن أريل غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heteroaryl بها 5 ذرات تحتوي على 3 ذرات غير متجانسة يتم اختيارها على حدة من N، O وS، حيث يحدث

استبدال للأريل المذكورة غير المتجانسة أحادية الحلقة والتي بها 5 ذرات اختياريًا بواحدة أو أكثر من R1؛

يتم اختيار كل من Q1، Q2، وQ3، على حدة، من O، N(R2)، وCH-R3، حيث تكون اثنتان على الأقل من Q1، وQ2، وQ3 عبارةً عن C-R3؛

يتم اختيار W من CH وN؛

يتم اختيار Y من CH وN؛

يتم اختيار R1 في كل مرة ظهور لها على حدة من C1-6 ألكيل alkyl و3 إلى كربو سيكليل carbocyclyl بها 5 ذرات، حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl والكربو سيكليل carbocyclyl المذكورة والتي بها ما يتراوح من 3 إلى 5 ذرات استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من R10؛

يتم اختيار R10 في كل مرة ظهور لها على حدة من هالو halo، CN-، C1-6 ألكيل alkyl ، و3- إلى كربو سيكليل carbocyclyl بها 5 ذرات؛

يتم اختيار R2 من H، C1-6 ألكيل alkyl ، C2-6 ألكنيل alkenyl، C2-6 ألكينيل alkynyl، كربو سيكليل أحادية الحلقة monocyclic carbocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، سيكليل غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، CN-، C(O)R2a-، C(O)2R2a-، C(O)N(R2a)2-، S(O)2R2a-، و-S(O)2N(R2a)2، حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl ، C2-6 ألكنيل alkenyl، C2-6 ألكينيل alkynyl، الكربو سيكليل carbocyclylالمذكورة أحادية الحلقة والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، والسيكليل غير المتجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclyl والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من R20؛

يتم اختيار R2a في كل مرة ظهور لها على حدة من H، C1-6 ألكيل alkyl ، C2-6 ألكنيل alkenyl، C2-6 ألكينيل alkynyl، كربو سيكليل أحادية الحلقة monocyclic carbocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، وسيكليل غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclylبها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl ، C2-6

ألكنيل alkenyl، C2-6 ألكينيل alkynyl، الكربو سيكليل carbocyclylالمذكورة أحادية الحلقة والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، والسيكليل غير المتجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclyl والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات في كل مرة ظهور لها استبدال اختياري وعلى حدة بواحدة أو أكثر من R20؛

يتم اختيار R20 في كل مرة ظهور لها على حدة من C1-6 ألكيل alkyl ، C2-6 ألكنيل alkenyl، C2-6 ألكينيل alkynyl، كربو سيكليل أحادية الحلقة monocyclic carbocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، سيكليل غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclylبها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، هالو halo، -CN، -C(O)R20a، -C(O)2R20a، -C(O)N(R20a)2، -N(R20a)2، -N(R20a)C(O)R20a، -N(R20a)C(O)2R20a، -N(R20a)C(O)N(R20a)2، -N(R20a)S(O)2R20a، -OR20a، -OC(O)R20a، -OC(O)N(R20a)2، -SR20a، -S(O)R20a، -S(O)2R20a، -S(O)N(R20a)2، و-S(O)2N(R20a)2؛

يتم اختيار R20a في كل مرة ظهور لها على حدة من H، C1-6 ألكيل alkyl ، C2-6 ألكنيل alkenyl، C2-6 ألكينيل alkynyl، كربو سيكليل أحادية الحلقة monocyclic carbocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، وسيكليل غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclylبها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات؛

يتم اختيار R3 من H، C1-6 ألكيل alkyl ، C2-6 ألكنيل alkenyl، C2-6 ألكينيل alkynyl، كربو سيكليل أحادية الحلقة monocyclic carbocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، سيكليل غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclylبها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، هالو halo، -CN، -C(O)R3a، -C(O)2R3a، -C(O)N(R3a)2، -N(R3a)2، -N(R3a)C(O)R3a، -N(R3a)C(O)2R3a، -N(R3a)C(O)N(R3a)2، -N(R3a)S(O)2R3a، -OR3a، -OC(O)R3a، -OC(O)N(R3a)2، -SR3a، -S(O)R3a، -S(O)2R3a، -S(O)N(R3a)2، و-S(O)2N(R3a)2، حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl ، C2-6 ألكنيل alkenyl، C2-6 ألكينيل alkynyl، الكربو سيكليل carbocyclylالمذكورة أحادية الحلقة والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، والسيكليل غير

المتجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclyl والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من R30؛

يتم اختيار R3a في كل مرة ظهور لها على حدة من H، C1-6 ألكيل alkyl ، C2-6 ألكنيل alkenyl، C2-6 ألكينيل alkynyl، كربو سيكليل أحادية الحلقة monocyclic carbocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، وسيكليل غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl ، C2-6 ألكنيل alkenyl، C2-6 ألكينيل alkynyl، الكربو سيكليل carbocyclyl المذكورة أحادية الحلقة والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، والسيكليل غير المتجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclyl والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات في كل مرة ظهور لها استبدال اختياري وعلى حدة بواحدة أو أكثر من R30؛

يتم اختيار R30 في كل مرة ظهور لها على حدة من C1-6 ألكيل alkyl ، C2-6 ألكنيل alkenyl، C2-6 ألكينيل alkynyl، كربو سيكليل أحادية الحلقة monocyclic carbocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، سيكليل غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، هالو halo، -CN، -C(O)R30a، -C(O)2R30a، -C(O)N(R30a)2، -N(R30a)2، -N(R30a)C(O)R30a، -N(R30a)C(O)2R30a، -N(R30a)C(O)N(R30a)2، -N(R30a)S(O)2R30a، -OR30a، -OC(O)R30a، -OC(O)N(R30a)2، -SR30a، -S(O)R30a، -S(O)2R30a، -S(O)N(R30a)2، و-S(O)2N(R30a)2؛

يتم اختيار R30a في كل مرة ظهور لها على حدة من H، C1-6 ألكيل alkyl ، C2-6 ألكنيل alkenyl، C2-6 ألكينيل alkynyl، كربو سيكليل أحادية الحلقة monocyclic carbocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، وسيكليل غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات؛

يتم اختيارها R4 من H وC1-6 ألكيل alkyl ، حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl المذكورة استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من هالو halo؛

يتم اختيارها R5 من H و C1-6 ألكيل alkyl حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl المذكورة استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من هالو halo؛

يتم اختيارها R6 من H و C1-6 ألكيل alkyl ، حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl المذكورة استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من هالو halo؛

أو تشكِّل R5 وR6، مع الذرات المرتبطة بهما، حلقةً تحتوي على ذرة أو ذرتين غير متجانستين يتم اختيارهما من O، N، وS، حيث يحدث للحلقة استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من R50؛ و

تكون R50 عبارةً عن C1-6 ألكيل alkyl .

كما يوفر الاختراع الحالي تركيبة صيدلية تشتمل على مركب واحد على الأقل ورد وصفه في هذه الوثيقة، أو ملح منه مقبول صيدليًا، وسواغ واحد على الأقل مقبول صيدليًا.

في أحد التجسيدات، يتمثل الاختراع في طريقة لعلاج اضطراب مستجيب لتثبيط تيروسين كيناز لبروتون Bruton's tyrosine kinase (Btk) في خاضع تشتمل على إعطاء الخاضع المذكور كمية فعالة من مركب واحد على الأقل ورد وصفه في هذه الوثيقة، أو ملح منه مقبول صيدليًا.

كما ينطوي الاختراع الحالي على استخدام مركب واحد على الأقل ورد وصفه في هذه الوثيقة، أو ملح منه مقبول صيدليًا، لتصنيع دواء لعلاج اضطراب مستجيب لتثبيط تيروسين كيناز لبروتون Bruton's tyrosine kinase (Btk) . تم أيضًا توفير مركب ورد وصفه في هذه الوثيقة، أو ملح منه مقبول صيدليًا لاستخدامه في علاج اضطراب مستجيب لتثبيط Btk.

سوف تتضح ميزات أو مميزة أخرى في ضوء الوصف التفصيلي التالي للعديد من التجسيدات، وأيضًا في ضوء عناصر الحماية الملحقة.

شرح مختصر للرسومات

الشكل 1 يصف نمط حيود أشعة سينية في المسحوق powder X-ray diffraction (PXRD) للصورة البلورية A لـ (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-

(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1- كربوكساميد-4- تريازول-3، 2، 1-1H-يل)-5-
methyl-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-triazole-4-carboxamide

الشكل 2 يصف منحنيات قِياس الكالورِيّ التَّفَرُّسِيّ التَّفْرِيقِيّ (DSC) differential scanning calorimetry وتحليل الجاذبية القياسي الحراري thermal gravimetric analysis (TGA) للصورة البلورية A لـ (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-
(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1- كربوكساميد-4- تريازول-3، 2، 1-1H-يل)-5-
methyl-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-triazole-4-carboxamide

الشكل 3أ يوضح طيف 13C NMR للمحلول للصورة البلورية A لـ (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1-1H، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد
(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide. الشكل 3ب يوضح طيف 13NMR للحالة الصلبة للصورة البلورية A.

الشكل 4 يصف نمط حيود أشعة سينية في المسحوق powder X-ray diffraction (PXRD) للصورة البلورية G لـ (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-
(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1- كربوكساميد-4- تريازول-3، 2، 1-1H-يل)-5-
methyl-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-triazole-4-carboxamide

الشكل 5 يصف قِياس الكالورِيّ التَّفَرُّسِيّ التَّفْرِيقِيّ differential scanning calorimetry (DSC) وتحليل الجاذبية القياسي الحراري thermal gravimetric analysis (TGA) منحنيات للصورة البلورية G لـ (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -8)-N-(tert-butyl)-1-(R)-2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide.

الشكل 6أ يوضح طيف 13C NMR للمحلول للصورة البلورية G لـ (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide . الشكل 6ب يوضح طيف 13NMR للحالة الصلبة للصورة البلورية G.

<u>الوصف التفصيلي:</u>

قد يكون للمركبات أو أملاح منها مقبولة صيدليًا حسبما ورد وصفه في هذه الوثيقة، نشاط مثل معدلات تيروسين كيناز لبروتون Bruton's tyrosine kinase (Btk) . على نحو محدد، قد تكون مركبات أو أملاح منها مقبولة صيدليًا حسبما ورد وصفه في هذه الوثيقة، قد عبارةً عن مثبطات Btk.

في تجسيدٍ ثانٍ للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون كل Q1، وQ2 وQ3 على حدة عبارةً عن CH-R3 وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول.

في تجسيد ثالث للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون Q2 عبارةً عن N(R2)، تكون كل من Q1 وQ3 على حدة عبارةً عن CH–R3، وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول.

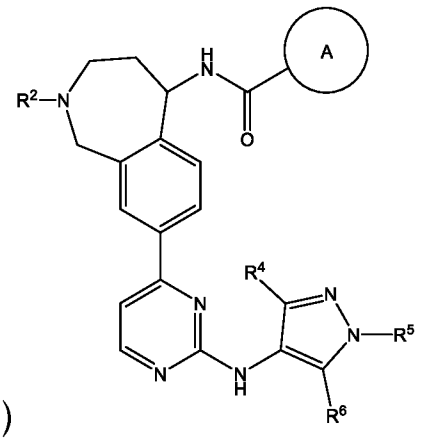
في تجسيد رابع للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون Q3 عبارةً عن N(R2)، تكون كل من Q1 وQ2 على حدة عبارةً عن CH–R3، وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول.

في تجسيدٍ خامس للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون كل من Q1 عبارةً عن O، وتكون Q2 وQ3 على حدة عبارةً عن CH–R3؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول.

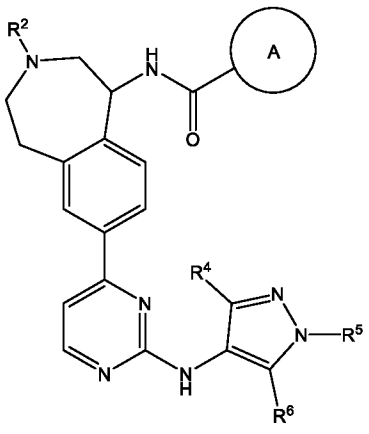
في تجسيد سادس للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدليًا، تكون W عبارةً عن CH؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس.

في تجسيدٍ سابع للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون Y عبارةً عن N؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس.

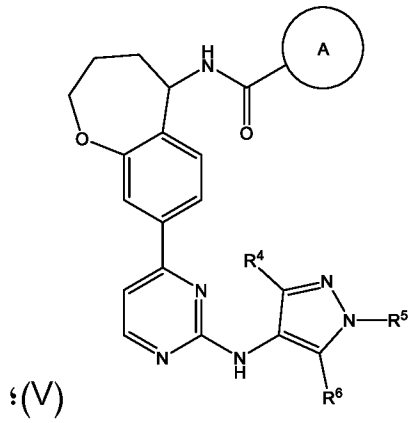
في تجسيدٍ ثامن للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب للاختراع الحالي من خلال أي من الصيغ التالية:

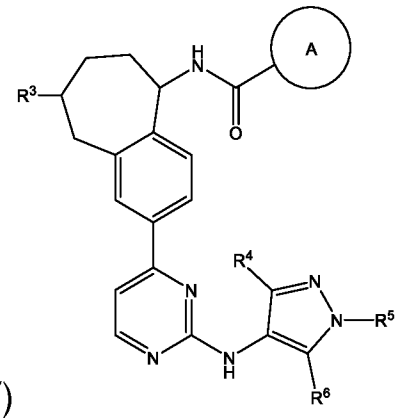


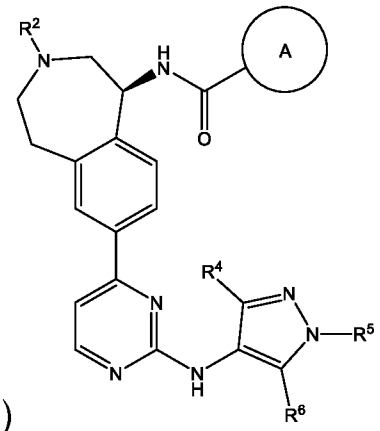
(II)؛

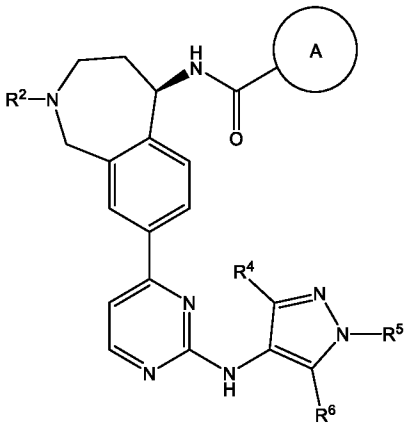


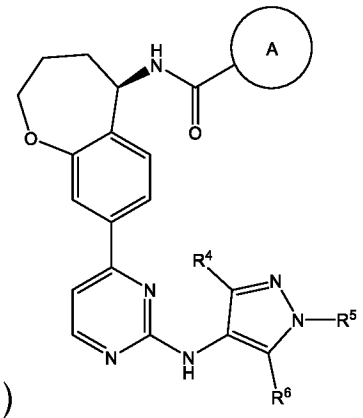
(III)؛

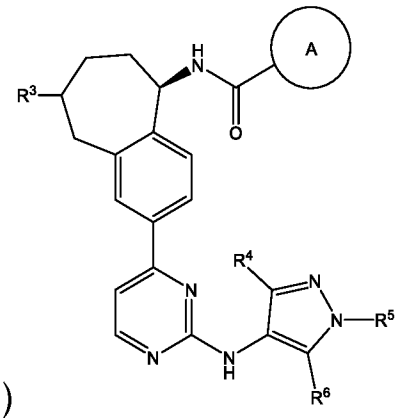

(V)؛


(IV)؛


(III')؛


(II')؛


(V')؛

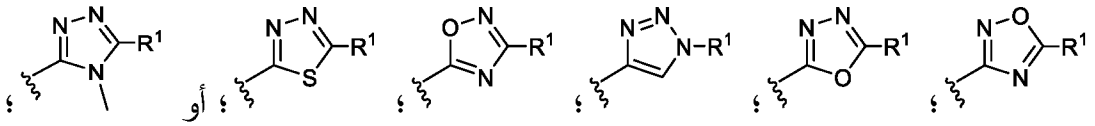

(IV')؛ أو

أو ملح منه مقبول صيدليًا؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات في التجسيد الأول.

في التجسيد التاسع للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث يتم اختيار الحلقة A من 1، 2، 3-أوكساديازول oxadiazole-1,2,3، 1، 3، 4-أوكساديازول oxadiazole-1,3,4، 1، 2، 4-أوكساديزول oxadizole-1,2,4، 1، 2، 3-ثياديازول 1,2,3-thiadiazole ، 1، 3، 4-ثياديازول 1,3,4-thiadiazole ، 1، 2، 4-ثياديازول 1,2,4-thiadiazole ، 1، 2،

3-تريازول 1,2,3-triazole ، و1، 2، 4-تريازول 1,2,4-triazole ، يحدث بكل منها استبدال اختياري بواحدة أو اثنتين من R1؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن.

في التجسيد العاشر للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركبات من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث يتم تمثيل الحلقة A من خلال واحدة من الصيغ التالية:



وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن.

في التجسيد الحادي عشر للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث:

تكون R1 في كل مرة ظهور لها على حدة عبارةً عن C1-6 ألكيل alkyl أو C3-5 سيكلو ألكيل cycloalkyl؛ حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl وC3-5 سيكلو ألكيل cycloalkyl المذكورة استبدال اختياري بواحدة إلى ثلاث من R10؛

يتم اختيار R10 في كل مرة ظهور لها على حدة من هالو halo، CN- وC1-6 ألكيل alkyl ؛

وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر.

في التجسيد الثاني عشر للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث:

تكون R1 في كل مرة ظهور لها على حدة عبارةً عن C1-4 ألكيل alkyl ، سيكلو بروبيل cyclopropyl، أو سيكلو بيوتيل cyclobutyl؛ حيث يحدث لـ C1-4 ألكيل alkyl ، سيكلو

بروبيل cyclopropyl وسيكلو بيوتيل cyclobutyl المذكورة استبدال اختياري بواحدة إلى ثلاث من R10؛

يتم اختيار R10 في كل مرة ظهور لها على حدة من هالو halo، CN- و C1-3 ألكيل alkyl ؛

وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر.

في التجسيد الثالث عشر للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث:

يتم اختيار R1 في كل مرة ظهور لها على حدة من C(CH3)3-، CH(CH3)2-، C(CH3)2CHF2-، C(CH3)2CF3-، C(CH3)2CH2F-، C(CH3)2CN-، 1-ميثيل سيكلو بروبيل 1-methylcyclopropyl، سيكلو بيوتيل cyclobutyl، و3، 3-داي فلورو سيكلو بيوتيل 3,3-difluorocyclobutyl؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر.

في التجسيد الرابع عشر للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون R1 عبارةً عن C(CH3)3-؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر.

في التجسيد الخامس عشر للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث:

يتم اختيار R2 من H، C1-6 ألكيل alkyl ، C4-6 سيكلو ألكيل cycloalkyl، سيكليل مشبعة غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، -C(O)R2a، -C(O)2R2a، و-S(O)2R2a، حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl ، C4-6 سيكلو ألكيل cycloalkyl، والسيكليل المذكورة المشبعة غير متجانسة أحادية الحلقة والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات استبدال اختياري بواحدة إلى ثلاث من R20؛

يتم اختيار R2a في كل مرة ظهور لها على حدة من H، C1-6 ألكيل alkyl ، C4-6 ألكيل alkyl ، وسيكليل مشبعة غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl ، كربو سيكليل أحادية الحلقة monocyclic carbocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، والسيكليل المذكورة المشبعة غير المتجانسة أحادية الحلقة والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات في كل مرة ظهور لها استبدال اختياري وعلى حدة بواحدة أو أكثر من R20؛

يتم اختيار R20 في كل مرة ظهور لها على حدة من C1-6 ألكيل alkyl ، C4-6 سيكلو ألكيل cycloalkyl، سيكليل مشبعة غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، هالو halo، CN-، N(R20a)2-، و OR20a-؛

تكون R20a في كل مرة ظهور لها على حدة عبارةً عن H أو C1-6 ألكيل alkyl ؛

وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر أو الحادي عشر أو الثاني عشر أو الثالث عشر أو الرابع عشر.

في التجسيد السادس عشر، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث:

يتم اختيار R2 من H، C1-6 ألكيل alkyl ، C4-6 سيكلو ألكيل cycloalkyl تم اختيارها من سيكلو بيوتيل cyclobutyl، سيكلو بنتيل cyclopentyl وسيكلو هكسيل cyclohexyl، سيكليل مشبعة غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات تم اختيارها من أزيتيدينيل azetidinyl، أوكسيتانيل oxetanyl، بيروليدينيل pyrrolidinyl، تترا هيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl، ثيولانيل thiolanyl، إيميدازوليدينيل imidazolidinyl، بيرازوليدينيل pyrazolidinyl، أوكسازوليدينيل oxazolidinyl، أيزوكسازوليدينيل isoxazolidinyl، ثيازوليدينيل thiazolidinyl، أيزوثيازوليدينيل isothiazolidinyl، دايوكسولانيل dioxolanyl، داي ثيولانيل dithiolanyl، أوكسا ثيولانيل oxathiolanyl، بيبريدينيل piperidinyl، تترا هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl، ثيانيل thianyl، بيبرازينيل

piperazinyl، مورفولينيل morpholinyl، ثيو مورفولينيل thiomorpholinyl، ودايوكسانيل dioxanyl، C(O)R2a-، C(O)2R2a-، و S(O)2R2a-، حيث حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl ، C4-6 سيكلو ألكيل cycloalkyl والسيكليل المذكورة المشبعة غير المتجانسة أحادية الحلقة والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات استبدال اختياري بواحدة إلى ثلاث من R20؛

تكون R2a عبارةً عن C1-6 ألكيل alkyl بها استبدال اختياري وعلى حدة بواحدة إلى ثلاث من R20؛

يتم اختيار R20 في كل مرة ظهور لها على حدة من C1-3 ألكيل alkyl ، سيكلو بروبيل cyclopropyl، سيكلو بيوتيل cyclobutyl، سيكلو بنتيل cyclopentyl ، سيكلو هكسيل cyclohexyl، هالو halo، N(R20a)2-، و OR20a-؛

تكون R20a في كل مرة ظهور لها على حدة عبارةً عن H أو C1-3 ألكيل alkyl ؛ و

قد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر أو الحادي عشر أو الثاني عشر أو الثالث عشر أو الرابع عشر أو الخامس عشر.

في التجسيد السابع عشر للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث:

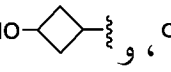
يتم اختيار R2 من H، C1-6 ألكيل alkyl ، سيكلو بيوتيل cyclobutyl، سيكلو بنتيل cyclopentyl وسيكلو هكسيل cyclohexyl، أوكسيتانيل oxetanyl، تترا هيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl، تترا هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl، C(O)R2a-، - C(O)2R2a، و S(O)2R2a-، حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl ، سيكلو بيوتيل cyclobutyl، السيكلو بنتيل cyclopentyl والسيكلو هكسيل cyclohexyl، الأوكسيتانيل oxetanyl، التترا هيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl، والتترا هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl المذكورة استبدال اختياري بواحدة إلى ثلاث من R20؛

تكون R2a عبارةً عن C1-6 ألكيل alkyl يحدث لها استبدال اختياري بواحدة من R20؛

يتم اختيار R20 في كل مرة ظهور لها على حدة من C1-3 ألكيل alkyl ، سيكلو بروبيل cyclopropyl، سيكلو بيوتيل cyclobutyl، سيكلو بنتيل cyclopentyl ، سيكلو هكسيل cyclohexyl، هالو halo، N(R20a)2-، وOR20a-؛

تكون R20a في كل مرة ظهور لها على حدة عبارةً عن H أو ميثيل؛

قد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر أو الحادي عشر أو الثاني عشر أو الثالث عشر أو الرابع عشر أو الخامس عشر.

في التجسيد الثامن عشر للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث يتم اختيار R2 من H-، SO2CH3-، C(=O)OC(CH3)3-، C(=O)CH2N(CH3)2-، CH3-، CH2CH3، CH2CH2OH-، CH2CH2OCH3-، CH2CH2OCH2CH3-، CH2CH(CH3)OH، CH2C(CH3)2OH-، CH2CH2CH2OH-، CH2CHF2-، CH2CF3،  ، ، ، ، و؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر أو الحادي عشر أو الثاني عشر أو الثالث عشر أو الرابع عشر أو الخامس عشر.

في التجسيد التاسع عشر للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث يتم اختيار R2 من CH2CHF2-، CH2CF3-، CH2CH2OH-، CH2CH(CH3)OH-، CH2CH2OCH3، ، و.

في التجسيد العشرين للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث:

يتم اختيار R3 من H، C1-6 ألكيل alkyl ، C4-6 سيكلو ألكيل cycloalkyl، سيكليل مشبعة غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات، هالو halo، -OR3a، -OC(O)R3a، -OC(O)N(R3a)2، و-SR3a، حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl ، C4-6 سيكلو ألكيل cycloalkyl، والسيكليل المذكورة المشبعة غير متجانسة أحادية الحلقة والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات استبدال اختياري بواحدة إلى ثلاث من R30؛

تكون R3a في كل مرة ظهور لها على حدة عبارةً عن H أو C1-6 ألكيل alkyl ، حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل المذكورة في كل مرة ظهور لها استبدال اختياري وعلى حدة بواحدة من R30؛

يتم اختيار R30 في كل مرة ظهور لها على حدة من C1-6 ألكيل alkyl ؛

وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر أو الحادي عشر أو الثاني عشر أو الثالث عشر أو الرابع عشر أو الخامس عشر أو السادس عشر أو السابع عشر أو الثامن عشر أو التاسع عشر.

في التجسيد الحادي والعشرين للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث يتم اختيار R3 من H، هالو halo، و-OR3a؛ R3a تكون على حدة عبارةً عن H أو C1-3 ألكيل alkyl ؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر أو الحادي عشر أو الثاني عشر أو الثالث عشر أو الرابع عشر أو الخامس عشر أو السادس عشر أو السابع عشر أو الثامن عشر أو التاسع عشر.

في التجسيد الثاني والعشرين للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث يتم اختيار R3 من H، F- و-OH؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر أو الحادي عشر

أو الثاني عشر أو الثالث عشر أو الرابع عشر أو الخامس عشر أو السادس عشر أو السابع عشر أو الثامن عشر أو التاسع عشر.

في التجسيد الثالث والعشرين للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (V')، (IV')، (III')، (II') أو (I')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون R4 عبارةً عن H أو C1-3 ألكيل alkyl يحدث لها استبدال اختياري بواحدة إلى ثلاث من فلورو fluoro؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر أو الحادي عشر أو الثاني عشر أو الثالث عشر أو الرابع عشر أو الخامس عشر أو السادس عشر أو السابع عشر أو الثامن عشر أو التاسع عشر أو العشرين أو الحادي والعشرين أو الثاني والعشرين.

في التجسيد الرابع والعشرين للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (V')، (IV')، (III')، (II') أو (I')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون R4 عبارةً عن H أو ميثيل methyl؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر أو الحادي عشر أو الثاني عشر أو الثالث عشر أو الرابع عشر أو الخامس عشر أو السادس عشر أو السابع عشر أو الثامن عشر أو التاسع عشر أو العشرين أو الحادي والعشرين أو الثاني والعشرين.

في التجسيد الخامس والعشرين للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (V')، (IV')، (III')، (II') أو (I')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون R5 عبارةً عن H أو C1-3 ألكيل alkyl يحدث لها استبدال اختياري بواحدة إلى ثلاث من فلورو fluoro؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر أو الحادي عشر أو الثاني عشر أو الثالث عشر أو الرابع عشر أو الخامس عشر أو السادس عشر أو السابع عشر أو الثامن عشر أو التاسع عشر أو العشرين أو الحادي والعشرين أو الثاني والعشرين أو الثالث والعشرين أو الرابع والعشرين.

في التجسيد السادس والعشرين للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون R5 عبارةً عن H، ميثيل methyl، إيثيل أو أيزو بروبيل؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر أو الحادي عشر أو الثاني عشر أو الثالث عشر أو الرابع عشر أو الخامس عشر أو السادس عشر أو السابع عشر أو الثامن عشر أو التاسع عشر أو العشرين أو الحادي والعشرين أو الثاني والعشرين أو الثالث والعشرين أو الرابع والعشرين.

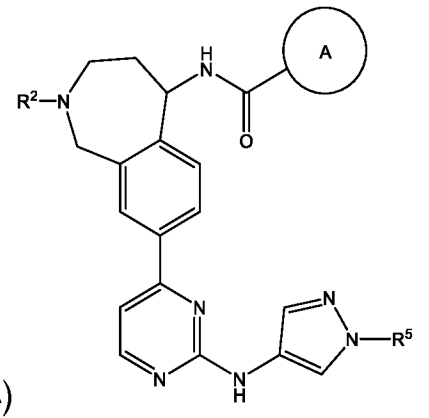
في التجسيد السابع والعشرين للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون R6 عبارةً عن H أو C1-3 ألكيل alkyl يحدث لها استبدال اختياري بواحدة إلى ثلاث من فلورو fluoro؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر أو الحادي عشر أو الثاني عشر أو الثالث عشر أو الرابع عشر أو الخامس عشر أو السادس عشر أو السابع عشر أو الثامن عشر أو التاسع عشر أو العشرين أو الحادي والعشرين أو الثاني والعشرين أو الثالث والعشرين أو الرابع والعشرين أو الخامس والعشرين أو السادس والعشرين.

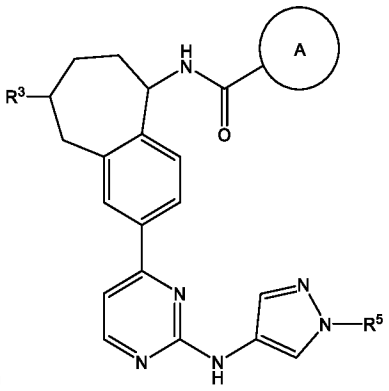
في التجسيد الثامن والعشرين للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون R6 عبارةً عن H، ميثيل methyl أو تراي فلورو ميثيل ؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر أو الحادي عشر أو الثاني عشر أو الثالث عشر أو الرابع عشر أو الخامس عشر أو السادس عشر أو السابع عشر أو الثامن عشر أو التاسع عشر أو العشرين أو الحادي والعشرين أو الثاني والعشرين أو الثالث والعشرين أو الرابع والعشرين أو الخامس والعشرين أو السادس والعشرين

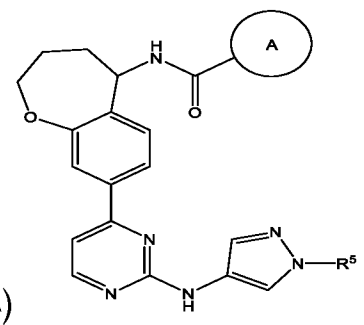
في التجسيد التاسع والعشرين للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (I)، (II)، (III)، (IV)، (V)، (II')، (III')، (IV') أو (V')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تشكِّل R5 وR6 مع الذرات المرتبطة بهما، حلقة مشبعة غير متجانسة بها 5 إلى 6 ذرات تحتوي على ذرة أو

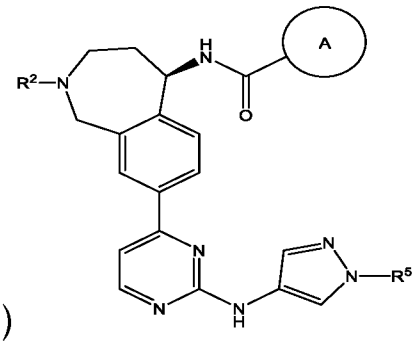
ذرتين غير متجانستين يتم اختيارهما من O، N، وS، حيث يحدث للحلقة استبدال اختياري بواحدة من R50؛ تكون R50 عبارةً عن C1-3 ألكيل alkyl ؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الأول أو الثاني أو الثالث أو الرابع أو الخامس أو السادس أو السابع أو الثامن أو التاسع أو العاشر أو الحادي عشر أو الثاني عشر أو الثالث عشر أو الرابع عشر أو الخامس عشر أو السادس عشر أو السابع عشر أو الثامن عشر أو التاسع عشر أو العشرين أو الحادي والعشرين أو الثاني والعشرين أو الثالث والعشرين أو الرابع والعشرين. في تجسيد أكثر تحديدًا، تكون الحلقة غير المتجانسة والمشبعة والتي بها 5 إلى 6 ذرات عبارةً عن بيروليندين pyrrolindine، بيبرازين piperazine أو N-ميثيل بيبرازين N-METHYLPIPERAZINE.

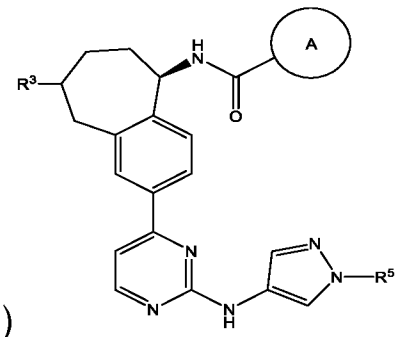
في التجسيد الثالث عشر للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة التالية:

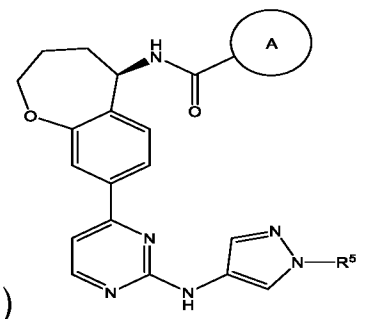

(IIA)؛


(IVA)؛


(VA)؛

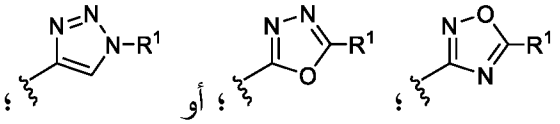

(IIA')؛


(IVA')؛ أو


(VA')؛

أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث:

يتم تمثيل الحلقة A من خلال واحدة من الصيغ التالية:



تكون R1 عبارةً عن C1-6 ألكيل alkyl ؛

تكون R2 عبارةً عن C1-6 ألكيل alkyl ، أوكسيتانيل oxetanyl، تترا هيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl، أو تترا هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl، حيث يحدث لـ C1-6 ألكيل alkyl المذكورة استبدال اختياري بواحدة إلى ثلاث من R20؛

تكون R20 في كل مرة ظهور لها على حدة عبارةً عن هالو halo أو OR20a-؛

R20a H أو C1-3 ألكيل alkyl ؛

تكون R3 عبارةً عن H؛ و

تكون R5 عبارةً عن H أو C1-3 ألكيل alkyl .

في التجسيد الحادي والثلاثين للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (IIA)، (IVA)، (VA)، ('IIA)، ('IVA)، أو ('VA)، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون R1 عبارةً عن تيرت-بيوتيل tert-butyl؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الثلاثين.

في التجسيد الإثنين والثلاثين للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (IIA) أو ('IIA)، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون R2 عبارةً عن ، ، - CH_2CHF_2، $-CH_2CF_3$، $-CH_2CH_2OH$، $-CH_2CH_2OCH_3$، أو - $CH_2C(CH_3)OH$؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الثلاثين أو الحادي والثلاثين.

في التجسيد الثالث والثلاثين للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (IVA) إلى (IVA')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون R3 عبارةً عن H؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الثلاثين أو الحادي والثلاثين.

في التجسيد الرابع والثلاثين للاختراع الحالي، يتم تمثيل المركب من خلال الصيغة (IIA)، (IVA)، (VA)، (IIA')، (IVA')، أو (VA')، أو ملح منه مقبول صيدليًا، حيث تكون R5 عبارةً عن ميثيل methyl أو أيزو بروبيل isopropyl؛ وقد تم تحديد تعريفات المتغيرات الأخرى في التجسيد الثلاثين، أو الحادي والثلاثين، أو الثاني والثلاثين أو الثالث والثلاثين.

في التجسيد الخامس والثلاثين للاختراع الحالي، يتم اختيار مركب الاختراع الحالي من:

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-

((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-

أوكساديازول-3-كربوكساميد -2)-8-(3-hydroxycyclobutyl)-N-(tert-butyl)-5-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -3)-2)-N-(tert-butyl)-5-(R)-hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -3)-2)-N-(tert-butyl)-5-(S)-hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-

4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-

yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-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-oxadiazole-2-carboxamide

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-2-(tert-butyl)-N-(S)-5-(hydroxyethyl)-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -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-oxadiazole-2-carboxamide

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -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-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-

4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-

أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-8-(2-hydroxyethyl)-N-(2-(tert-butyl)-5-(S)
((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
، 1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-
(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-
5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4- أوكساديازول-2-كربوكساميد
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
، 1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-
1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl
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-oxadiazole-2-
، carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-
1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl
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-oxadiazole-2-
، carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-
1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-methyl
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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((R)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((R)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-

2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-((S)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-((S)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

5-(tert-butyl)-N-((R)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

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

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

5-(tert-butyl)-N-((S)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-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-triazole-4-carboxamide

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-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-triazole-4-carboxamide

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 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-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (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-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (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-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-((5R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-((5R)-8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2،

(S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol- 3-تريازول-4-كربوكساميد
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-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-
(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1،
2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-
4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-
1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-
1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-
1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-
tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-
1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-
1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-
tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل)
أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2،
3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-
methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد

1-(tert-butyl)-N-((R)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد

1-(tert-butyl)-N-((R)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد

1-(tert-butyl)-N-((S)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد

1-(tert-butyl)-N-((S)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-ميثوكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1))-2)-8-(2-(2-methoxyethyl)-N-(tert-butyl)-1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-ميثوكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -2)-8-(2-(2-methoxyethyl)-N-(tert-butyl)-1-(R)-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-ميثوكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -2)-8-(2-(2-methoxyethyl)-N-(tert-butyl)-1-(S)-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2، 2-داي فلورو إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -1))-2)-8-(2-(2,2-difluoroethyl)-N-(tert-butyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2، 2-داي فلورو إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -8-(2-(2,2-difluoroethyl)-N-(tert-butyl)-5-(R)-

(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-
، tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2، 2-داي فلورو إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-
4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3،
4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2,2-difluoroethyl)-8
(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-
، tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6،
7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5
(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-
6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-
، carboxamide

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-
(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4- كربوكساميد
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-
، 1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-
(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4- كربوكساميد
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-
، 1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا
هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-

كربوكساميد -N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

(R)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -(R)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -(S)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

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

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

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

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

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

3-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكسادياز ول-5-كربوكساميد

3-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-

6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide ،

(R)-3-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-5-كربوكساميد (R)-3-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide ،

(S)-3-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-5-كربوكساميد (S)-3-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

(R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

(S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد

5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد

(R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد

(S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-

yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-1-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-هيدروكسي إيثيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -1))-2)-7-(2-hydroxyethyl)-3)-N-(tert-butyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-هيدروكسي إيثيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-

(R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyethyl)-7-(2- أوكساديازول-2-كربوكساميد
((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-هيدروكسي إيثيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-
يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-
(S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyethyl)-7-(2- أوكساديازول-2-كربوكساميد
((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-
(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-
2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-3-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-
أوكساديازول-2-كربوكساميد -(R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-
tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-3-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-
أوكساديازول-2-كربوكساميد -(S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-
tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(R)-2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((R)-7-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-5-(tert-butyl)-N-((R)-7-(2-((1-methyl- 1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 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-oxadiazole-2-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-5-(tert-butyl)-N-((S)-7-(2-((1-methyl- 1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 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-oxadiazole-2-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-5-(tert-butyl)-N-((S)-7-(2-((1-methyl- 1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 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-oxadiazole-2-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-هيدروكسي -2-ميثيل بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-

2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-هيدروكسي -2-ميثيل بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-هيدروكسي -2-ميثيل بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-ميثيل-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(3-methyl-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-ميثيل-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(3-methyl-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-ميثيل-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-1-(tert-butyl)-N-(3-methyl-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-هيدروكسي إيثيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyethyl)-7-(2-((1-

methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-هيدروكسي إيثيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyethyl)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-هيدروكسي إيثيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-1-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyethyl)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl- كربوكساميد-3-أوكساديازول-4، 2، 1
1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-
tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-(داي ميثيل أمينو) أسيتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-
4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2،
5-(tert-butyl)-N-(2-(2-(dimethylamino)acetyl)- كربوكساميد-3-أوكساديازول-4
8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-
، tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-(داي ميثيل أمينو) أسيتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-
بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-
يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد-2)-N-(tert-butyl)-5-(R)-
(dimethylamino)acetyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-
، 1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-(داي ميثيل أمينو) أسيتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-
بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-
يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد-2)-N-(tert-butyl)-5-(S)-
(dimethylamino)acetyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-
، 1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-
يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1، 1، 1- تراي فلورو-2-
ميثيل بروبان-2-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد-(2-hydroxyethyl)-N-
8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-

tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide،

(R)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1، 1، 1- تراي فلورو-2-ميثيل بروبان-2-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-N-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1، 1، 1- تراي فلورو-2-ميثيل بروبان-2-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-N-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1، 1، 1- تراي فلورو-2-ميثيل بروبان-2-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1، 1، 1- تراي فلورو-2-ميثيل بروبان-2-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-

benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1، 1، 1- تراي فلورو-2-ميثيل بروبان-2-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(1، 1-داي فلورو-2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(1,1-difluoro-2-methylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(1، 1-داي فلورو-2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(1,1-difluoro-2-methylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(1، 1-داي فلورو-2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(1,1-difluoro-2-methylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(1، 1-داي فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(2-(2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-
ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-
بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(1,1-difluoro-2-
methylpropan-2-yl)-N-(2-(2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(1، 1-داي فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-
((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-
بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(1,1-difluoro-2-
methylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(1، 1-داي فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-
8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-
1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(R)-5-(1,1-difluoro-
2-methylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-
1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(1، 1-داي فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-
8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-
1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(R)-5-(1,1-difluoro-
2-methylpropan-2-yl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-

1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(1، 1-داي فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(1,1-difluoro-2-methylpropan-2-yl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(1، 1-داي فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(1,1-difluoro-2-methylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(1- فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -N-(1-fluoro-2-methylpropan-2-yl)-5-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(1- فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(R)-5-(1-fluoro-2-methylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide

(S)-5-(1- فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(S)-5-(1-fluoro-2-methylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(1- فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(2-(2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(1-fluoro-2-methylpropan-2-yl)-5-N-(2-(2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(1- فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(2-(S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(1-fluoro-2-methylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(1- فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(2-(S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(R)-5-(1-fluoro-2-methylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-

pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
، benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

(R)-5-(1- فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-
((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-
بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2-fluoro-1)-5-(R)-
methylpropan-2-yl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
، benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

(S)-5-(1- فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-
((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-
بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2-fluoro-1)-5-(S)-
methylpropan-2-yl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
، benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

(S)-5-(1- فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-
((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-
بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2-fluoro-1)-5-(S)-
methylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
، benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

5- سيكلو بيوتيل-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -
4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-
كربوكساميد -5-cyclobutyl-N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-

yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5- سيكلو بيوتيل-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-cyclobutyl-N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5- سيكلو بيوتيل-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-cyclobutyl-N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(2-سيانو بروبان-2-يل)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(2-cyanopropan-2-yl)-N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(2-سيانو بروبان-2-يل)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(2-cyanopropan-2-yl)-N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(2-سيانو بروبان-2-يل)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-

أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-8-methyl-2)-N-(2-cyanopropan-2-yl)-5-(S)
((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
، 1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

5-(2-سيانو بروبان-2-يل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-
4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3،
4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-N-(2-cyanopropan-2-yl)-5-(2
hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-
، carboxamide

(R)-5-(2-سيانو بروبان-2-يل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-
بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-
يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-N-(2-cyanopropan-2-yl)-5-(R)
(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-
yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-
، carboxamide

(S)-5-(2-سيانو بروبان-2-يل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-
بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-
يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-N-(2-cyanopropan-2-yl)-5-(S)
(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-
yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-
، carboxamide

1-أيزو بروبيل -N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-
(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-
تريازول-4-كربوكساميد -1-methyl-1H-pyrazol-4))-8)-N-isopropyl-1

yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
، benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide

(R)-1-أيزو بروبيل -N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2،
3-تريازول-4-كربوكساميد -(1-methyl-1H-pyrazol-(2-((8-N-isopropyl-1-(R)
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-triazole-4-carboxamide

(S)-1-أيزو بروبيل -N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-
2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-
تريازول-4-كربوكساميد -(1-methyl-1H-pyrazol-4-(2-((8-N-isopropyl-1-(S)
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
، benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide

1- سيكلو بيوتيل-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-
(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-
تريازول-4-كربوكساميد -(1-methyl-1H-pyrazol-4-(2-((8-N-1-cyclobutyl
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
، benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide

(R)-1- سيكلو بيوتيل-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2،
3-تريازول-4-كربوكساميد -(1-methyl-1H-pyrazol-(2-((8-N-1-cyclobutyl-(R)
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-triazole-4-carboxamide

(S)-1- سيكلو بيوتيل-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2،

(S)-1-cyclobutyl-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol- كربوكساميد -4-تريازول-3
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-triazole-4-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-
(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-ثياديازول -
2-كربوكساميد -4-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-5
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-
ثياديازول -2-كربوكساميد -(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-2)
4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-
ثياديازول -2-كربوكساميد -(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-2)
4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide ،

3-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-
يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-
أوكساديازول-5-كربوكساميد -2)-8-(3-hydroxycyclobutyl)-N-(tert-butyl)-3
((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide ،

(R)-3-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-5-كربوكساميد -3)-N-(tert-butyl)-3-(R)-hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide ،

(S)-3-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-5-كربوكساميد -3)-N-(tert-butyl)-3-(S)-hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -4-(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-

(S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-
1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ، كربوكساميد

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-إيثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (tert-butyl)-N-(2-ethyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-
1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-إيثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(2-ethyl-8-(2-((1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-إيثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-1-(tert-butyl)-N-(2-ethyl-8-(2-((1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxycyclobutyl)-8-(2-
((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-1-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-

(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(R))-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -2-(R))-N-(tert-butyl)-1-(R)-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(S))-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -2-(S))-N-(tert-butyl)-1-(R)-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(R))-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -2-(R))-N-(tert-butyl)-1-(S)-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(S))-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -2-(S))-N-(tert-butyl)-1-(S)-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-

2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -1))-2)-8-(2-(2-hydroxypropyl)-N-(tert-butyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -2)-8-((R)-2-hydroxypropyl)-N-(tert-butyl)-5-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -2-((R)-2-(tert-butyl)-N-(R)-5-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -2-((S)-2-(tert-butyl)-N-(R)-5-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(R))-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -2-(R))-N-(tert-butyl)-5-(S)-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(S))-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -2-(S))-N-(tert-butyl)-5-(S)-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-ميثوكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -1))-2)-8-(2-methoxyethyl)-N-(tert-butyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-ميثوكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -2)-8-(2-methoxyethyl)-N-(tert-butyl)-5-(R)-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-ميثوكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-

أوكساديازول-3-كربوكساميد -2)-8-(2-methoxyethyl)-N-(2-(tert-butyl)-5-(S)
((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
، 1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-
(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-
5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4- أوكساديازول-2-كربوكساميد
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
، 1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-
1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl
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-oxadiazole-2-
، carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-
1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl
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-oxadiazole-2-
، carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-
1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-methyl
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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-

yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-إيثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-ethyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-إيثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-ethyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-إيثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(2-ethyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي-2-ميثيل بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-تيرت-بيوتيل-1، 3، 4-أوكساديازول-2-حمض كربوكسيليك {(R)-2-(2-هيدروكسي -2-ميثيل- بروبيل)-8-[2-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل أمينو)- بيريميدين -4-يل]-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-2-بنزازيبين-5-يل}-أميد 5-tert-butyl-1,3,4-oxadiazole-2-carboxylic acid {(R)-2-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-8-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl}-amide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي -2-ميثيل بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (1-)-2)-8-(3-hydroxypropyl)-N-(tert-butyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (2-)-8-(3-hydroxypropyl)-N-(tert-butyl)-5-(R)-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxypropyl)-8-(2- أوكساديازول-2-كربوكساميد
((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

N-(8-(2-((1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4،
5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-
N-(8-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan- كربوكساميد
3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,3,4-
، oxadiazole-2-carboxamide

(R)-N-(8-(2-((1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2،
3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-
2-كربوكساميد -2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8-N-(R)
(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(tert-
، butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

(S)-N-(8-(2-((1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2،
3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-
2-كربوكساميد -2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-8-N-(S)
(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(tert-
، butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل)
أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-
بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -8-N-(tert-butyl)-5-(R)
(2-((5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-
2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-
، oxadiazole-2-carboxamide

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-((5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

5-(tert-butyl)-N-(8-((5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد

(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-((5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد

(S)-1-(tert-butyl)-N-(8-((5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(R)-N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(S)-N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-ethyl-1H-كربوكساميد-2-أوكساديازول-1، 3، 4-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-ethyl-1H-كربوكساميد-2-أوكساديازول-1، 3، 4-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-ethyl-1H-كربوكساميد-2-أوكساديازول-1، 3، 4-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-ethyl-1H-كربوكساميد-2-أوكساديازول-1، 3، 4-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-

(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl- أوكساديازول-2-كربوكساميد
1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)
بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-
(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl- أوكساديازول-2-كربوكساميد
1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3،
4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimethyl-1H-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-
tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين
-4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1،
3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimethyl-
1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-
tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين
-4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1،
3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimethyl-
1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-
tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimethyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimethyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimethyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimethyl-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-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimethyl-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-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimethyl-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-triazole-4-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2،

5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,3-dimethyl-1H- كربوكساميد-3-أوكساديازول-4-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-
، tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين
-4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1،
2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -1,3-dimethyl-2))-8-(tert-butyl)-N-(5-(R)
1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-
، tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين
-4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1،
2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -1,3-dimethyl-2))-8-(tert-butyl)-N-(5-(S)
1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-
، tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-
يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1،
2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1))-2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-(tert-butyl)-N-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-triazole-4-carboxamide

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-
بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-
يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -2))-N-(tert-butyl)-1-(R)-
hydroxyethyl)-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-triazole-4-
، carboxamide

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -2)-N-(tert-butyl)-1-(S)-hydroxyethyl)-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-triazole-4-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(سيكلو بروبيل ميثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -1))-8-(cyclopropylmethyl)-2)-N-(tert-butyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(سيكلو بروبيل ميثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-8-(cyclopropylmethyl)-2)-N-(tert-butyl)-5-(R)-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(سيكلو بروبيل ميثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-8-(cyclopropylmethyl)-2)-N-(tert-butyl)-5-(S)-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -1,3-dimethyl))-2)-N-(tert-butyl)-5-

1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-
، tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين
-4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-
يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -1,3))-2)-8)-N-(tert-butyl)-5-(R)
dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-
، carboxamide

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين
-4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-
يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -1,3))-2)-8)-N-(tert-butyl)-5-(S)
dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-
، carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6،
7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5
(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-
6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-
، carboxamide

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-
كربوكساميد -4-(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-
، 1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

N-(2-((1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -2)-N-(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-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-N-(2-((1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-N-(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-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-N-(2-((1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-N-(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-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((5-ميثيل-4، 5، 6، 7-تترا هيدروبيرازولo[1، 5-a] بيرازين-3-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (5-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((5-ميثيل-4، 5، 6، 7-تترا هيدروبيرازولo[1، 5-a] بيرازين -3-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5))-2)-N-(tert-butyl)-5-(R)-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((5-ميثيل-4، 5، 6، 7-تترا هيدروبيرازولo[1، 5-a] بيرازين -3-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5))-2)-N-(tert-butyl)-5-(S)-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide ،

N-(2-(2-((1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-N-((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-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-N-(2-((1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(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-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-N-(2-((1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(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-oxadiazole-2-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1 (tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -(R)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -(S)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-4-ميثيل-N-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-4H-1، 2، 4-تريازول-3-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-4-methyl-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-4-ميثيل-N-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-4H-1، 2، 4-

(R)-5-(tert-butyl)-4-methyl-N-(2-(2-((1-methyl-1H- تريازول-3-كربوكساميد pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H- benzo[7]annulen-5-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-4-ميثيل-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-4H-1، 2، 4- تريازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-4-methyl-N-(2-(2-((1-methyl-1H- pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H- benzo[7]annulen-5-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-carboxamide ،

2-أيزو بروبيل -N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-2H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 2- isopropyl-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)- 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-2H-1,2,3-triazole-4- carboxamide ،

(R)-2-أيزو بروبيل -N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4- يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-2H-1، 2، 3-تريازول-4- كربوكساميد (R)-2-isopropyl-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4- yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)- 2H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-2-أيزو بروبيل -N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)- 6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-2H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-2-isopropyl-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin- 4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-2H-1,2,3-triazole- 4-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد ؛

5-(tert-butyl)-N-(8-fluoro-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ؛

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((8S)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد ؛

5-(tert-butyl)-N-((8S)-8-fluoro-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ؛

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((8R)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد ؛

5-(tert-butyl)-N-((8R)-8-fluoro-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ؛

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((5R، 8S)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد ؛

5-(tert-butyl)-N-((5R,8S)-8-fluoro-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ؛

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((5S، 8R)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد ؛

5-(tert-butyl)-N-((5S,8R)-8-fluoro-2-(2-((1-

methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((5R، 8R)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -1))-2-(tert-butyl)-N-((5R,8R)-8-fluoro-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((5S، 8S)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -1))-2-(tert-butyl)-N-((5S,8S)-8-fluoro-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

N-(8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -N-(8-fluoro-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

N-((8S)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -N-((8S)-8-fluoro-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

N-((8R)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-

N-((8R)-8-fluoro-2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4- أوكساديازول-3-كربوكساميد
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-
5-(1-methylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

N-((5R، 8S)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2،
4-أوكساديازول-3-كربوكساميد N-((5R,8S)-8-fluoro-2-(2-((1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazole-3-
carboxamide

N-((5S، 8R)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2،
4-أوكساديازول-3-كربوكساميد N-((5S,8R)-8-fluoro-2-(2-((1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazole-3-
carboxamide

N-((5S، 8S)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2،
4-أوكساديازول-3-كربوكساميد N-((5S,8S)-8-fluoro-2-(2-((1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazole-3-
carboxamide

N-((5S، 8R)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2،
4-أوكساديازول-3-كربوكساميد N-((5S,8R)-8-fluoro-2-(2-((1-methyl-1H-

pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(R)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(S)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5- سيكلو بيوتيل-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-cyclobutyl-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5- سيكلو بيوتيل-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-cyclobutyl-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5- سيكلو بيوتيل-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-cyclobutyl-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-

methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2- إيثوكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (1-)-2)-8-(2-ethoxyethyl)-2)-N-(tert-butyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2- إيثوكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (1-)-2)-8-(2-ethoxyethyl)-2)-N-(tert-butyl)-(R)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2- إيثوكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (1-)-2)-8-(2-ethoxyethyl)-2)-N-(tert-butyl)-(S)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-

(R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-
1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-
(S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-
1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-
(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2، 3-
تريازول-4-كربوكساميد -1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-3-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2،
3-تريازول-4-كربوكساميد -(R)-1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-3-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2،
3-تريازول-4-كربوكساميد -(S)-1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-ثياديازول -2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-thiadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-ثياديازول -2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl-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-thiadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-ثياديازول -2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl-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-thiadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-ثياديازول -2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-methyl-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-thiadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-ثياديازول -2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((S)-8-(2-((1-methyl-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-thiadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-ميثيل-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(3-methyl-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-ميثيل-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(3-methyl-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-ميثيل-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(3-methyl-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-ثياديازول -2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-

6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-ثياديازول -2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-ثياديازول -2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide،

تيرت-بيوتيل 1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-7-((2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 2، 4، 5-تترا هيدرو-3H-بنزو[d]أزيبين-3- كربوكسيلات tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-7-((2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepine-3-carboxylate ،

(R)-تيرت-بيوتيل 1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-7-((2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 2، 4، 5-تترا هيدرو-3H-

(R)-tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepine-3-carboxylate ، بنزو[d]أزيبين-3- كربوكسيلات

(S)-تيرت-بيوتيل 1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 2، 4، 5-تترا هيدرو-3H-بنزو[d]أزيبين-3- كربوكسيلات (S)-tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepine-3-carboxylate ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-

1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-
، tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-هيدروكسي بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل)
أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-
5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxypropyl)-7-(2-((1- أوكساديازول-2-كربوكساميد
methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
، benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-
يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-
5-(tert-butyl)-N-(3-((S)-2-hydroxypropyl)-7-(2- أوكساديازول-2-كربوكساميد
((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
، 1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-
بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-
يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2-((S))-3-N-(tert-butyl)-5-(R)-
hydroxypropyl)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-
، carboxamide

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-
بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-
يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2-((S))-3-N-(tert-butyl)-5-(S)-
hydroxypropyl)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-
، carboxamide

5-(تيرت-بيوتيل)-N-((3-(R)-2-هيدروكسي بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-7-(3-((R)-2-hydroxypropyl)-N-(tert-butyl)-5-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-((3-(R)-2-هيدروكسي بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2-((R)-3)-N-(tert-butyl)-5-(R)-hydroxypropyl)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-((3-(R)-2-هيدروكسي بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2-((R)-3)-N-(tert-butyl)-5-(S)-hydroxypropyl)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-7-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-

(R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl- كربوكساميد-2-أوكساديازول-1، 3، 4
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-oxadiazole-2-
carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-
يل)-3-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-
(S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl- كربوكساميد-2-أوكساديازول-1، 3، 4
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-oxadiazole-2-
carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(3-هيدروكسي بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل)
أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-
أوكساديازول-2-كربوكساميد -1))-2)-7-(3-(3-hydroxypropyl)-N-(tert-butyl)-5-
methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(3-هيدروكسي بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-
يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-
أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-7-(3-(3-hydroxypropyl)-N-(tert-butyl)-5-(S)-
((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(3-هيدروكسي بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-
يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-
أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-7-(3-(3-hydroxypropyl)-N-(tert-butyl)-5-(R)-

((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
، 1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

5-(3، 3-داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل)
أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-
5 أوكساديازول-2-كربوكساميد -1))-2)-N-(2-methyl-8-(2-((1-(3,3-difluorocyclobutyl)-5-
methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
، benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

(R)-5-(3، 3-داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-
يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-
10 أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-N-(2-methyl-8-(2-(3,3-difluorocyclobutyl)-5-(R)-
((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
، 1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

(S)-5-(3، 3-داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-
يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-
15 أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-N-(2-methyl-8-(2-(3,3-difluorocyclobutyl)-5-(S)-
((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-
، 1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

5-(3، 3-داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-
بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-
20 يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-N-(2-(3,3-difluorocyclobutyl)-5-
hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-
، carboxamide

(R)-5-(3، 3-داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -N-(3,3-difluorocyclobutyl)-5-(R)-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(S)-5-(3، 3-داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -N-(3,3-difluorocyclobutyl)-5-(S)-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -2)-8)-N-(tert-butyl)-5-((5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -8)-N-(tert-butyl)-5-(R)-((5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد

(S)-5-(tert-butyl)-N-(8-((5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-هيدروكسي-2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

5-(tert-butyl)-N-(8-hydroxy-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-هيدروكسي-2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

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

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-هيدروكسي-2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

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

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد

5-(tert-butyl)-N-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-

yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-((5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((5,6-dihydro-4H-أوكساديازول-3-كربوكساميد
pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-5-(تراي فلورو ميثيل)-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)
بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-
أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-5-
(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-
tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-5-(تراي فلورو ميثيل)-1H-بيرازول-4-يل)
أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-
أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-5-
(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-
tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-5-(تراي فلورو ميثيل)-1H-بيرازول-4-يل)
أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-
أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-5-
(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-
tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide ،

1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7،
8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-
(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-
6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-
carboxamide ،

(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد
(R)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

(S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد
(S)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide ،

N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد
N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

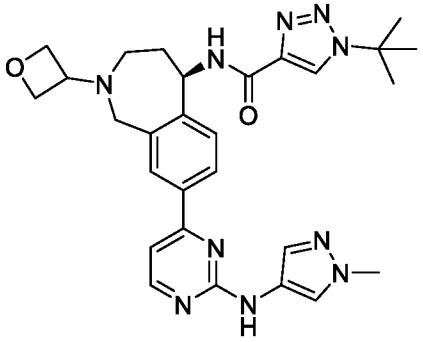
(R)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد
(R)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ، و

(S)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-

(S)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1- كربوكساميد-2-أوكساديازول-4، 3، 1)-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide ،

أو ملح مما سبق مقبول صيدليًا.

كما يوفر الاختراع الحالي صورًا بلورية لـ (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide (المركب 27):



.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير المصطلح "بلورية" إلى صورة صلبة لها بنية بلورية حيث يكون للجزيئات الفردية هيأة كيمائية مغلقة منتظمة عالية التجانس.

الصورة A

في أحد التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي الصورة البلورية A لـ (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2)-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide .

في أحد الجوانب، تتميز الصورة البلورية A بثلاث على الأقل، أربع على الأقل، أو خمس على الأقل من ذرى حيود الأشعة السينية في المسحوق (PXRD) powder X-ray diffraction عند زوايا 2 ثيتا مختارة من 5.7°، 7.9°، 9.7°، 18.2°، 19.0° و22.4°. في أحد التجسيدات، تتميز الصورة البلورية A بذرى حيود الأشعة السينية في المسحوق عند زوايا 2 ثيتا مختارة من 5.7°، 7.9°، 9.7°، 18.2°، 19.0° و22.4°. في بعض التجسيدات، يكون للذرى الموصوفة أعلاه للصورة البلورية A شدة نسبية تبلغ على الأقل 5%، على الأقل 10%، أو على الأقل 15%. في تجسيد آخر، تتميز الصورة البلورية A بثلاث على الأقل، أربع على الأقل، خمس على الأقل، على الأقل ست، على الأقل سبع، على الأقل ثمان، على الأقل تسع، على الأقل عشر، على الأقل إحدى عشرة، على الأقل اثنتا عشرة، على الأقل ثلاث عشرة، أربع عشرة على الأقل، خمس عشرة على الأقل، ست عشرة على الأقل، سبع عشرة على الأقل، أو تسع عشرة على الأقل نمط حيود أشعة سينية في المسحوق POWDER X-RAY DIFFRACTION (PXRD) عند زوايا 2 ثيتا مختارة من 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°، و25.6°.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير المصطلح "الشدة النسبية" إلى نسبة شدة الذروة محل الاهتمام مقابل شدة أكبر ذروة.

في جانبٍ آخر، يكون للصورة البلورية A نمط نمط حيود أشعة سينية في المسحوق (PXRD) POWDER X-RAY DIFFRACTION يكون إلى حد كبير نفس نمط PXRD المبيَّن في الشكل 1.

في أحد الجوانب، يكون للصورة البلورية A منحنى قِياس كالورِيّ تَفَرُّسِيّ تَّفْرِيقِيّ (DSC) يكون إلى حد كبير نفس منحنى قِياس الكالورِيّ التَّفَرُّسِيّ التَّفْرِيقِيّ DIFFERENTIAL (DSC) SCANNING CALORIMETRY المبيَّن في الشكل 2. على نحو محدد، تتميز الصورة

البلورية A بدرجة حرارة بدء تبلغ 175.6 درجة مئوية ± 2 درجة مئوية في منحنى DSC. في أحد التجسيدات، يكون للصورة البلورية A نقطة انصهار تبلغ 186 درجة مئوية ± 2 درجة مئوية.

في أحد الجوانب، يكون للصورة البلورية A منحنى تحليل الجاذبية القياسي الحراري (TGA) THERMAL GRAVIMETRIC ANALYSIS يكون إلى حد كبير نفس منحنى TGA المبيَّن في الشكل 2. على نحو محدد، يشير منحنى TGA أن تكون الصورة البلورية A عبارةً عن هيدرات.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير "هيدرات" إلى إضافة صلبة بلورية تحتوي على(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide وكميات إما متكافئة أو متكافئة من ماء مدمج داخل البنية البلورية. تتضمن التقنيات المعروفة في المجال لتحديد كمية الماء الموجودة، على سبيل المثال، تحليل تحليل الجاذبية القياسي الحراري (TGA) THERMAL GRAVIMETRIC ANALYSIS و Karl Fisher (KF).

في جانبٍ آخر، يكون للصورة البلورية A طيف 13C NMR في حالة صلبة يكون إلى حد كبير نفس ذلك الطيف المبيَّن في الشكل 3ب. في أحد التجسيدات، تتميز الصورة البلورية A بإزاحات كيميائية عند 143.7 جزء في المليون و/أو 134.4 جزء في المليون في طيف 13C NMR في الحالة الصلبة. يظهر طيف الصورة A إشارات أوسع دون إظهار إشارات مضاعفة واضحة. تقترح طيف الصورة A أيضًا وجود جزيئ منفصلين لهما شكلان هندسيان منفصلان. في تجسيدات أخرى، تتميز الصورة البلورية A بإزاحات كيميائية في طيف 13C NMR في الحالة الصلبة على النحو المبيَّن في الجدول 3.

في بعض التجسيدات، تتميز الصورة البلورية A، على سبيل المثال، بـ نمط حيود أشعة سينية في المسحوق POWDER X-RAY DIFFRACTION (PXRD) ، قِياس الكالورِيّ التَّفَرُّسِيّ

التَّفْرِيقِيّ DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY (DSC) ، تحليل الجاذبية القياسي الحراري THERMAL GRAVIMETRIC ANALYSIS (TGA) أو 13NMR الموصوف أعلاه أو أي توليفة مما سبق. في أحد التجسيدات، تتميز الصورة البلورية A بـ PXRD فقط أو PXRD في توليفة مع واحدة أو أكثر من DSC، تحليل الجاذبية القياسي الحراري (THERMAL GRAVIMETRIC ANALYSIS TGA) و13NMR الموصوف أعلاه.

في بعض التجسيدات، يبلغ نقاء الصورة البلورية A على الأقل 70%، 80%، 85%، 90%، 95%، 97%، 99%، 99.5% أو 99.9%. يتم تحديد نقاء الصورة A بقسمة وزن الصورة البلورية A في تركيبة تشتمل على مركب (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide على مدار الوزن الكلي للمركب في التركيبة. في أحد التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي تركيبةً تشتمل على مركب (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide ، حيث يمثل على الأقل 70%، 80%، 85%، 90%، 95%، 97%، 99%، 99.5% أو 99.9% من وزن المركب في التركيبة الصورة البلورية A للمركب.

في أحد التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي طريقةً لتوليد الصورة البلورية A لـ (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide. تتضمن هذه الطريقة، على سبيل المثال، تكوين الصورة البلورية A من ملاط يشتمل على (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide وإيثانول (EtOH) ethanol . في أحد التجسيدات، تشتمل الطريقة على تقليب الملاط الذي يحتوي على (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide وإيثانول (EtOH) ethanol عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة إلى 1 أسبوع، على سبيل المثال، 1 ساعة، ساعتين، 3 ساعات، 4 ساعات، 5 ساعات، 10 ساعات، 15 ساعة، 24 ساعة، أو 48 ساعة.

الصورة G

في أحد التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي الصورة البلورية G لـ (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide .

في أحد الجوانب، تتميز الصورة البلورية G بثلاث على الأقل، أربع على الأقل أو خمس على الأقل من ذرى نمط حيود أشعة سينية في المسحوق POWDER X-RAY DIFFRACTION (PXRD) عند زوايا 2 ثيتا مختارة من 3.6°، 8.9°، 10.9°، 12.6°، 20.2°

و21.8°. في أحد التجسيدات، تتميز الصورة البلورية G بذرى PXRD عند زوايا 2 ثيتا مختارة من 3.6°، 8.9°، 10.9°، 12.6°، 20.2° و21.8°. في بعض التجسيدات، يكون للذرى الموصوفة أعلاه للصورة البلورية G شدة نسبية تبلغ على الأقل 5%، على الأقل 10%، أو على الأقل 15%. في تجسيد آخر، تتميز الصورة البلورية G بثلاث على الأقل، أربع على الأقل، خمس على الأقل، على الأقل ست، على الأقل سبع، على الأقل ثمان، على الأقل تسع، على الأقل عشر، على الأقل إحدى عشرة، على الأقل اثنتا عشرة، أو على الأقل ثلاثة عشرة من ذرى نمط حيود أشعة سينية في المسحوق POWDER X-RAY DIFFRACTION (PXRD) عند زوايا 2 ثيتا مختارة من 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°، و34.2°. في تجسيد آخر، تتميز الصورة البلورية A بذرى PXRD عند زوايا 2 ثيتا مختارة من 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°، و34.2°.

في جانبٍ آخر، يكون للصورة البلورية G نمط PXRD يكون إلى حد كبير نفس نمط PXRD المبيَّن في الشكل 4.

في أحد الجوانب، يكون للصورة البلورية G منحنى قِياس الكالورِيّ التَّفَرُّسِيّ التَّفْرِيقِيّ (DSC) DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY يكون إلى حد كبير نفس منحنى DSC المبيَّن في الشكل 5. على نحو محدد، تتميز الصورة البلورية G بدرجة حرارة بدء تبلغ 215.4 درجة مئوية ± 2 درجة مئوية في منحنى قِياس الكالورِيّ التَّفَرُّسِيّ التَّفْرِيقِيّ (DSC) DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY . في تجسيد آخر، يكون للصورة البلورية G نقطة انصهار تبلغ 217 درجة مئوية ± 2 درجة مئوية.

في أحد الجوانب، يكون للصورة البلورية G منحنى تحليل الجاذبية القياسي الحراري (TGA) THERMAL GRAVIMETRIC ANALYSIS يكون إلى حد كبير نفس منحنى TGA المبيَّن في الشكل 5. على نحو محدد، يشير منحنى TGA أن الصورة البلورية G تكون عبارةً عن هيدرات.

يعني "هيدرات" على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، أن الصورة البلورية لا تشتمل إلى حد ما على ماء في الشبكة البلورية على سبيل المثال، أقل من 1% من الوزن على النحو الذي يحدده، على سبيل المثال، تحليل تحليل الجاذبية القياسي الحراري THERMAL (TGA) GRAVIMETRIC ANALYSIS أو تحليل كمي آخر.

في جانبٍ آخر، يكون للصورة البلورية G طيف 13C NMR في حالة صلبة يكون إلى حد كبير نفس ذلك الطيف المبيَّن في الشكل 6ب. في أحد التجسيدات، تتميز الصورة البلورية G بإزاحات كيميائية عند 147.0 جزء في المليون، 146.0 جزء في المليون و/أو 140.6 جزء في المليون في طيف 13C NMR في الحالة الصلبة. يوضح طيف الصورة G انشطار الذروى (الإشارات المزدوجة) في مناطق أروماتية مقارنةً بطيف 13C NMR للمحلول مشيرًا إلى وجود جزيئين منفصلين في الوحدة غير المتماثلة. في تجسيد آخر، تتميز الصورة البلورية G بإزاحات كيميائية في طيف 13C NMR في الحالة الصلبة على النحو المبيَّن في الجدول 3.

في بعض التجسيدات، يبلغ نقاء الصورة البلورية G على الأقل 70%، 80%، 85%، 90%، 95%، 97%، 99%، 99.5% أو 99.9%. يتم تحديد نقاء الصورة G بقسمة وزن الصورة البلورية G في تركيبة تشتمل على مركب (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -(tert-butyl)-1-(R)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide على مدار الوزن الكلي للمركب في التركيبة. في أحد التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي تركيبةً تشتمل على مركب (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -(tert-butyl)-1-(R)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-

carboxamide ، حيث يمثل على الأقل 70%، 80%، 85%، 90%، 95%، 97%، 99%، 99.5% أو 99.9% من وزن المركب في التركيبة الصورة البلورية G للمركب.

في أحد التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي طريقةً لتوليد الصورة البلورية G لـ (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide . تتضمن هذه الطريقة، على سبيل المثال، تكوين الصورة البلورية G من ملاط يشتمل على (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide وأيزو بروبيل أسيتات isopropyl acetate (IPAc) . في أحد التجسيدات، تشتمل الطريقة على تقليب الملاط الذي يحتوي على (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide وأيزو بروبيل أسيتات isopropyl acetate (IPAc) عند درجة حرارة مرتفعة (على سبيل المثال، بين 30 درجة مئوية و70 درجة مئوية، بين 40 درجة مئوية و60 درجة مئوية، بين 45 درجة مئوية و55 درجة مئوية، أو عند 50 درجة مئوية)، لمدة 1 ساعة إلى 1 أسبوع، على سبيل المثال، 1 ساعة، ساعتين، 3 ساعات، 4 ساعات، 5 ساعات، 10 ساعات، 15 ساعة، 24 ساعة، أو 48 ساعة.

بدلًا من ذلك، يتم تحضير الصورة البلورية G بطريقة تشتمل على خطوات (1) إزالة جزء على الأقل من داي كلورو ميثان بالتقطير من خليط يحتوي على (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1-(R) (tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide وداي كلورو ميثان؛ (2) إضافة أيزو بروبيل أسيتات (IPAc) isopropyl acetate إلى الخليط؛ (3) تسخين الخليط الذي يحتوي علىأيزو بروبيل أسيتات (IPAc) isopropyl acetate إلى درجة حرارة مرتفعة (على سبيل المثال، بين 50 درجة مئوية و70 درجة مئوية، بين 55 درجة مئوية وو 65 درجة مئوية أو 60 درجة مئوية) متبوعًا بالتبريد إلى درجة حرارة الغرفة تقريبًا (على سبيل المثال، 20 درجة مئوية) لتكوين ملاط يحتوي على المركب وIPAc؛ و(4) عزل الصورة البلورية G عن الملاط. في أحد التجسيدات، يتم تكرار الخطوتين (1) و(2) مرةً أو أكثر (على سبيل المثال مرتين أو ثلاث أو أربع أو خمس مرات). في أحد التجسيدات، يتم تكرار الخطوتين (1) و(2) إلى أن يتم إلى حدٍ كبير إزالة جميع (على سبيل المثال، على الأقل 60%، على الأقل 70%، على الأقل 80%، على الأقل 90%، أو على الأقل 95% من الحجم) من داي كلورو ميثان. في أحد التجسيدات، يتم تكرار التسخين والتبريد في الخطوة (3) مرةً أو أكثر (على سبيل المثال مرتين أو ثلاث أو أربع أو خمس أو عشر أو خمس عشرة أو عشرين مرة أو أكثر).

سوف يُفهم أن القيم 2 ثيتا لنمط نمط حيود أشعة سينية في المسحوق POWDER (PXRD) X-RAY DIFFRACTION للصورة البلورية A أو الصورة البلورية G قد تتباين تباينًا خفيفًا من جهاز لآخر وربما تعتمد على تغيرات في تحضير العينات. لذا، فإن لا يُفهم أن مواضع ذروة PXRD للصورة البلورية A أو الصورة البلورية G ليست مطلقةً وقد تتباين بمقدار ±0.2°.

على النحو المقصود في هذه الوثيقة، يعني "إلى حدٍ كبيرٍ نفس نمط نمط حيود أشعة سينية في المسحوق POWDER X-RAY DIFFRACTION (PXRD) على النحو المبيَّن في الشكل 1"، "إلى حدٍ كبيرٍ نفس نمط PXRD على النحو المبيَّن في الشكل 4"، "إلى حدٍ كبيرٍ نفس النمط

المبيَّن في الشكل 3ب" أو "إلى حدٍ كبيرٍ نفس النمط المبيَّن في الشكل 6ب" أنه لأغراض المقارنة، يوجد على الأقل 80%، على الأقل 90%، أو على الأقل 95% من الذرى المبيَّنة في الشكل 1، الشكل 4، الشكل 3ب والشكل 6ب. من المفهوم كذلك أنه لأغراض المقارنة يتم السماح ببعض التفاوت في موضع الذروة من ذلك المبيَّن في الشكل 1 والشكل 4، مثل ±0.2°. على نحو مشابه، لأغراض المقارنة يتم السماح ببعض التفاوت في موضع الذروة عن ذلك المبيَّن في الشكل 3ب والشكل 6ب، مثل ±0.5 جزء في المليون.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير المصطلح "ألكيل alkyl " إلى شطر هيدروكربون hydrocarbon متفرع أو غير متفرع مشبع كليًا. يفضل أن تشتمل الألكيل تشتمل على 1 إلى 6 ذرات كربون، أو 1 إلى 4 ذرات كربون. في بعض التجسيدات، تشتمل الألكيل على ما يتراوح من 6 إلى 20 ذرة كربون. من بين الأمثلة التوضيحية للألكيل، على سبيل المثال لا الحصر، ميثيلmethyl، إيثيل ethyl، n- بروبيل n-propyl، أيزو- بروبيل iso-propyl، n-بيوتيل n-butyl ، سيك-بيوتيل n-butyl, sec-butyl، أيزو-بيوتيل iso-butyl، تيرت-بيوتيل tert-butyl، n-بنتيل n-pentyl، أيزو بنتيل isopentyl، نيوبنتيل neopentyl، أو n-هكسيل n-hexyl.

يشير "ألكنيل alkenyl" إلى مجموعة هيدروكربون hydrocarbon غير مشبعة ربما تكون خطيةً أو متفرعة ولها رابطة كربون – كربون مزدوجة واحدة على الأقل. ربما تفضل مجموعات الألكنيل alkenyl التي بها 2-6 ذرات كربون. يمكن أن تحتوي مجموعة الألكنيل alkenyl على 1، 2 أو 3 روابط كربون – كربون مزدوجة، أو أكثر. من بين أمثلة مجموعات الألكنيل إيثنيل ethenyl، n-بروبنيل n-propenyl، أيزو-بروبنيل iso-propenyl، n-بت-2-إينيل n-but-2-enyl، n-هكس-3-إينيل n-hex-3-enyl وما شابه ذلك.

يشير "ألكينيل alkynyl" إلى مجموعة هيدروكربون hydrocarbon غير مشبعة ربما تكون خطيةً أو متفرعة وتتضمن رابطة كربون – كربون ثلاثية واحدة على الأقل. قد تكون مجموعات الألكينيل alkynyl مع 2-6 ذرات كربون مفضلةً. قد تحتوي مجموعة الألكينيل على 1، 2 أو 3 روابط كربون – كربون ثلاثية، أو أكثر. من بين أمثلة مجموعات الألكينيل إيثينيل ethynyl، n-بروبينيل

n-propynyl، n-بت-2-ينيل n-but-2-ynyl، n-هكس-3-ينيل n-but-2-ynyl وما شابه ذلك.

يتم في هذه الوثيقة تحديد عدد ذرات الكربون في مجموعة من خلال البادئة "Cx-xx"، حيث تكون x وxx رقمين صحيحين. على سبيل المثال، تكون "C1-4 ألكيل alkyl " عبارةً عن مجموعة ألكيل بها ما يتراوح من 1 إلى 4 ذرات كربون.

قد تكون "هالوجين" أو "هالو halo" عبارةً عن فلورو fluoro، كلورو chloro، بارومو bromo أو يودو iodo.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير المصطلح "سيكليل غير متجانسة heterocyclyl" إلى نظام حلقي مشبع أو غير مشبع، أحادي أو ثنائي (على سبيل المثال، أنظمة حلقية مدمجة، مجسرة أو حلزونية) به ما يتراوح من 3 إلى 10 ذرات حلقية، أو على نحو محدد 3 إلى 8 ذرات حلقية، 3 إلى 7 ذرات حلقية، 3 إلى 6 ذرات حلقية أو 5 إلى 7 ذرات حلقية أو 4 إلى 7 ذرات حلقية، تكون واحدة منها على الأقل عبارةً عن ذرة غير متجانسة، وقد يكون ما يصل إلى 4 (على سبيل المثال، 1، 2، 3، أو 4) منها عبارةً عن ذرات غير متجانسة، حيث يتم اختيار الذرات غير المتجانسة على حدة من O، S وN، وحيث يمكن أكسدة C (على سبيل المثال، C(O))، يمكن أكسدة N (على سبيل المثال، N(O)) أو تحويلها إلى مجموعات رباعية، ويمكن أكسدة S اختياريًا سلفوكسيد sulfoxide وسلفون sulfone. من بين الحلقات غير المتجانسة غير المشبعة حلقات الأريل غير المتجانسة. على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير المصطلح "أريل غير متجانسة heteroaryl" إلى نظام حلقي أروماتي به نظام أحادي الحلقة يتضمن 5 أو 6 ذرات، وبه ما يتراوح من 1 إلى 4 ذرات غير متجانسة يتم اختيارها على حدة من O، S وN، وحيث يمكن أكسدة N (على سبيل المثال، N(O)) أو تحويلها إلى مجموعة رباعية، ويمكن اختياريًا أكسدة S إلى سلفوكسيد sulfoxide وسلفون sulfone. في أحد التجسيدات، تكون السيكليل غير المتجانسة heterocyclyls عبارةً عن حلقة بها 3 إلى 7 ذرات مشبعة أحادية الحلقة أو 3 إلى 6 ذرات مشبعة أحادية الحلقة أو 5 إلى 7 ذرات مشبعة أحادية الحلقة أو حلقة بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات مشبعة أحادية. في أحد التجسيدات، تكون السيكليل غير المتجانسة heterocyclyls عبارةً عن حلقة أحادية بها 3 إلى 7 ذرات أو 3 إلى 6 ذرات أو بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات

أو حلقة أحادية بها 5 إلى 7 ذرات. في تجسيد آخر، تكون السيكليل غير المتجانسة heterocyclyls عبارةً عن حلقة ثنائية بها 6 أو 7 ذرات. في تجسيد آخر كذلك، تكون السيكليل غير المتجانسة عبارةً عن حلقة أحادية غير أروماتية بها 4 إلى 7 ذرات. في تجسيد آخر، تكون السيكليل غير المتجانسة عبارةً عن حلقة ثنائية حلزونية أو مجسرة بها 6 إلى 8 ذرات. يمكن إرفاق مجموعة السيكليل غير المتجانسة heterocyclyls عند ذرة غير متجانسة أو ذرة كربون. من بين أمثلة مجموعات السيكليل غير المتجانسة heterocyclyls ، على سبيل المثال لا الحصر، أزيريدينيل aziridinyl، أوكسيرانيل oxiranyl، ثيرانيل thiiranyl، أوكسازيريدينيل oxaziridinyl، أزيتيدينيل azetidinyl، أوكسيتانيل oxetanyl، ثينتانيل thietanyl، بيروليدينيل pyrrolidinyl، تترا هيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl، ثيولانيل thiolanyl، إيميدازوليدينيل imidazolidinyl، بيرازوليدينيل pyrazolidinyl، أوكسازوليدينيل oxazolidinyl، أيزوكسازوليدينيل isoxazolidinyl، ثيازوليدينيل thiazolidinyl، أيزوثيازوليدينيل isothiazolidinyl، دايوكسولانيل dioxolanyl، داي ثيولانيل dithiolanyl، أوكسا ثيولانيل oxathiolanyl، بيبريدينيل piperidinyl، تترا هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl، ثيانيل thianyl، بيبرازينيل piperazinyl، مورفولينيل morpholinyl، ثيو مورفولينيل thiomorpholinyl، دايوكسانيل dioxanyl، داي ثيانيل dithianyl، تراي أوكسانيل trioxanyl، تراي ثيانيل trithianyl، أزيبانيل azepanyl، أوكسيبانيل oxepanyl، ثيبانيل thiepanyl، داي هيدرو فيورانيل dihydrofuranyl، إيميدازولينيل imidazolinyl، داي هيدرو بيرانيل dihydropyranyl، وحلقات أريل غير متجانسة heteroaryl بها أزيتيل azetyl، ثيتيل thietyl، بيروليل pyrrolyl، فيورانيل furanyl، ثيو فينيل thiophenyl (أو ثينيل thienyl)، إيميدازوليل imidazolyl، بيرازوليل pyrazolyl، أوكسازوليل oxazolyl، أيزوكسازوليل isoxazolyl، ثيازوليل thiazolyl، أيزوثيازوليل isothiazolyl، فيورازانيل furazanyl، أوكسا دايازوليل oxadiazolyl، ثياديازوليل thiadiazolyl، داي ثيازوليل dithiazolyl، تريازوليل triazolyl، تترازوليل tetrazolyl، بيريدينيل pyridinyl، بيرانيل pyranyl، ثيو بيرانيل thiopyranyl، بيرازينيل pyrazinyl، بيريميدين يل pyrimidinyl، بيريدازينيل pyridazinyl، أوكسازينيل oxazinyl، ثيازينيل thiazinyl، دايوكسينيل dioxinyl، داي ثينيل dithiinyl، أوكسا ثيانيل oxathianyl، تراي ازينيل

triazinyl، تترازينيل tetrazinyl، أزيبينيل azepinyl، أوكسيبينيل oxepinyl، ثيبينيل thiepinyl، داي أزيبينيل diazepinyl، وثيازيبينيل thiazepinyl وما شابه ذلك.

يشير المصطلح "نظام حلقي مدمج fused ring system"، على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، إلى نظام حلقي به حلقتان يتم اختيار كل منهما على حدة من كربو سيكليل carbocyclylأو سيكليل غير متجانسة heterocyclyl، حيث تشترك الصيغتان الحلقيتان في ذرتين حلقتين متجاورتين. قد يتضمن النظام الحلقي المدمج ما يتراوح من 9 إلى 12 ذرةً حلقية.

يشير المصطلح "نظام حلقي مجسر bridged ring system"، على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، إلى نظام حلقي به حلقة كربو سيكليل carbocyclylأو سيكليل غير متجانسة heterocyclyl حيث يتم توصيل الذرتين غير المتجاورتين للحلقة عبر (مجسر) من خلال واحدة أو أكثر من (على نحو مفضل من واحدة إلى ثلاث) الذرات التي تم اختيارها من C، N، O، أو S. قد يتضمن النظام الحلقي المجسر 6 إلى 8 ذرات حلقية.

يشير المصطلح "نظام حلقي حلزوني"، على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، إلى نظام حلقي به حلقتان يتم اختيار كل منهما من كربو سيكليل carbocyclylأو سيكليل غير متجانسة heterocyclyl، حيث تشترك الصيغتان الحلقيتان في ذرة حلقية واحدة. يكون للأنظمة الحلقية الحلزونية 5 إلى 8 ذرات حلقية.

في أحد التجسيدات، تكون السيكليل غير المتجانسة heterocyclyls عبارةً عن سيكليل غير متجانسة heterocyclyl أحادية الحلقة monocyclic heterocyclylبها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات. من بين أمثلة الأنظمة الحلقية غير المتجانسة والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات أحادية الحلقة، على سبيل المثال لا الحصر، أزيتيدينيل azetidinyl، بيروليدينيل pyrrolidinyl، تترا هيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl، ثيولانيل thiolanyl، إيميدازوليدينيل imidazolidinyl، بيرازوليدينيل pyrazolidinyl، أوكسازوليدينيل oxazolidinyl، أيزوكسازوليدينيل isoxazolidinyl، ثيازوليدينيل thiazolidinyl، أيزوثيازوليدينيل isothiazolidinyl، دايوكسولانيل dioxolanyl، داي ثيولانيل dithiolanyl، أوكسا ثيولانيل oxathiolanyl، بيبريدينيل piperidinyl، تترا هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl، ثيانيل thianyl، بيبرازينيل

piperazinyl، مورفولينيل morpholinyl، ثيو مورفولينيل thiomorpholinyl، دايوكسانيل dioxanyl، داي ثيانيل dithianyl، داي هيدرو فيورانيل dihydrofuranyl، إيميدازولينيل imidazolinyl، داي هيدرو بيرانيل dihydropyranyl، بيروليل pyrrolyl، فيورانيل furanyl، ثيو فينيل thiophenyl (أو ثينيل thienyl)، إيميدازوليل imidazolyl، بيرازوليل pyrazolyl، أوكسازوليل oxazolyl، أيزوكسازوليل isoxazolyl، ثيازوليل thiazolyl، أيزوثيازوليل isothiazolyl، فيورازانيل furazanyl، أوكساديازولديل oxadiazolyl، ثياديازولديل thiadiazolyl، داي ثيازوليل dithiazolyl، تريازوليل triazolyl، تترازوليل tetrazolyl، بيريدينيل pyridinyl، بيرانيل pyranyl، ثيو بيرانيل thiopyranyl، بيرازينيل pyrazinyl، بيريميدين يل pyrimidinyl، بيريدازينيل pyridazinyl، أوكسازينيل oxazinyl، ثيازينيل thiazinyl، دايوكسينيل dioxinyl، داي ثينيل dithiinyl، أوكسا ثيانيل oxathianyl، تراي ازينيل triazinyl، وتترازينيل tetrazinyl.

في تجسيد آخر، تكون السيكليل غير المتجانسة heterocyclyls عبارةً عن سيكليل مشبعة غير متجانسة أحادية الحلقة monocyclic heterocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات. من بين أمثلة الأنظمة الحلقية غير المتجانسة المشبعة والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات أحادية الحلقة، على سبيل المثال لا الحصر، أزيتيدينيل azetidinyl، بيروليدينيل pyrrolidinyl، تترا هيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl، ثيولانيل thiolanyl، إيميدازوليدينيل imidazolidinyl، بيرازوليدينيل pyrazolidinyl، أوكسازوليدينيل oxazolidinyl، أيزوكسازوليدينيل isoxazolidinyl، ثيازوليدينيل thiazolidinyl، أيزوثيازوليدينيل isothiazolidinyl، دايوكسولانيل dioxolanyl، داي ثيولانيل dithiolanyl، أوكسا ثيولانيل oxathiolanyl، بيبريدينيل piperidinyl، تترا هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl، ثيانيل thianyl، بيبرازينيل piperazinyl، مورفولينيل morpholinyl، ثيو مورفولينيل thiomorpholinyl، دايوكسانيل dioxanyl، وداي ثينيل dithiinyl. في أحد التجسيدات، تكون السيكليل المشبعة غير المتجانسة أحادية الحلقة والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات عبارةً عن أزيتيدينيل azetidinyl، أوكسيتانيل oxetanyl، بيروليدينيل pyrrolidinyl، تترا هيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl، ثيولانيل thiolanyl، إيميدازوليدينيل imidazolidinyl، بيرازوليدينيل pyrazolidinyl،

أوكسازوليدينيل oxazolidinyl، أيزوكسازوليدينيل isoxazolidinyl، ثيازوليدينيل thiazolidinyl، أيزوثيازوليدينيل isothiazolidinyl، دايوكسولانيل dioxolanyl، داي ثيولانيل dithiolanyl، أوكسا ثيولانيل oxathiolanyl، بيبريدينيل piperidinyl، تترا هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl، ثيانيل thianyl، بيبرازينيل piperazinyl، مورفولينيل morpholinyl، ثيو مورفولينيل thiomorpholinyl، أو دايوكسينيل dioxinyl. في تجسيد آخر، تكون السيكليل المشبعة غير المتجانسة أحادية الحلقة والتي بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات عبارةً عن أوكسيتانيل oxetanyl، تترا هيدرو فيورانيل tetrahydrofuranyl، أو تترا هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير المصطلح " كربو سيكليل "carbocyclyl إلى مجموعات هيدروكربون hydrocarbon مشبعة أو غير مشبعة أحادية أو ثنائية الحلقة والتي بها 3-7 ذرات كربون، 3-5، 3-6، 4-6، أو 5-7 ذرات كربون. يشمل المصطلح "كربو سيكليل" مجموعات سيكلو ألكيل cycloalkyl ومجموعات أروماتي. يشير المصطلح "سيكلو ألكيل cycloalkyl" إلى مجموعات هيدروكربون hydrocarbon أحادية أو ثنائية الحلقة أو حلزونية تامة التشبع وبها 3-7 ذرات كربون، 3-6 ذرات كربون، أو 5-7 ذرات كربون. من بين أمثلة مجموعات الكربو سيكليل أحادية الحلقة monocyclic carbocyclyl، على سبيل المثال لا الحصر، سيكلو بروبيل cyclopropyl، سيكلو بيوتيل cyclobutyl، سيكلو بنتيل cyclopentyl ، سيكلو هكسيل cyclohexyl، سيكلو هبتيل cycloheptyl، سيكلو بروبنيل cyclopropenyl، سيكلو بيوتينيل cyclobutenyl، سيكلو بينينتيل cyclopenentyl، سيكلو هكسينيل cyclohexenyl، سيكلو هبتينيل cycloheptenyl، سيكلو بيتا دايينيل cyclobutadienyl، سيكلو بنتا دايينيل cyclopentadienyl، سيكلو هكسا داينيل cyclohexadienyl، سيكلو هبتاداينيل cycloheptadienyl، فينيل phenyl وسيكلو هبتا تريانيل cycloheptatrienyl. من بين أمثلة مجموعات الكربو سيكليل carbocyclyl ثنائية الحلقة دي سيكلو [2. 1. 1]هكسيل bicyclo[2.1.1]hexyl، باي سيكلو [2. 2. 1] هبتيل bicyclo[2.2.1]heptyl، باي سيكلو [2. 2. 1]هبتينيل bicyclo[2.2.1]heptenyl، تراي سيكلو [2. 2. 1. 02، 6] هبتانيل tricyclo[2.2.1.02,6]heptanyl، 6، 6-داي ميثيل باي سيكلو [3. 1. 1] هبتيل 6,6-

dimethylbicyclo[3.1.1]heptyl، أو 2، 6، 6- تراي ميثيل باي سيكلو [3. 1. 1] هبتيل trimethylbicyclo[3.1.1]heptyl-2,6,6، سبيرو [2. 2]بنتانيل spiro[2.2]pentanyl، وسبيرو [3. 3] هبتانيل spiro[3.3]heptanyl. في أحد التجسيدات، تكون الكربو سيكليل carbocyclylعبارةً عن كربو سيكليل أحادية الحلقة monocyclic carbocyclyl بها ما يتراوح من 4 إلى 6 ذرات. في تجسيد آخر، تكون الكربو سيكليل عبارةً عن كربو سيكليل بها 3 إلى 5 ذرات. في أحد التجسيدات، تكون الكربو سيكليل carbocyclylعبارةً عن C4-6≠ سيكلو ألكيل cycloalkyl. في تجسيد آخر كذلك، تكون الكربو سيكليل عبارةً عن سيكلو بيوتيل cyclobutyl، سيكلو بنتيل cyclopentyl أو سيكلو هكسيل cyclohexyl.

في الحالات التي يكون فيها المركب الوارد بهذه الوثيقة قاعديًا أو حمضيًا لتكوين أملاح حمضية أو قاعدية ثابتة غير سامة، قد يكون تحضير وإعطاء المركبات كأملاح مقبولة صيدليًا مناسبًا. من بين أمثلة الأملاح المقبولة صيدليًا أملاح إضافة أحماض عضوية تتكون مع أحماض تشكل أنيونًا مقبولًا فيزيولوجيًا، على سبيل المثال، توسيلات tosylate ، ميثان سلفونات methanesulfonate، أسيتات acetate، سيترات citrate، مالونات malonate، طرطرات tartarate، سكسينات succinate، بنزوات benzoate، أسكوربات ascorbate، α-كيتوجلوتارات α ketoglutarate، أو α-جليسيرو فوسفات α-glycerophosphate. يمكن أيضًا تكوين أملاح غير عضوية، تتضمن أملاح هيدروكلوريد hydrochloride، سلفات sulfate، نيترات nitrate، بيكربونات bicarbonate، وكربونات carbonate .

يمكن الحصول على الأملاح المقبولة صيدليًا باستخدام إجراءات قياسية معروفة في المجال، على سبيل المثال من خلال تفاعل مركب قاعدي على نحو كافٍ مثل أمين مع حمض مناسب يؤدي إلى الحصول على أنيون مقبول فيزيولوجيًا. يمكن أيضًا تكوين أملاح فلزات قلوية (على سبيل المثال، صوديوم sodium، بوتاسيوم potassium أو ليثيوم lithium) أو فلزات قلوية أرضية (على سبيل المثال كالسيوم calcium) من أحماض كربوكسيليك carboxylic acids .

يمكن تحضير أملاح إضافة أساسية مقبولة صيدليًا من قواعد عضوية وغير عضوية. يمكن أن تتضمن الأملاح من قواعد غير عضوية، على سبيل المثال لا الحصر، أملاح صوديوم sodium، بوتاسيوم potassium، ليثيوم lithium، أمونيوم ammonium، كالسيوم calcium أو مجنسيوم

magnesium . يمكن أن تتضمن الأملاح المشتقة من قواعد غير عضوية، على سبيل المثال لا الحصر ، أملاح من مركبات أمين أولية، أو ثانوية أو ثالثية، مثل مركبات ألكيل أمين alkyl amines، داي ألكيل أمين dialkyl amines، تراي ألكيل أمين trialkyl amines، ألكيل أمين بها استبدال substituted alkyl amines، داي (ألكيل بها استبدال) أمين di(substituted alkyl) amines ، تراي (ألكيل بها استبدال) أمين tri(substituted alkyl) amines، ألكنيل أمين alkenyl amines، داي ألكنيل أمين dialkenyl amines، تراي ألكنيل أمين trialkenyl amines، ألكنيل أمين بها استبدال substituted alkenyl amines، داي (ألكنيل بها استبدال) أمين di(substituted alkenyl) amines ، تراي (ألكنيل بها استبدال) أمين tri(substituted alkenyl) amines ، سيكلو ألكيل أمين cycloalkyl amines ، داي (سيكلو ألكيل) أمين di(cycloalkyl) amines ، تراي (سيكلو ألكيل) أمين tri(cycloalkyl) amines ، سيكلو ألكيل أمين cycloalkyl amines ، داي سيكلو ألكيل أمين بها استبدال ، تراي سيكلو ألكيل أمين بها استبدال، سيكلو ألكنيل أمين cycloalkenyl amines ، داي (سيكلو ألكنيل) أمين di(cycloalkenyl) amines ، تراي (سيكلو ألكنيل) أمين tri(cycloalkenyl) amines ، سيكلو ألكنيل أمين بها استبدال substituted cycloalkenyl amines ، داي سيكلو ألكنيل أمين بها استبدال disubstituted cycloalkenyl amine ، تراي سيكلو ألكنيل أمين بها استبدال trisubstituted cycloalkenyl amines ، أريل أمين aryl amines ، داي أريل أمين diaryl amines ، تراي أريل أمين triaryl amines ، أريل غير متجانسة أمين heteroaryl amines ، داي أريل غير متجانسة أمين diheteroaryl amines ، تراي أريل غير متجانسة أمين triheteroaryl amines ، سيكلو ألكيل أمين غير متجانسة heterocycloalkyl amines ، داي سيكلو ألكيل أمين غير متجانسة diheterocycloalkyl amines ، تراي سيكلو ألكيل أمين غير متجانسة triheterocycloalkyl amines ، أو داي وتراي أمين مخلوطة حيث تكون مجموعتا استبدال على الأقل على الأمين مختلفةً وقد تكون عبارةً عن ألكيل، ألكيل بها استبدال، ألكنيل، ألكنيل بها استبدال، سيكلو ألكيل cycloalkyl، سيكلو ألكيل بها استبدال، سيكلو ألكنيل، سيكلو ألكنيل بها استبدال، أريل، أريل غير متجانسة heteroaryl، أو سيكلو ألكيل غير متجانسة وما شابه ذلك. كما تم أيضًا تضمين مركبات أمين حيث تشكل مجموعتا استبدال أو ثلاث مجموعات استبدال، مع أمينو النيتروجين، مجموعة سيكلو ألكيل

cycloalkyl أو أريل غير متجانسة heteroaryl غير متجانسة. من بين الأمثلة غير الحصرية لمجموعات الأمين، أيزو بروبيل أمين isopropylamine، تراي ميثيل أمين trimethyl amine، داي إيثيل أمين diethyl amine، تراي (أيزو- بروبيل) أمين tri(iso-propyl) amine، تراي (n- بروبيل) أمين tri(n-propyl) amine، إيثانول أمين ethanolamine، 2-داي ميثيل أمينو إيثانول 2-dimethylaminoethanol ، تراي ميث أمين trimethamine ، ليسين lysine، أرجينين arginine، هيستيدين histidine ، كافيين caffeine ، بروكايين procaine ، هيدرابامين hydrabamine ، كولين choline ، بيتايين betaine ، إيثيلين داي أمين ethylenediamine ، جلوكوز أمين glucosamine ، N- ألكيل جلوكامين N- ALKYLGLUCAMINES، ثيوبرومين theobromine، مركبات بيورين purines ، بيبرازين piperazine ، بيبريدين piperidine ، مورفولين morpholine ، أو N-إيثيل بيبريدين N- ethylpiperidine ، وما شابه ذلك. قد تكون مشتقات أحماض الكربوكسيليك الأخرى مفيدةً، على سبيل المثال، أحماض كربوكسيليك أميد carboxylic acid amides، بما في ذلك مجموعات كربوكساميد carboxamides ، ألكيل كربوكساميد صغرى lower alkyl carboxamides ، أو داي ألكيل كربوكساميد dialkyl carboxamides ، وما شابه ذلك.

يمكن أن تحتوي المركبات أو أملاح منها مقبولة صيدليًا حسبما ورد وصفه في هذه الوثيقة، على واحد أو أكثر من المراكز غير المتماثلة في الجزيئ. وفقًا للكشف الحالي من المفهوم أن أي صيغة بنائية لا تحدد الكيمياء الفراغية تشمل جميع المتجاسمات المتعددة (على سبيل المثال، مزدوجات التجاسم والمتشاكلات) في صورة نقية أو نقية إلى حدٍ كبير، وكذلك أخلاط منها (مثل خليط راسيمي، أو خليط غني تشاكليًا). يُعرف في المجال كيفية تحضير هذه الصور النشطة ضوئيًا (على سبيل المثال، إذابة الصورة الراسيمية من خلال تقنيات إعادة البلورة، التخليق من المواد البادئة النشطة ضوئيًا، من خلال التخليق الكيرالي، أو الفصل الاستشرابي باستخدام طورٍ كيرالي ثابت).

عند وصف متجاسم بعينه للمركب باسم أو صيغة بنائية، يبلغ النقاء التجاسمي الكيميائي للمركبات على الأقل 20%، 30%، 40%، 50%، 60%، 70%، 80%، 90%، 95%، 97%،

99%، 99.5% أو 99.9%. يعني "النقاء التجاسمي الكيميائي" النسبة المئوية للمتجاسم بالنسبة للوزن المجمع لكل المتجاسمات.

عند وصف متشاكل بعينه للمركب باسم أو صيغة بنائية، يبلغ النقاء التشاكلي الكيميائي للمركبات على الأقل 20%، 30%، 40%، 50%، 60%، 70%، 80%، 90%، 95%، 97%، 99%، 99.5% أو 99.9%. يعني "النقاء التشاكلي الكيميائي" النسبة المئوية للمتشاكل بالنسبة للوزن المجمع لكل المتشاكلات.

عند تسمية أو صف الكيمياء الفراغية لمركب ورد الكشف عنه من خلال صيغةٍ بنائية، واشتمال الصيغة البنائية المسماة أو الموصوفة على أكثر من متجاسم (على سبيل المثال، كما في مزدوجي تجاسم)، من المفهوم تضمين واحدٍ أو أي خليط من المتجاسمات المدرجة. من المفهوم أيضًا أن النقاء التجاسمي للمتجاسمات المسماة أو الموصوفة يبلغ على الأقل 20%، 30%، 40%، 50%، 60%، 70%، 80%، 90%، 95%، 97%، 99%، 99.5% أو 99.9%. يعني النقاء التجاسمي النسبة المئوية للمتجاسمات المطلوبة التي يشملها الاسم أو الصيغة البنائية بالنسبة للوزن المجمع لكل المتجاسمات.

عند تسمية أو وصف مركب ورد الكشف عنه من خلال الصيغة البنائية دون الإشارة إلى الكيمياء الفراغية، وعندما يكون للمركب مركز كيرالي، يُفهم أن الاسم أو الصيغة البنائية تشمل متشاكلًا للمركب في صورته النقية أو النقية إلى حدٍ كبير، وكذلك أخلاط منه (مثل خليط راسيمي للمركب وأخلاط غنية بمتشاكل بالنسبة للأيزومر الضوئي المناظر له).

عند تسمية أو وصف مركب ورد الكشف عنه من خلال الصيغة البنائية دون الإشارة إلى الكيمياء الفراغية، وعندما يكون للمركب، على سبيل المثال، مركزان كيراليان على الأقل، من المفهوم أن التسمية أو الصيغة البنائية تشمل متجاسمًا في صورته النقية أو النقية إلى حدٍ كبير، وكذلك أخلاطها منها (مثل أخلاط من المتجاسمات وأخلاط من المتجاسمات الي يتم تخصيب واحدٍ منها أو أكثر بالنسبة للمتجاسم (المتجاسمات) الأخرى).

قد توجد المركبات التي ورد الكشف عنها في صور صنوية وأخلاط وصور صنوية فردية منفصلة. إضافةً إلى ذلك، يمكن أن تظهر بعض المركبات عدة صور.

في أحد التجسيدات، تتضمن مركبات الاختراع أو ملح منها مقبول صيدليًا ديوتريوم.

يتمثل تجسيد آخر في تركيبة صيدلية تشتمل على مركب واحد على الأقل ورد وصفه في هذه الوثيقة، أو ملح منه مقبول صيدليًا، ومادة حاملة واحدة على الأقل مقبولة صيدليًا.

يمكن استخدام المركبات، أو أملاح منها مقبولة صيدليًا وفقًا لما ورد وصفه في هذه الوثيقة لخفض نشاط تيروسين كيناز لبروتون Bruton's tyrosine kinase (Btk) ، أو للتأثير بصورة أو بأخرى على خواص و/أو سلوك Btk، على سبيل المثال، الثبات، الفسفرة، نشاط الكيناز، التفاعلات مع بروتينات أخرى، الى اخره.

في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي طرقًا لخفض نشاط Btk الإنزيمي. في بعض التجسيدات، تتضمن هذه الطرق ملامسة Btk مع كمية فعالة من مثبط Btk. لذا، فإن الاختراع الحالي يوفر كذلك طرقًا لتثبيط نشاط Btk الإنزيمي من خلال ملامسة Btk مع مثبط Btk الوارد بالاختراع الحالي.

يتضمن أحد تجسيدات الاختراع طريقةً لعلاج اضطراب مستجيب لتثبيط تيروسين كيناز لبروتون Bruton's tyrosine kinase (Btk) في خاضع تشتمل على إعطاء الخاضع المذكور كمية فعالة من مركب واحد على الأقل ورد وصفه في هذه الوثيقة، أو ملح منه مقبول صيدليًا.

في أحد التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي طرقًا لعلاج اضطرابات ذاتية المناعة، اضطرابات الالتهابات، وسرطانات في خاضع بحاجة إليها تشتمل على إعطاء الخاضع المذكور كميةً فعالة من مركب واحد على الأقل ورد وصفه في هذه الوثيقة، أو ملح منه مقبول صيدليًا.

يشير المصطلح "اضطرابات ذاتية المناعة" أمراضًا أو اضطرابات تنطوي على استجابة مناعية غير مناسبة ضد مولدات ضد أصلية، مثل إلتهاب الدماغ النخاعي الحاد المنتشر (ADEM) acute disseminated encephalomyelitis، مرض أديسون Addison's disease، داء الثعلبة alopecia areata ، متلازمة الأجسام المضادة للشحوم الفوسفورية (APS) antiphospholipid antibody syndrome، فقر الدم الانحلالي ذاتي المناعة autoimmune hemolytic anemia ، التهاب الكبد ذاتي المناعة autoimmune hepatitis ، التهاب الفقعان الفقاعي (BP) bullous pemphigoid، مرض بطني Coeliac disease ،

التهاب الجلد والعضل dermatomyositis ، مرض السكر من النوع الأول diabetes mellitus type 1، متلازمة جود باستشار Goodpasture's syndrome ، متلازمة جريفز Graves' disease ، متلازمة جليان باريه (GBS) Guillain–Barre syndrome، مرض هاشيموتو Hashimoto's disease ، فرفرية نقص الصفيحات مجهول السبب idiopathic thrombocytopenic purpura ، مرض الذئبة الحمامية lupus erythematosus ، مرض الانسجة الضامة المختلطة mixed connective tissue disease ، مرض التصلب المتعدد multiple sclerosis ، الوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis ، التهاب الفقاع الشائع pemphigus vulgaris ، فقر الدم الخبيث pernicious anaemia ، التهاب العضلات polymyositis ، التشمع الصفراوي الأولي primary biliary cirrhosis ، متلازمة سوجورن Sjogren's syndrome ، التهاب الشريان الصدغي temporal arteritis ، متلازمة ويجينار Wegener's granulomatosis. يشمل مصطلح "الاضطرابات الالتهابية" الأمراض أو الاضطرابات التي تنطوي على التهاب حاد أو مزمن مثل الحساسية allergies والربو asthma والتهاب البروستاتة prostatitis والتهاب كبيبات الكلى glomerulonephritis ومرض التهاب الحوض (PID) pelvic inflammatory disease ومرض التهاب الأمعاء inflammatory bowel disease (IBD، مثل مرض كرون Crohn's disease والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis)، إصابة نقص التروية reperfusion injury ، التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis ، ورفض الجسم للأعضاء المنزرعة transplant rejection ، والتهاب الأوعية الدموية vasculitis. في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي أو الذئبة. في بعض التجسيدات، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج التصلب المتعدد.

يتضمن المصطلح "السرطان" الأمراض أو الاضطرابات التي تنطوي على نمو و/ أو انتشار غير طبيعي للخلايا، مثل الورم الدبقي glioma وسرطان الغدة الدرقية thyroid carcinoma وسرطان الثدي breast carcinoma وسرطان الرئة lung cancer (مثل سرطان الرئة ذي الخلايا الصغيرة وغير الصغيرة) وسرطان المعدة، أورام المعدة والأمعاء السرطانية، سرطان البنكرياس، سرطان القناة الصفراوية، سرطان المبيض، سرطان بطانة الرحم، سرطان البروستاتة،

سرطان الخلايا الكلوية، سرطان الغدد الليمفاوية (على سبيل المثال، سرطان الغدد الليمفاوية الكشمي ذي الخلايا الكبيرة)، اللوكيميا (على سبيل المثال، اللوكيميا النخاعية الحادة، لوكيميا الخلايا التائية، لوكيميا الغدد الليمفاوية المزمنة)، الورم النخاعي المتعدد، ورم الظهارة المتوسطة الخبيثة، سرطان الجلد الخبيث، وسرطان القولون (على سبيل المثال سرطان القولون والمستقيم الناتج عن عدم استقرار الساتل المكروي). في بعض النماذج، يوفر الاختراع الحالي طريقة لعلاج سرطان الدم أو سرطان الغدد الليمفاوية.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يمكن استخدام المصطلح "خاضع" و"المريض" بالتبادل، ويعني الثدييات التي تحتاج إلى علاج، مثل الحيوانات الأليفة (مثل الكلاب والقطط وما شابه ذلك)، حيوانات المزارع (مثل الأبقار، الخنازير والخيول والأغنام والماعز وما شابه) وحيوانات التجارب (مثل الفئران والفئران والخنازير الغينية وما شابه ذلك). عادةً ما يكون الخاضع إنسانًا بحاجة إلى علاج.

على النحو المستخدم في هذه الوثيقة، يشير المصطلح "علاج" أو "علاج" إلى الحصول على التأثير الدوائي و/ أو الفسيولوجي المطلوب. يمكن أن يكون التأثير علاجيًا، والذي يتضمن تحقيق واحد أو أكثر من النتائج التالية، جزئيًا أو إلى حدٍ كبير: تقليل مرض أو اضطراب أو متلازمة جزئيًا أو كليًا؛ تحسين أو تحسين الأعراض أو المؤشرات الإكلينيكية المرتبطة بالاضطراب؛ أو تأخير أو تثبيط أو تقليل احتمال تطور المرض أو الاضطراب أو المتلازمة.

يمكن أن تتراوح الجرعة الفعالة للمركب الوارد في هذه الوثيقة، أو ملح منه مقبول صيدلانياً، والتي تُعطى لخاضع ما بين 10 ميكرو جرام -500 مجم.

يشتمل إعطاء مركب موصوف هنا، أو ملح منه مقبول صيدلياً، للثدييات على أي طريقة توصيل مناسبة. يشمل إعطاء مركب موصوف هنا أو ملح منه مقبول صيدلانياً، لكائن ثديي، إعطاء مركب موصوف هنا، أو ملح منه مقبول صيدلانياً، موضعيًا، معويًا، عن طريق وريد، عبر جلد، عن طريق الاستنشاق، داخل الصهاريج اللمفية، داخل جافية، داخل مهبل، داخل وريد، داخل عضلة، تحت جلد، داخل أدمة أو داخل الجسم الزجاجي للكائن الثديي. يشمل إعطاء كائن ثديي، الإعطاء موضعيًا أو معويًا أو عن طريق الوريد أو عبر الجلد أو عبر الغشاء المخاطي، عن

طريق الاستنشاق، داخل الصهاريج اللمفية، داخل جافية، داخل مهبل، داخل وريد، داخل عضلة، تحت جلد، داخل أدمة أو داخل الجسم الزجاجي للكائن الثديي داخل أو على سطح جسم الكائن الثديي مركب ورد وصفه في هذه الوثيقة، أو ملح منه مقبول صيدليًا.

وعليه، يمكن إعطاء مركب أو ملح منه مقبول صيدليًا حسبما ورد وصفه في هذه الوثيقة، جهازيًا أو عبر الفم، على سبيل المثال، في توليفة مع مادة ناقلة مقبولة صيدليًا مثل مادة مخففة خاملة أو مادة حاملة صالحة للأكل. قد يتم وضعها في كبسولات جيلاتينية صلبة أو ناعمة، أو قد يتم ضغطها في أقراص، أو يمكن دمجها مباشرة مع غذاء المريض. وللإعطاء عبر الفم، يمكن الجمع بين مركب أو ملح منه مقبول صيدلانياً كما هو موصوف هنا مع واحد أو أكثر من السواغات واستخدامه في شكل أقراص قابلة للابتلاع، أقراص شدقية، أقراص طبية، كبسولات، أكاسير، معلقات، أشربة، أو رقاقات، وما شابه ذلك. يجب أن تحتوي هذه التركيبات والمستحضرات على ما لا يقل عن 0.1 % من المركب الفعال. وبالطبع، قد تتراوح النسبة المئوية للتركيبات والمستحضرات على نحو مناسب بين حوالي 2 إلى 60% من وزن شكل جرعة وحدة معينة. يمكن أن تكون كمية المركب الفعال في هذه التركيبات المفيدة علاجيًا بحيث يتم الحصول على مستوى جرعة فعال.

يمكن أن تشمل الأقراص، والأقراص الطبية، والحبوب، والكبسولات، وما شابه ذلك ما يلي: صمغ كثيراء، سنط، نشا ذرة أو جيلاتين؛ سواغ مثل داي كالسيوم فوسفات؛ عامل تفكك مثل نشا الذرة ونشا البطاطا وحمض الألجنيك وما شابه ذلك؛ مادة تشحيم مثل مجنسيوم ستيارات؛ أو عامل تحلية مثل السكروز أو الفركتوز أو اللاكتوز أو الأسبارتام أو عامل مكسب للنكهة.

يمكن أيضًا إعطاء المركب الفعال عن طريق الوريد أو داخل الصفاق بالتسريب أو الحقن. يمكن تحضير محاليل المركب الفعال أو أملاحه بالماء، مخلوطًا اختياريًا مع خافض للتوتر السطحي غير سام.

يمكن أن تشمل أمثلة أشكال الدواء الصيدلانية للحقن أو التسريب محاليل أو مشتتات مائية معقمة أو مساحيق معقمة تشتمل على المادة الفعالة التي يتم تكييفها من أجل التحضير الفوري لمحاليل

أو مشتتات معقمة قابلة للحقن أو للدمج. في جميع الحالات، يجب أن يكون الشكل النهائي للجرعة معقمًا ومائعًا ومستقرًا في ظروف التصنيع والتخزين.

يمكن تحضير المحاليل المعقمة القابلة للحقن بدمج المركب الفعال بالكمية المطلوبة في المذيب المناسب مع مجموعة متنوعة من المكونات الأخرى المذكورة أعلاه، كما هو مطلوب، ثم تعقيم المرشح. في حالة المساحيق المعقمة لتحضير المحاليل المعقمة القابلة للحقن، يمكن أن تتمثل طرق التحضير المفضلة في تقنيات التجفيف بالتفريغ والتجميد، والتي يمكن أن تنتج مسحوقًا من المكون الفعال بالإضافة إلى أي مكون إضافي مرغوب موجود في المحاليل التي سبق ترشيحها بالتعقيم.

يمكن أن تشتمل أمثلة المواد الصلبة على مواد صلبة مفتتة جيدًا مثل التالك والطفْل والسليلوز البلوري الدقيق والسيليكا والألومينا وما شابه ذلك. تشمل المواد الحاملة السائلة المفيدة الماء أو الكحول أو الجليكول أو خليط من الكحول/الجليكول-الماء، حيث يمكن إذابة المركبات أو أملاح منها مقبولة صيدلانياً كما هو موصوف هنا عند مستويات فعالة، اختيارياً بمساعدة المواد الخافضة للتوتر السطحي غير السامة.

يمكن تحديد الجرعات المفيدة من مركب أو ملح منه مقبول صيدلانياً كما هو موصوف هنا بمقارنة فاعليتها في المختبر، وفي نشاط الجسم الحي في النماذج الحيوانية. تُعرف في المجال طرق استقراء الجرعات الفعالة في الفئران، وغيرها من الحيوانات، والإنسان؛ على سبيل المثال، البراءة الأمريكية رقم 4/938.949، والتي أُدرجت ضمن مراجع هذه الوثيقة.

قد تتباين كمية مركب أو ملح منه مقبول صيدليًا حسبما ورد وصفه في هذه الوثيقة، مطلوب لاستخدامه في العلاج ليس فقط حسب الملح المحدد الذي تم اختياره لكن أيضًا حسب مسار الإعطاء، وطبيعة الحالة الجاري علاجها وعمر وحالة المريض وقد تخضع في النهاية لتقدير الطبيب أو الإكلينيكي المختص. وعلى الرغم من ذلك وعلى نحو عام، قد تتراوح الجرعة من حوالي 0.1 إلى حوالي 10 مجم/كجم من وزن الجسم يوميًا.

يمكن إعطاء المركب أو ملح منه مقبول صيدليًا حسبما ورد وصفه في هذه الوثيقة على نحو مناسب في شكل جرعة وحدة؛ على سبيل المثال، يحتوي على 0.01 إلى 10 مجم، أو 0.05 إلى

1 مجم، من العنصر الفعال لكل شكل جرعة وحدة. في بعض التجسيدات، قد تكون الجرعة التي يمكن أن تبلغ 5 مجم/كجم أو أقل مناسبةً.

يمكن تشكيل الجرعة المطلوبة بسهولة في جرعة واحدة أو عدة جرعات مقسمة يتم إعطاؤها خلال فترات زمنية مناسبة.

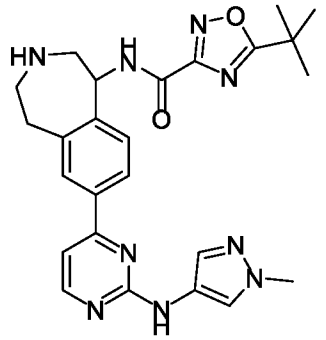
يمكن أن تشمل الطريقة التي تم الكشف عنها طقمًا يحتوي على مركب أو ملح منه مقبول صيدليًا حسبما ورد وصفه في هذه الوثيقة وموادًا تعليمية يمكن أن تصف إعطاء مركب أو ملح منه مقبول صيدليًا حسبما ورد وصفه في هذه الوثيقة أو تركيبة تشتمل على مركب أو ملح منه مقبول صيدليًا حسبما ورد وصفه في هذه الوثيقة لخلية أو خاضع. يجب تفسير ذلك على أنها تشتمل على تجسيدات أطقم أخرى معروفة لأولئك المهرة في المجال، مثل أطقم تشتمل على مذيب (مثل معقّم) لحل أو تعليق مركب أو ملح منه مقبول صيدليًا حسبما ورد وصفه في هذه الوثيقة أو تركيبة قبل إعطاء مركب أو ملح منه مقبول صيدليًا حسبما ورد وصفه في هذه الوثيقة أو تركيبة لخلية أو خاضع. في بعض التجسيدات، يمكن أن يكون الخاضع إنسانًا.

الأمثلة

طرق LCMS: تم تحليل العينات باستخدام جهاز Waters Acquity UPLC BEH C18، 1.7 ميكرو مولار 2.1 × 50 مم، رقم جزء الماكينة 186002350، نمط MS: نطاق فحص +MS:ESI 100-1000 دالتون. كشف PDA 210-400 نانو متر. وقد تضمنت الالطريقة المستخدمة تدرجًا خطيًا به 95% ماء /5% MeCN (الحالات الأولية) إلى 5% 2H0/95% MeCN عند 1 دقيقة، HOLD 5%2H0/95%MeCN إلى 1.3 دقيقة عند 0.7 ملليلتر/دقيقة في 0.1% حمض تراي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid (0.1% حجم/حجم) وبلغ حجم الحقن 0.5 ميكرو لتر.

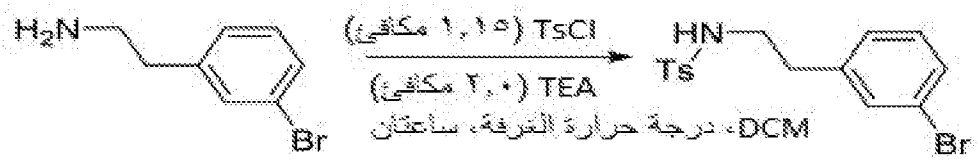
عمليات فصل SFC: تم إجراء كل عملية فصل في حالات محددة في الأمثلة أدناه، ومنها اسم العمود/رقم الجزء، طريقة الفصل، إعداد منظم الضغط الارتجاعي على نظام SFC، معدل التدفق، الطول الموجي للكشف، حجم الحقن، تركيز العينات، ومخفف العينات.

المثال 1: 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide



(المركب 1)

1. تخليق N-(3-برومو فينيثيل)-4-ميثيل بنزين سلفون أميد N-(3-BROMOPHENETHYL)-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE

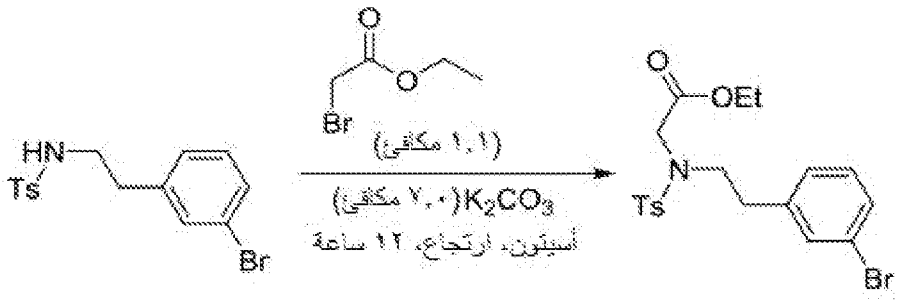


إلى خليط من 2-(3-برومو فينيل) إيثان أمين 2-(3-bromophenyl)ethanamine (2 جم، 10 مللي مول) في ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(10 ملليلتر)، تم إضافة تراي إيثيل أمين triethylamine (2.02 جم، 20 مللي مول) وTsCl (2.18 جم، 11.5 مللي مول) عند 0 درجة مئوية. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين، وتخفيفه بـ هيدروكسيد الصوديوم Sodium hydroxide (NaOH)(1 عياري، 100 ملليلتر) واستخلاصه بـ ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(100 ملليلتر). تم غسل الطبقة العضوية بماء (100 ملليلتر)، براين (100 ملليلتر)، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم (Na2SO4) Sodium sulfate) وتركيزها في وسط تفريغ لإعطاء N-(3-برومو فينيثيل)-4-ميثيل بنزين سلفون أميد N-(3-BROMOPHENETHYL)-4-

METHYLBENZENESULFONAMIDE (3.5 جم، الحصيلة: 100%) في صورة زيت ذي لون أصفر.

ESI-MS (M+H) +: 354.0. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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. تخليق إيثيل 2-(N-(3-برومو فينيثيل)-4-ميثيل فينيل سلفون أميدو) أسيتات ethyl 2-(N-(3-bromophenethyl)-4-methylphenylsulfonamido)acetate

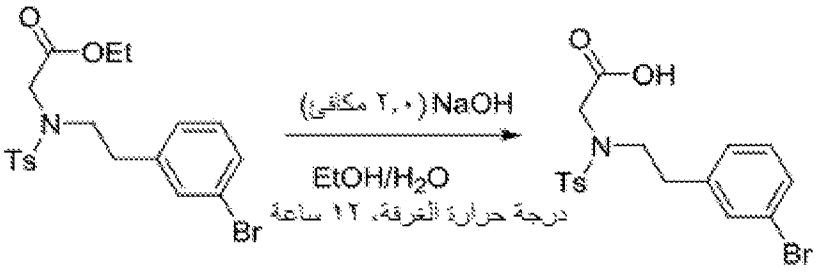


إلى خليط من N-(3-برومو فينيثيل)-4-ميثيل بنزين سلفون أميد N-(3-BROMOPHENETHYL)-4-METHYLBENZENESULFONAMIDE (7.2 جم، 20 ملي مول) في (CH3)2CO (80 ملليلتر)، تم إضافة كربونات البوتاسيوم (K2CO3) POTASSIUM CARBONATE(19.3 جم، 140 ملي مول) وإيثيل 2-برومو أسيتات ethyl 2-bromoacetate (3.67 جم، 22 ملي مول). تم تقليب الخليط عند 60 درجة مئوية لمدة 12 ساعة، وتبريدها إلى درجة حرارة الغرفة وترشيح الملح. تم تركيز ناتج الترشيح في وسط تفريغ لإعطاء إيثيل 2-(N-(3-برومو فينيثيل)-4-ميثيل فينيل سلفون أميدو) أسيتات ethyl 2-(N-(3-bromophenethyl)-4-methylphenylsulfonamido)acetate (8.78 جم، الحصيلة: 100%) في صورة زيت ذي لون أصفر.

ESI-MS (M+H) +: 440.0. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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. تخليق حمض 2-(N-(3-برومو فينيثيل)-4-ميثيل فينيل سلفون أميدو) أسيتيك 2--3)-N) bromophenethyl)-4-methylphenylsulfonamido)acetic acid

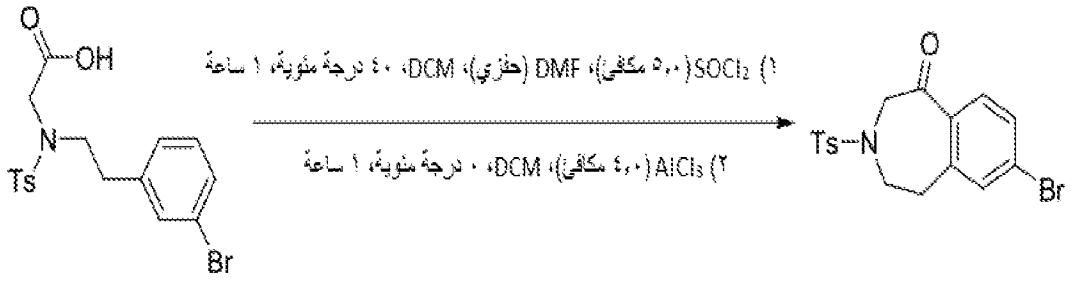


إلى محلول من إيثيل 2-(N-(3-برومو فينيثيل)-4-ميثيل فينيل سلفون أميدو) أسيتات ethyl 2-(N-(3-bromophenethyl)-4-methylphenylsulfonamido)acetate (8.78 مجم، 20 مللي مول) في إيثانول ethanol (EtOH) (40 ملليلتر) والماء WATER (H2O) (40 ملليلتر) تم إضافة هيدروكسيد الصوديوم Sodium hydroxide (NaOH) (1.6 جم، 40 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة. تم بعد ذلك خفض المذيب وضبط المادة المتبقية إلى رقم هيدروجيني = 3 بـ كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (HCl) (1 ع). تم استخلاص الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (100 ملليلتر × 3). تم تجفيف الطبقات العضوية (كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4)) وتركيزها في وسط تفريغ لإعطاء حمض 2-(N-(3-برومو فينيثيل)-4-ميثيل فينيل سلفون أميدو) أسيتيك 2--4-(N-(3-bromophenethyl)-methylphenylsulfonamido)acetic acid في صورة مادة صلبة ذات لون بني (8.2 جم، الحصيلة: 100%).

ESI-MS (M+H) +: 412.0. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

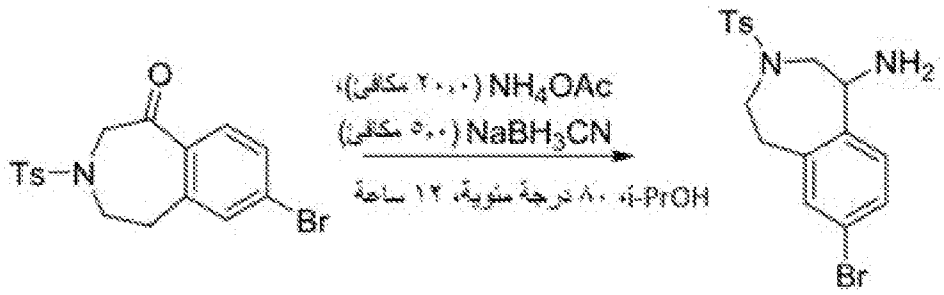
4. تخليق 7-برومو -3-توسيل-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[d]أزيبين-1-أون 7-bromo-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-one



إلى محلول من حمض 2-(N-(3-برومو فينيثيل)-4-ميثيل فينيل سلفون أميدو) أسيتيك 2-(N-(3-bromophenethyl)-4-methylphenylsulfonamido)acetic acid (8.2 جم، 20 ملي مول) في ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(100 ملليلتر) تم إضافة كلوريد الثيونيل Thionyl chloride (SOCl2) (11.9 جم، 100 ملي مول) وDMF (حفزي). تم تقليب خليط التفاعل عند 40 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. تم إزالة المذيب في ضغط منخفض وتجفيفه في وسط تفريغ لمدة ساعتين. تم إذابة المادة المتبقية في ثنائي كلورو ميثان (CH2Cl2) Dichloromethane(100 ملليلتر) وتبريدها في حمام ثلج. تم إضافة AlCl3 (10.56 جم، 80 ملي مول) وتقليب الخليط عند 0 درجة مئوية-درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة. تم صب الخليط على كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (HCl) مركز (20 ملليلتر) واستخلاصه بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (100 ملليلتر × 2). تم غسل الطبقات العضوية بماء (100 ملليلتر)، براين (100 ملليلتر)، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم Sodium (Na2SO4) sulfate)، وتركيزها في وسط تفريغ للحصول على مادة متبقية تم تنقيتها من خلال عمود هلام سيليكا (إيثر بترولي: EtOAc = 4: 1) لإعطاء 7-برومو -3-توسيل-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[d]أزيبين-1-أون 7-bromo-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-one في صورة مادة صلبة ذات لون بني (1.88 جم، الحصيلة: 24%).

ESI-MS (M+H) +: 394.1. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

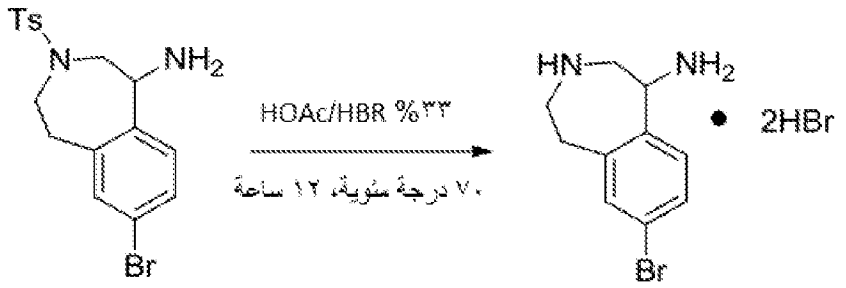
5. تخليق 7-برومو -3-توسيل-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[d]أزيبين-1- أمين 7-bromo-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amine



تخليق 7-برومو -3-توسيل-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[d]أزيبين-1- أمين 7-bromo-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amine كان مشابهًا لتخليق المثال 2. تم تنقية المادة المتبقية من خلال عمود هلام سيليكا (CH2Cl2: MeOH = 20: 1) لإعطاء 7-برومو -3-توسيل-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[d]أزيبين-1- أمين 7-bromo-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amine في صورة مادة صلبة ذات لون بني (154 مجم، الحصيلة: 64%).

ESI-MS (M+H) +: 395.1. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

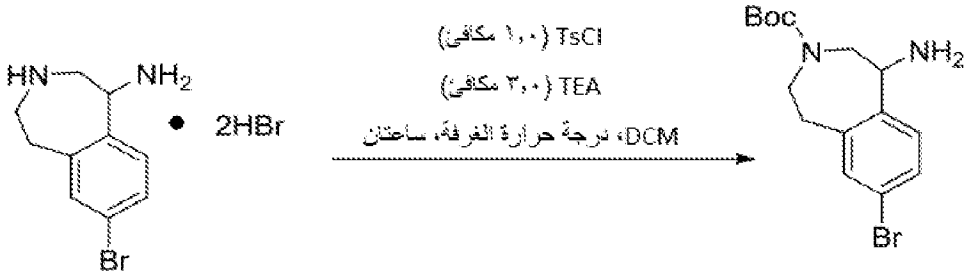
6. تخليق 7-برومو -3-توسيل-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[d]أزيبين-1- أمين 7-bromo-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amine



تم تقليب خليط من 7-برومو -3-توسيل-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[d]أزيبين-1-أمين 7--1-bromo-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-amine(1.2 جم، 3.04 مللي مول) في HOAc/HBr (33%، 20 ملليلتر) عند 70 درجة مئوية لمدة 12 ساعة. بعد التبريد، تم تخفيف الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl (EtOAc) acetate (60 ملليلتر) وترشيح ناتج الترسيب وتجفيفه في وجود وسط تفريغ لإعطاء 7-برومو -3-توسيل-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[d]أزيبين-1- أمين 7--bromo-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amine(870 مجم، الحصيلة: 71%) في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض.

ESI-MS (M+H)+: 241.1. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

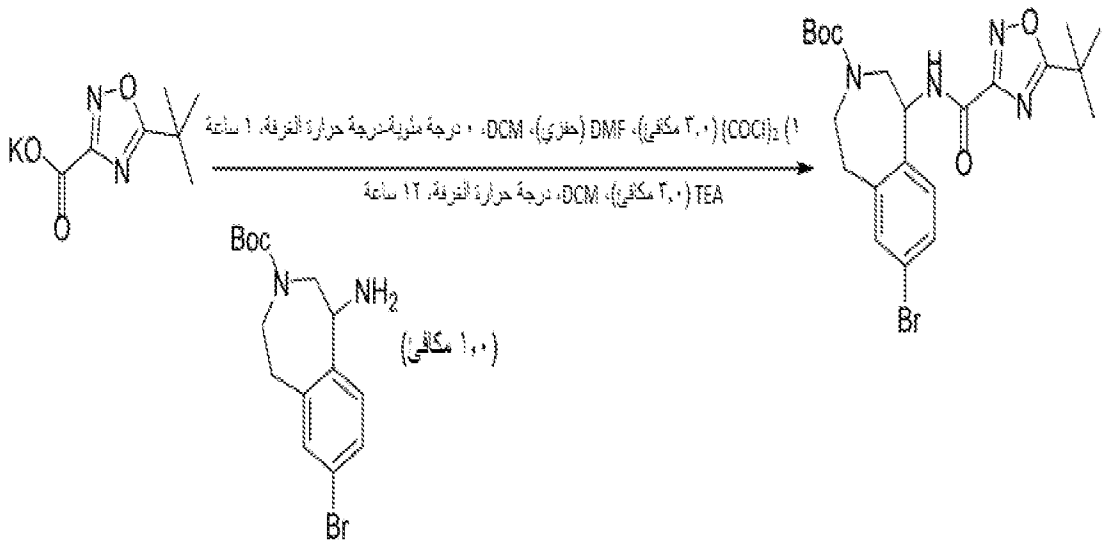
7. تخليق تيرت-بيوتيل 1- أمينو -7-برومو -4، 5-داي هيدرو-H1-بنزو[d]أزيبين-3(H2)-كربوكسيلات tert-butyl 1-amino-7-bromo-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate



إلى خليط من 7-برومو -3-توسيل-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[d]أزيبين-1- أمين 7-bromo-3-tosyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-amine(680 مجم، 1.7 مللي مول) وتراي إيثيل أمين triethylamine (515 مجم، 5.1 مللي مول) في ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(10 ملليلتر)، تم إضافة ثنائي ثلاثي بيوتيل ديكربونات Di-tert-butyl dicarbonate (Boc2O)(333 مجم، 1.0 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. بعد التخفيف بـ CH2Cl2 (100 ملليلتر)، تم غسل الطبقة العضوية بماء (30 ملليلتر) وبراين (30 ملليلتر)، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4))، وترشيحها وتركيزها في وسط تفريغ لإعطاء تيرت-بيوتيل 1-أمينو -7-برومو -4، 5-داي هيدرو-H1-بنزو[d]أزيبين-3(H2)- كربوكسيلات tert-butyl 1-amino-7-bromo-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate(450 مجم، الحصيلة: 77%) في صورة زيت ذي لون أصفر.

ESI-MS (M+H) +: 341.0. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

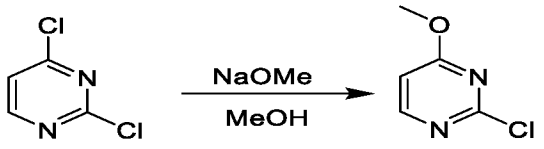
8. تخليق تيرت-بيوتيل 7-برومو -1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-4، 5-داي هيدرو-H1-بنزو[d]أزيبين-3(H2)- كربوكسيلات tert-butyl 7-bromo-1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate



إلى خليط من بوتاسيوم 5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3- كربوكسيلات potassium 5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylate (358 مجم، 1.5 ملي مول) في ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(10 ملليلتر)، تم إضافة (COCl)2 (567 مجم، 4.5 ملي مول) وDMF (حفزي) عند 0 درجة مئوية. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. تم تركيز الخليط. تم تجفيف المادة المتبقية في وسط تفريغ، ثم إذابتها في ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(10 ملليلتر)، وإضافة تيرت-بيوتيل 1- أمينو -7-برومو -4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-3(H2)- كربوكسيلات tert-butyl 1-amino-7-bromo-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate(408 مجم، 1.5 ملي مول) وتراي إيثيل أمين triethylamine (454 مجم، 4.5 ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة وتخفيفها بـ CH2Cl2 (100 ملليلتر). تم غسل الطور العضوي بماء (50 ملليلتر) وبراين (50 ملليلتر) وتركيزه. تم تنقية المادة المتبقية من خلال عمود هلام سيليكا (PE (إيثر بترولي) :إيثيل الأسيتات (EtOAc) Ethyl acetate (إيثيل أسيتات) = 1:4) لإعطاء تيرت-بيوتيل 7-برومو -1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-3(H2)- كربوكسيلات tert-butyl 7-bromo-1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate(290 مجم، الحصيلة: 38%) في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض.

ESI-MS (M+H-56) +: 437.0. 1H NMR (400 MHz, CD3OD)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. تخليق 2-كلورو-4-ميثوكسي بيريميدين chloro-4-methoxypyrimidine-2



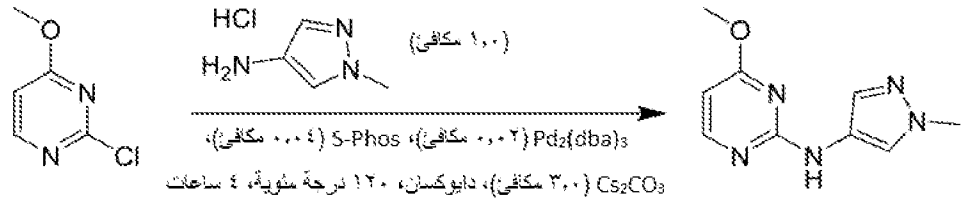
إلى محلول من 2، 4-داي كلورو بيريميدين dichloropyrimidine-2,4 (7.5 جم، 50 مللي مول،) في MeOH (80 ملليلتر) تم إضافته قطرةً قطرة على محلول من NaOMe (2.84 جم، 52.5 مللي مول) في MeOH (20 ملليلتر) عند 0 درجة مئوية.

تم تقليب خليط التفاعل عند 0 درجة مئوية لمدة ساعتين. تم تركيز خليط التفاعل في وسط تفريغ لإعطاء منتج خام. تم صب المنتج الخام على 150 ملليلتر ماء. تم استخلاص الطور المائي بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (100 ملليلتر).

تم تجفيف الطبقة العضوية بـ كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4) وتركيزها في وسط تفريغ لإعطاء 2-كلورو-4-ميثوكسي بيريميدين chloro-4--2-methoxypyrimidine (5.9 جم، الحصيلة: 82%) في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر فاتح.

ESI-MS (M+H) +: 145.0. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

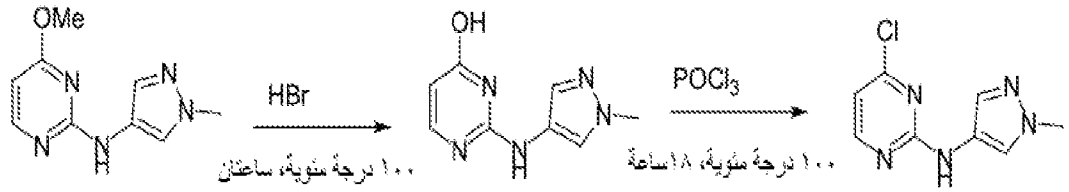
10. تخليق 4-ميثوكسي -N-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4-methoxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine



إلى محلول من 2-كلورو-4-ميثوكسي بيريميدين 2-chloro-4-methoxypyrimidine(120 جم، 0.83 مول) في دايوكسان (2 لتر) تم إضافة 1-ميثيل-1H-بيرازول-4- أمين هيدروكلوريد (111 جم، 0.83 مول)، كربونات السيزيوم Caesium carbonate (Cs2CO3) (0.83 كجم، 2.5 مول)، S-Phos (13.3 جم، 0.03 مول) و Pd2(dba)3 (16.7 جم، 0.02 مول). تم تقليب خليط التفاعل عند 120 درجة مئوية تحت N2 لمدة 4 ساعات. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وإضافة ماء (4 لتر). تم فصل الطبقات واستخلاص الطور المائي بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (3 × 2 لتر). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة ببراين (3 لتر)، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4)) وتركيزها. تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (PE: EtOAc = 5: 1 إلى 1: 1) لإعطاء 4-ميثوكسي-N-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين-2- أمين 4-methoxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine (73 جم، الحصيلة: 43%) في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أسمر مصفر.

ESI-MS (M+H) +: 205.8.

11. تخليق 4-كلورو-N-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين-2- أمين 4-chloro-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine

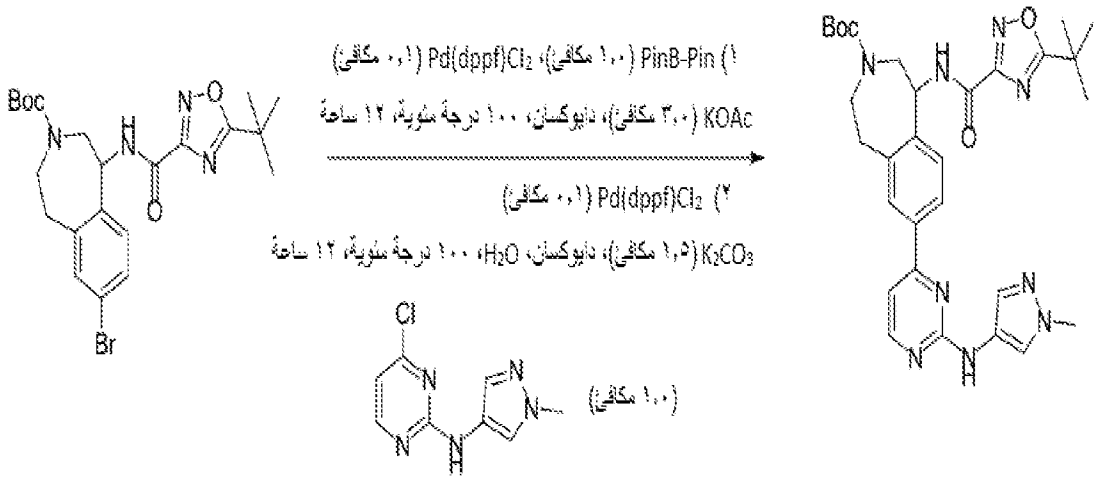


إلى 4-ميثوكسي-N-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين-2- أمين 4-methoxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine (1.4 كجم، 6.8 مول) تم

إضافة HBr (11.2 لتر، 38% مائي). تم تسخين خليط التفاعل إلى 100 درجة مئوية وتقليبه عند درجة الحرارة تلك لمدة ساعتين. تم تركيز خليط التفاعل ثم إضافة POCl3 (11.2 لتر). تم تسخين خليط التفاعل إلى 100 درجة مئوية وتقليبه عند درجة الحرارة تلك لمدة 16 ساعة. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتركيزه. تم إضافة ماء (10 لتر) إلى المادة المتبقية وضبط الرقم الهيدروجيني للمحلول إلى رقم هيدروجيني = 14 بـ هيدروكسيد الصوديوم (NaOH) Sodium hydroxide مائي (4 مولار). تم استخلاص الطور المائي القاعدي بـ إيثيل الأسيتات (EtOAc) Ethyl acetate (3 × 10 لتر). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة ببراين (9 لتر)، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4)) وتركيزها. تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (PE: EtOAc = 5: 1 إلى 2: 1) لإعطاء 4-كلورو-N-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4--1H-methyl-1)-N-chloro-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض (770 جم، الحصيلة: 54%).

ESI-MS (M+H) +: 210.0.

12. تخليق تيرت-بيوتيل 1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-3(2H)- كربوكسيلات tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate

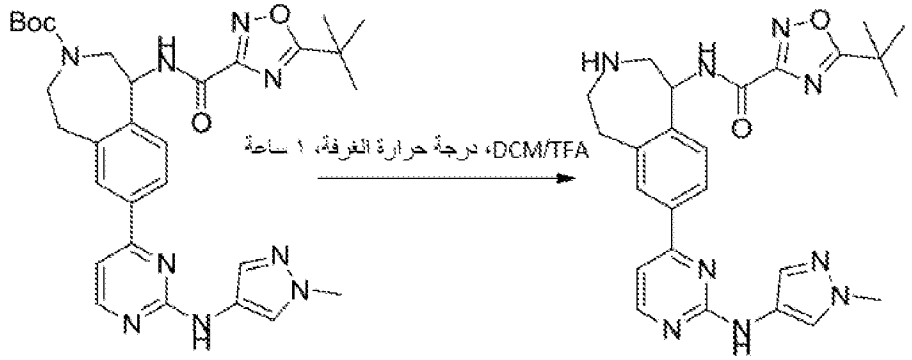


إلى خليط من تيرت-بيوتيل 7-برومو -1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-4، 5-داي هيدرو-H1-بنزو[d]أزيبين-3(H2)- كربوكسيلات tert-butyl 7-bromo-1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate (510 مجم، 1.03 ملي مول) و-PinB BPin (263 مجم، 1.0 ملي مول) في 1، 4-دايوكسان جاف (10 ملليلتر)، KOAc (303 مجم، 3.09 ملي مول) وإضافة Pd(dppf)Cl2•CH2Cl2 (81 مجم، 0.1 ملي مول) بسرعة في جو من N2. تم تقليب الخليط عند 100 درجة مئوية لمدة 12 ساعة في جو من N2. بعد التبريد، تم إضافة 4-كلورو-N-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4-chloro-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine (237 مجم، 1.13 ملي مول)، كربونات البوتاسيوم POTASSIUM CARBONATE (K2CO3) (213 مجم، 1.54 ملي مول) والماء WATER (H2O) (2.5 ملليلتر). تم تقليب الخليط عند 100 درجة مئوية لمدة 12 ساعة في جو من N2. بعد التبريد، تم تركيز الخليط وتنقيته من خلال عمود هلام سيليكا (CH2Cl2: PE: EtOAc = 1: 1: 1) لإعطاء تيرت-بيوتيل 1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-3(2H)- كربوكسيلات tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-

benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate (250 مجم، الحصيلة: 41%) في صورة مادة صلبة ذات لون بني.

ESI-MS (M+H) +: 588.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD)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. تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

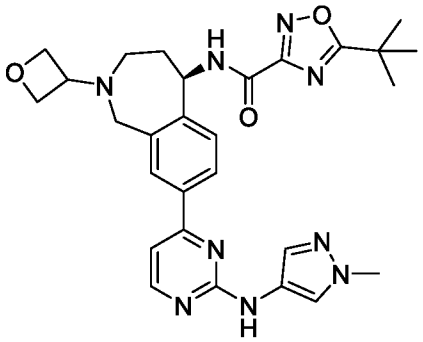


إلى محلول من TFA (1 ملليلتر) في ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2) (2 ملليلتر) تم إضافته تيرت-بيوتيل 1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-3(2H)- كربوكسيلات -1,2,4-(tert-butyl)-5-(tert-butyl 1-oxadiazole-3-carboxamido)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate (230 مجم، 0.39 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1

ساعة، ثم تركيزه وتنقيته من خلال HPLC تحضيري (CH3CN/ماء NH4HCO3 0.05%
كطور متحرك) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)
بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 2، 4-
أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-
1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (120 مجم، الحصيلة: 58%).

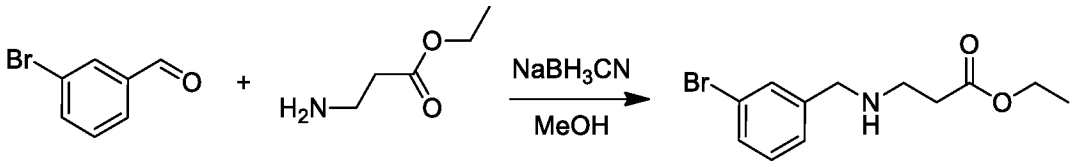
ESI-MS (M+H)+: 488.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD)δ: 8.37-8.35 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 3H), 2.99-2.94 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

المثال 2.(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)
بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-
يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-
methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide
(المركب 2)



الطريقة 1:

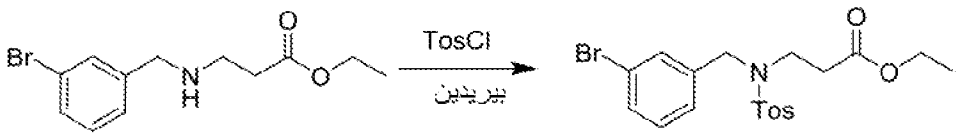
1. تحضير 3-(3-بروموبنزيل أمينو)-حمض بروبيونيك إيثيل إستر 3-Bromo-
benzylamino)-propionic acid ethyl ester



إلى محلول من إيثيل 3- أمينو بروبانوات ethyl 3-aminopropanoate (46.0 جم، 0.3 مول) و3-برومو بنزالدهيد (55.5 جم، 0.3 مول) في MeOH (1.2 لتر) تم إضافة تراي إيثيل أمين triethylamine (60.7 جم، 0.6 مول) و NaCNBH3 (56.5 جم، 0.9 مول) على أجزاء. تم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات. تم تركيز خليط التفاعل في وسط تفريغ وتخفيف المادة المتبقية بماء (600 ملليلتر). تم استخلاص الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (3 × 500 ملليلتر). تم غسل الطبقة العضوية المجمعة ببراين (100 ملليلتر)، وتجفيفها فوق كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4) غير مائي، وترشيحها وتركيزها في وسط تفريغ لإعطاء 3-(3-برومو -بنزيل أمينو)-حمض بروبيونيك إيثيل إستر 3-(3-Bromo-benzylamino)-propionic acid ethyl ester (46.5 جم، الحصيلة: 54%) في صورة زيت ذي لونٍ أصفر فاتح.

1H NMR (DMSO-d6, 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. تحضير 3-[(3-برومو -بنزيل)-(تولوين-4- سلفونيل)- أمينو]-حمض بروبيونيك إيثيل إستر 3-[(3-Bromo-benzyl)-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-propionic acid ethyl ester

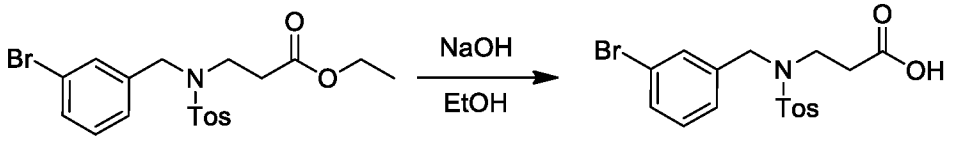


إلى محلول من 3-(3-برومو -بنزيل أمينو)-حمض بروبيونيك إيثيل إستر 3-(3-Bromo-benzylamino)-propionic acid ethyl ester (45.6 جم، 0.16 مول) في بيريدين (500 ملليلتر) تم إضافة TosCl (61.0 جم، 0.32 مول) عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب خليط

التفاعل عند 120 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. تم إزالة المذيب في وسط تفريغ لإعطاء المنتج الخام. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود على هلام سيليكا (إيثر بترولي: إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) = 1:10 إلى 1:5) للحصول على 3-[(3-برومو - بنزيل)-(تولوين-4- سلفونيل)- أمينو]-حمض بروبيونيك إيثيل إستر 3-)]3-Bromo-benzyl)-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-propionic acid ethyl ester (61 جم، الحصيلة: 88%) في صورة زيت ذي لونٍ أصفر فاتح.

1H NMR (DMSO-d6, 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. تحضير 3-[(3-برومو -بنزيل)-(تولوين-4- سلفونيل)- أمينو]-حمض بروبيونيك 3-)]3-Bromo-benzyl)-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-propionic acid



إلى محلول من 3-[(3-برومو -بنزيل)-(تولوين-4- سلفونيل)- أمينو]-حمض بروبيونيك إيثيل إستر 3-)]3-Bromo-benzyl)-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-propionic acid ethyl ester (60.0 جم، 0.14 مول) في مذيب مخلوط من إيثانول ethanol (EtOH) (600 ملليلتر) والماء WATER (H2O) (60 ملليلتر) تم إضافة هيدروكسيد الصوديوم (NaOH) Sodium hydroxide (11.2 جم، 0.28 مول) على أجزاء، تم تقليب محلول التفاعل عند 60 درجة مئوية لمدة 4 ساعات. تم تبريد محلول التفاعل إلى صفر درجة مئوية وتحميضه إلى رقم هيدروجيني = 5 بـ كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (HCl) مركز. تم تركيز المذيب في وسط تفريغ لإعطاء مادة متبقية تم استخلاصها بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (3 × 150 ملليلتر). تم تجفيف الطبقة العضوية بـ كبريتات الصوديوم Sodium (Na2SO4) sulfate، وترشيحها، وتركيزها في وسط تفريغ لإعطاء 3-[(3-برومو -بنزيل)-(تولوين-4-

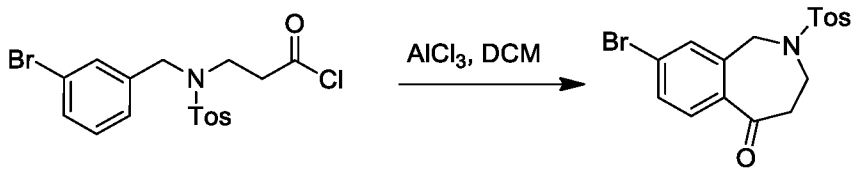
سلفونيل)- أمينو]-حمض بروبيونيك 3-)]3-(toluene-4-sulfonyl)-(3-Bromo-benzyl)-amino]-propionic acid (45.2 جم، الحصيلة: 78.6%) في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض.

1H NMR (DMSO-d6, 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. تحضير 3-[(3-برومو -بنزيل)-(تولوين-4- سلفونيل)- أمينو]- بروبيونيل كلوريد 3-)]3-Bromo-benzyl)-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-propionyl chloride

إلى محلول من 3-[(3-برومو -بنزيل)-(تولوين-4- سلفونيل)- أمينو]-حمض بروبيونيك 3-)]3-Bromo-benzyl)-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-propionic acid (45.2 جم، 0.11 مول) في ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(1000 ملليلتر) تم إضافتها قطرةً قطرة DMF (1 ملليلتر) وأوكساليل كلوريد (27.9 جم، 0.22 مول) على أجزاء. تم تقليب محلول التفاعل عند 55 درجة مئوية لمدة ساعتين. تم تركيز الخليط في وسط تفريغ لإعطاء خام 3-[(3-برومو -بنزيل)-(تولوين-4- سلفونيل)- أمينو]- بروبيونيل كلوريد 3-)]3-Bromo-benzyl)-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-propionyl chloride (47.2 جم، الحصيلة: 99%) في صورة زيت ذي لونٍ أسود تم استخدامه في الخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

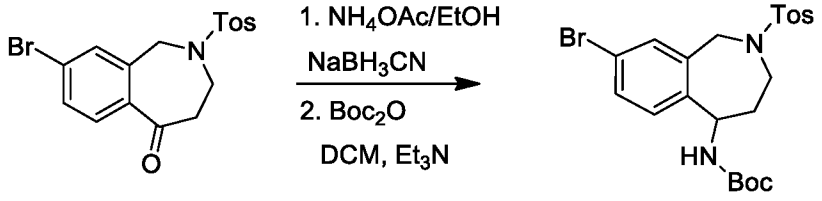
5. تحضير 8-برومو -2-(تولوين-4- سلفونيل)-1، 2، 3، 4-تترا هيدرو-بنزو[c]أزيبين-5-أون 8--Bromo-2-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[c]azepin-5-one



إلى محلول من 3-[(3-برومو -بنزيل)-(تولوين-4- سلفونيل)- أمينو]- بروبيونيل كلوريد 3-
47.0) -Bromo-benzyl)-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-propionyl chloride3[(
جم، 0.11 مول) في ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)غير مائي (1200
مليلتر) تم إضافة AlCl3 (29.3 جم، 0.22 مول) على أجزاء عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب
خليط التفاعل عند 55 درجة مئوية لمدة ساعتين. تم صب خليط التفاعل على ماء مثلج (1.2
لتر) واستخلاصه بـ (500 مليلتر). تم تركيز الطبقة العضوية في وسط تفريغ لإعطاء المنتج
الخام. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود على هلام سيليكا (إيثر بترولي: إيثيل
الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) = 1:5 إلى 1:2) للحصول على 8-برومو -2-(تولوين-
4- سلفونيل)-1، 2، 3، 4-تترا هيدرو-بنزو[c]أزيبين-5-أون 8--4-(toluene-4-Bromo-2-
sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[c]azepin-5-one (35 جم، الحصيلة: 81%)
في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض.

1H NMR (DMSO-d6, 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).

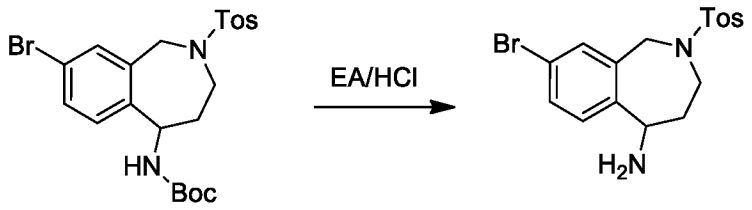
6. تحضير [8-برومو -2-(تولوين-4- سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-
بنزو[c]أزيبين-5-يل]-حمض كاربامك تيرت-بيوتيل إستر]8-4-(toluene-4-Bromo-2-
sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl]-carbamic acid
tert-butyl ester



إلى محلول من 8-برومو -2-(تولوين-4- سلفونيل)-1، 2، 3، 4-تترا هيدرو-بنزو[c]أزيبين-5-أون 8--Bromo-2-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[c]azepin-5-one (32.0 جم، 0.08 مول) في إيثانول ethanol (EtOH) (600 ملليلتر) تم إضافة NH4OAc (18.5 جم، 0.24 مول) و NaCNBH3 (14.9 جم، 0.24 مول) على أجزاء عند درجة حرارة الغرفة. تم بعد ذلك تقليب خليط التفاعل عند 95 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. تم صب الخليط على ماء مثلج (500 ملليلتر) ثم إزالة إيثانول (EtOH) ethanol في وسط تفريغ. تم استخلاص المادة المتبقية بـ ثنائي كلورو ميثان (CH2Cl2) Dichloromethane(3 × 500 ملليلتر). تم تركيز المذيب المجمع. تم إعادة إذابة المادة المتبقية في CH2Cl2 (300 ملليلتر) وإضافة تراي إيثيل أمين triethylamine (12.2 جم، 0.12 مول) و(Boc)2O (34.6 جم، 0.12 مول) عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات ثم تركيزه في وسط تفريغ لإعطاء المنتج الخام. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود على هلام سيليكا (إيثر بترولي: EtOAc = 1:8 إلى 1:2) للحصول على [8-برومو -2-(تولوين-4- سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[c]أزيبين-5-يل]-حمض كاربامك تيرت-بيوتيل إستر]8-Bromo-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (16.7 جم، الحصيلة: 42%) في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض.

1H NMR (DMSO d6, 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).

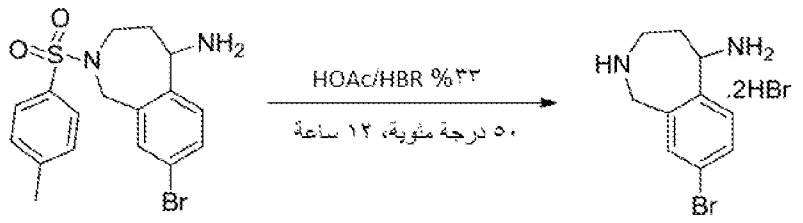
7. تحضير 8-برومو -2-(تولوين-4- سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[c]أزيبين-5-يل أمين 8--Bromo-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-ylamine



تم تقليب محلول من [8-برومو -2-(تولوين-4- سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[c]أزيبين-5-يل]-حمض كاربامك تيرت-بيوتيل إستر]8-(toluene-4-Bromo-2-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (14.8 جم، 0.03 مول) في EtOAc/HCl (150 ملليلتر) عند 25 درجة مئوية لمدة 4 ساعات. تم ترشيح المادة الصلبة الناتجة وغسلها بـ MeOH و Et2O لإعطاء 8-برومو -2-(تولوين-4- سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[c]أزيبين-5-يل أمين 8--Bromo-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-ylamine الناتج (10.5 جم، الحصيلة: 89%) في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض.

1H NMR (DMSO-d6, 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. تخليق 8-برومو -2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[c]أزيبين-5- أمين 8--bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-amine

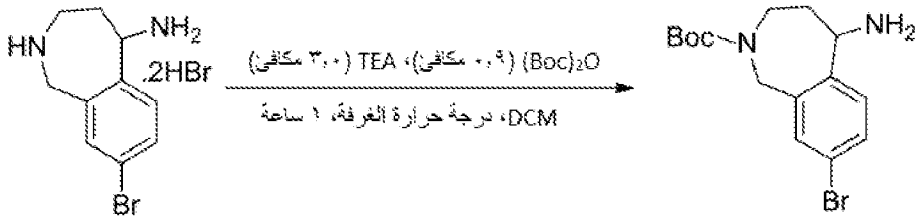


تم تسخين محلول من 8-برومو -2-(تولوين-4- سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[c]أزيبين-5-يل أمين 8--Bromo-2-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-ylamine (2.00 جم، 5.06 مللي مول) في HBr

(33% محلول في حمض أسيتيك، 20 ملليلتر) عند 50 درجة مئوية لمدة 12 ساعة. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم تخفيف الخليط إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (50 ملليلتر). تم تجميع المادة الصلبة ذات اللون الأبيض بالترشيح وتجفيفها في وسط تفريغ للحصول على منتج خام 8-برومو -2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[c]أزيبين-5- أمين 8-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-amine (1.66 جم، الحصيلة: 82%)، تم استخدامه مباشرةً في الخطوة التالية.

ESI-MS (M+H) + 241.1. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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. تخليق تيرت-بيوتيل 5- أمينو -8-برومو -4، 5-داي هيدرو-H1-بنزو[c]أزيبين-2(H3)-كربوكسيلات tert-butyl 5-amino-8-bromo-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepine-2(3H)-carboxylate

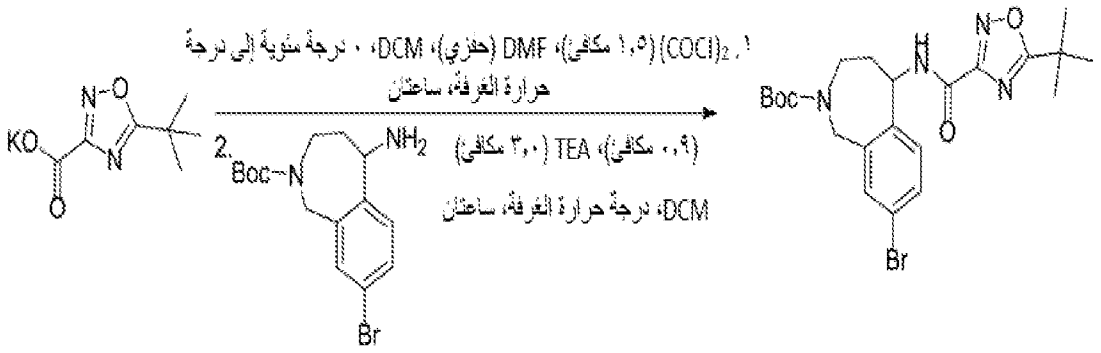


إلى محلول من 8-برومو -2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[c]أزيبين-5- أمين 8-bromo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-amine (640 مجم، 1.60 ملي مول) وتراي إيثيل أمين triethylamine (490 مجم، 4.8 ملي مول) في ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(20 ملليلتر) تم إضافة (Boc)2O (314 مجم، 1.44 ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. بعد التخفيف بـ ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(100 ملليلتر)، تم غسل الخليط ببراين (20 ملليلتر × 2). تم تركيز الطور العضوي في وسط تفريغ وتنقية المادة المتبقية من خلال HPLC تحضيري (CH3CN/الماء WATER (H2O) مع 0.05% NH3.H2O كطور متحرك) لإعطاء

تيرت-بيوتيل 5- أمينو -8-برومو -4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)-كربوكسيلات tert-butyl 5-amino-8-bromo-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepine-2(3H)-carboxylate في صورة زيتٍ عديم اللون (364 مجم، الحصيلة: 67%).

ESI-MS (M+H) +: 341.1.

10. تحضير تيرت-بيوتيل 8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات tert-butyl 8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepine-2(3H)-carboxylate

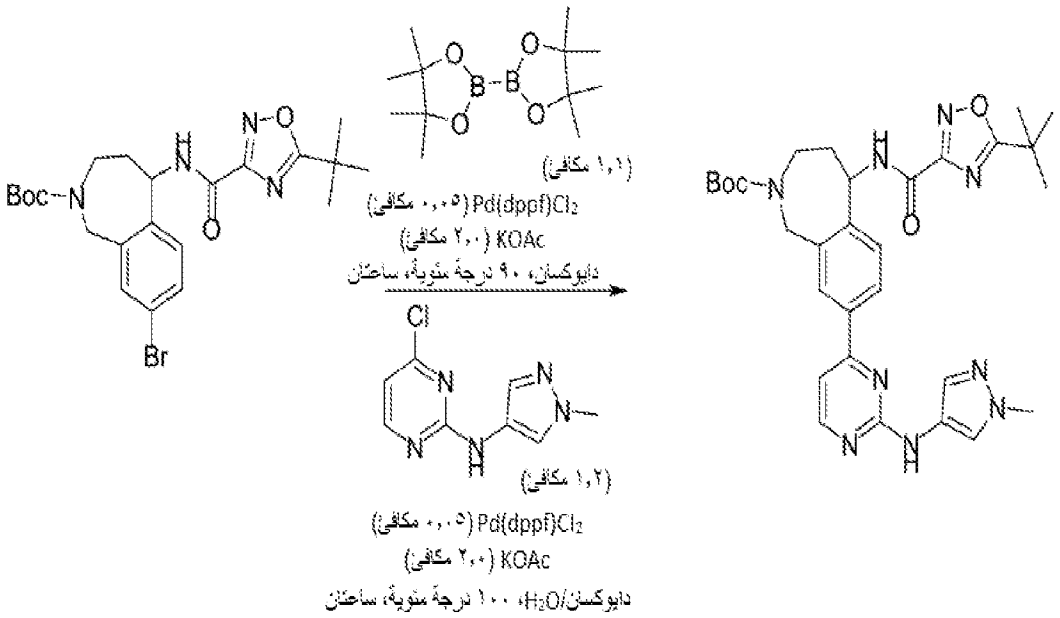


كان تخليق تيرت-بيوتيل 8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات tert-butyl 8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepine-2(3H)-carboxylate مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل 7-برومو -1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-3(2H)- كربوكسيلات tert-butyl 7-bromo-1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate في المثال 1، الخطوة 8. تم تنقية المنتج الخام من خلال تحضيري HPLC (H2O/CH3CN مع 0.05% NH4HCO3 كطور متحرك) لإعطاء تيرت-بيوتيل 8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-4، 5-داي هيدرو-1H-

بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات tert-butyl 8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepine-2(3H)-carboxylate في صورة مادة صلبة ذات لون بني (4.5 جم، الحصيلة: 70%).

ESI-MS (M+H) +: 493.3.

11. تحضير تيرت-بيوتيل 5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepine-2(3H)-carboxylate

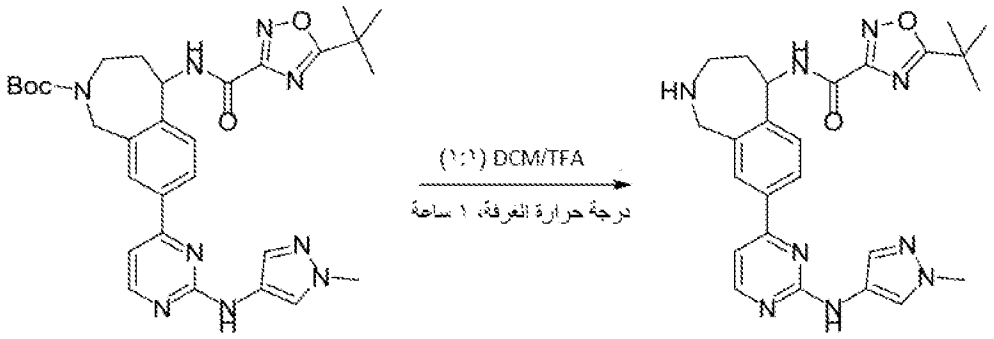


كان تخليق تيرت-بيوتيل 5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepine-2(3H)-carboxylate مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل 1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-

كربوكساميدو)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-3(2H)- كربوكسيلات -1,2,4(tert-butyl)-5-(tert-butyl)-1 oxadiazole-3-carboxamido)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate في المثال 1، الخطوة 12. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (MeOH/EtOAc = 1:15) لإعطاء تيرت-بيوتيل 5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepine-2(3H)-carboxylate في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر (1.2 جم، الحصيلة: 28%).

ESI-MS (M+H) +: 588.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.43-8.38 (m, 1H), 8.11-7.95 (m, 3H), 7.67-7.48 (m, 2H), 7.25-7.24 (m, 1H), 5.67-5.63 (m, 1H), 4.84-4.77 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 3H), 3.64-3.54 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 9H), 1.22 (s, 9H).

12. تحضير 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide



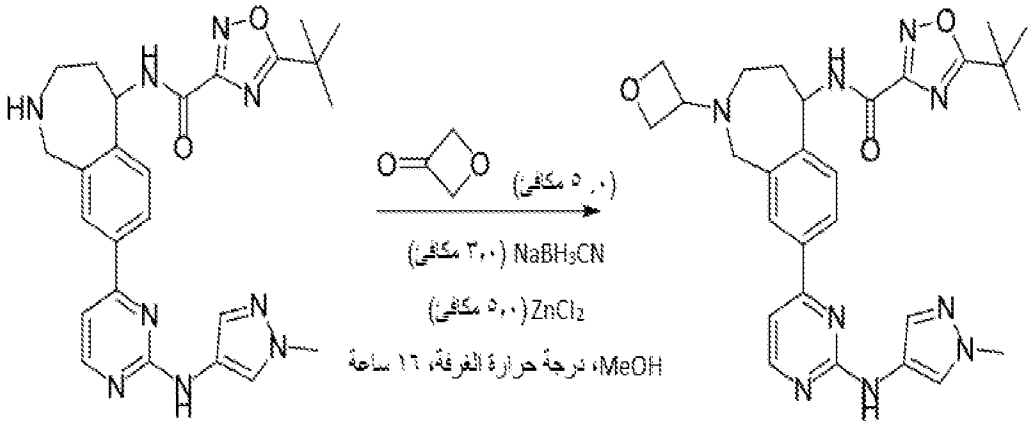
إلى محلول من تيرت-بيوتيل 5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepine-2(3H)-carboxylate (600 مجم، 1.0 مللي مول)

في ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(5 ملليلتر) تم إضافة TFA (5 ملليلتر)، تم تقليب الخليط لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة.

بعد التركيز، تم استخدام المنتج الخام (440 مجم، الحصيلة: 85%) في الخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 488.3.

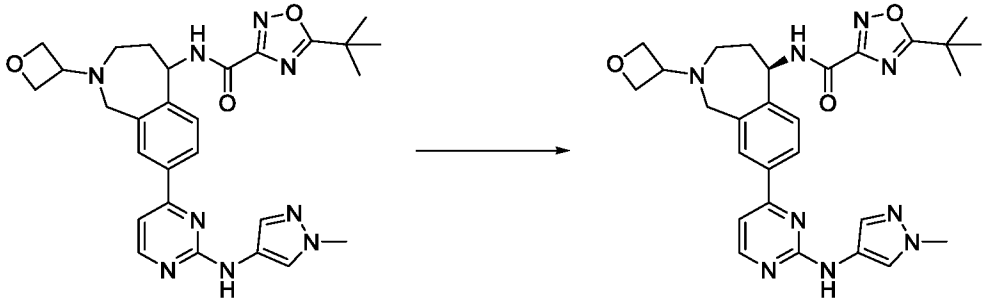
13. تحضير 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide



إلى محلول من 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (180 مجم، 0.36 مللي مول) وداي هيدرو فيوران-3(2H)-أون (132 مجم، 1.8 مللي مول) في MeOH (20 ملليلتر) تم إضافة سيانوبوروهيدريد الصوديوم Sodium cyanoborohydride (NaBH3CN) (66 مجم، 1.08 مللي مول) وZnCl2 (246 مجم، 1.8 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة. بعد التركيز والتخفيف بماء (30 ملليلتر)، تم استخلاص الخليط بـ إيثيل الأسيتات (EtOAc) Ethyl acetate (80 ملليلتر × 2). تم غسل الطبقة العضوية المجمعة بـ الماء (H2O) WATER (60 ملليلتر) وتركيزها. تم تنقية المنتج الخام من خلال HPLC تحضيري (H2O/CH3CN مع 0.05% NH4HCO3 كطور متحرك) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (114 مجم، الحصيلة: 49%).

ESI-MS (M+H) +: 544.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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. تحضير (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -1))-2)-8)-N-(tert-butyl)-5-(R)-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide



تم إخضاع 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide)-2)-8)-N-(tert-butyl)-5- للفصل بـ SFC (OD-H (2 × 25 سم)، 30% ميثانول /CO2، 100 بار، 60 ملليلتر/دقيقة، 220 نانو متر، حجم الحقن: 1.5 ملليلتر، 9 مجم/ملي لتر، ميثانول) والحصول على 34.8 مجم من الذروة -1 (النقاء الكيميائي 99%، زيادة تشاكلية أكبر من 99%) و37.1 مجم من الذروة -2 (النقاء الكيميائي 99%، زيادة تشاكلية أكبر من 99%).

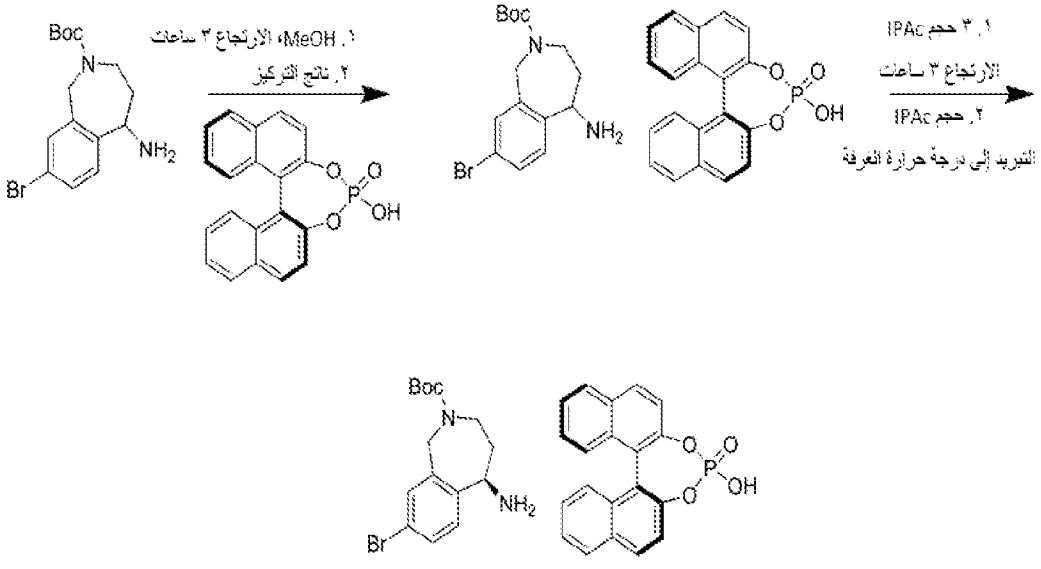
تم تخصيص الذروة 2 في صورة 5-تيرت-بيوتيل-1، 2، 4-أوكساديازول-3-حمض كربوكسيليك {(R)-8-[2-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل أمينو)- بيريميدين -4-يل]-2-أوكسيتان-3-يل-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-2-بنزازيبين-5-يل}-أميد:

LCMS: Rt 0.88 دقيقة، 544.00 m/z.

1H NMR (400 MHz, ميثانول-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).

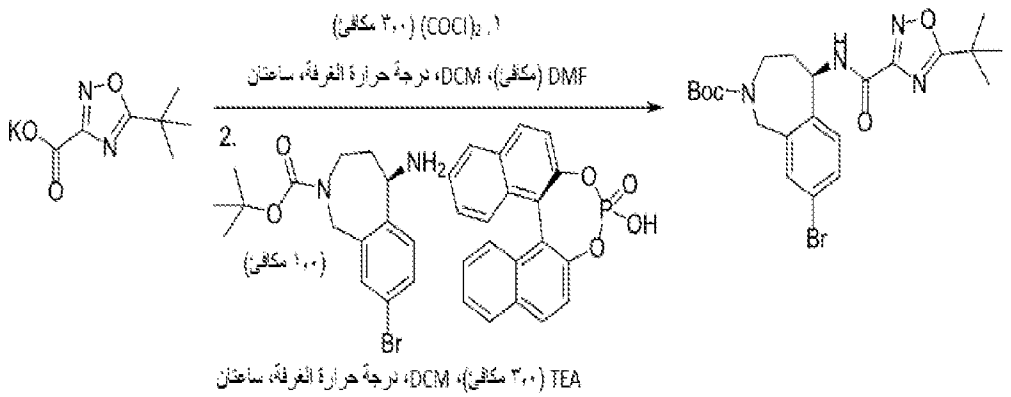
الطريقة 2

1. الإذابة الكيرالية لمركب تيرت-بيوتيل 5- أمينو -8-برومو -4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات tert-butyl 5-amino-8-bromo-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepine-2(3H)-carboxylate لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-5- أمينو -8-برومو -1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات مع (11bS)-4-هيدروكسي دينافثو[2، 1-d:1'، 2'-f][1، 3، 2] دايوكسافوسفين 4- أكسيد (1:1)



إلى تيرت-بيوتيل 5- أمينو -8-برومو -4، 5-داي هيدرو-H1-بنزو[c]أزيبين-2(H3)-كربوكسيلات tert-butyl 5-amino-8-bromo-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepine-2(3H)-carboxylate (800 جم، 2.34 مول) تم إضافة MeOH (4.8 لتر) و(S)-(-)-1، 1'-بينافثيل-2، 2'-دايل هيدروجين فوسفات (816.6 جم، 2.34 مول). تم تقليب الخليط عند 25 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة وتكوين ملاط ذي لونٍ أصفر. تم تقليب الملاط عند الارتجاع (70 درجة مئوية) لإعطاء محلول ذي لونٍ أصفر. تم تركيز الخليط حتى الجفاف وإضافةأيزو بروبيل أسيتات isopropyl acetate (IPAc) (3.44 لتر). تم تسخين الخليط إلى 70 درجة مئوية وتقليبه عند درجة الحرارة تلك لمدة 3 ساعات. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وإضافة جزء إضافي منأيزو بروبيل أسيتات isopropyl acetate (IPAc) (3.44 لتر). وقد استمر تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة. تم ترشيح الملاط بالطرد المركزي وغسل العجينة ثلاث مرات، كل واحدة بحجم 7 IPAc. تم تجفيف العجينة الرطبة لفترةٍ وجيزة لإعطاء مركب تيرت-بيوتيل (R)-5- أمينو -8-برومو -1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات بـ (11bS)-4-هيدروكسي دينافثو[2، 1-d:1'، 2'-f][1، 3، 2] دايوكسافوسفين 4- أكسيد (1:1) (515 جم. الحصيلة: 64% ([بافتراض أقصى استعادة 50%]، 91.3% زيادة تشاكلية) في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض. يتم تكرار عملية إعادة البلورة للحصول على زيادة تشاكلية تصل إلى 97.2%.

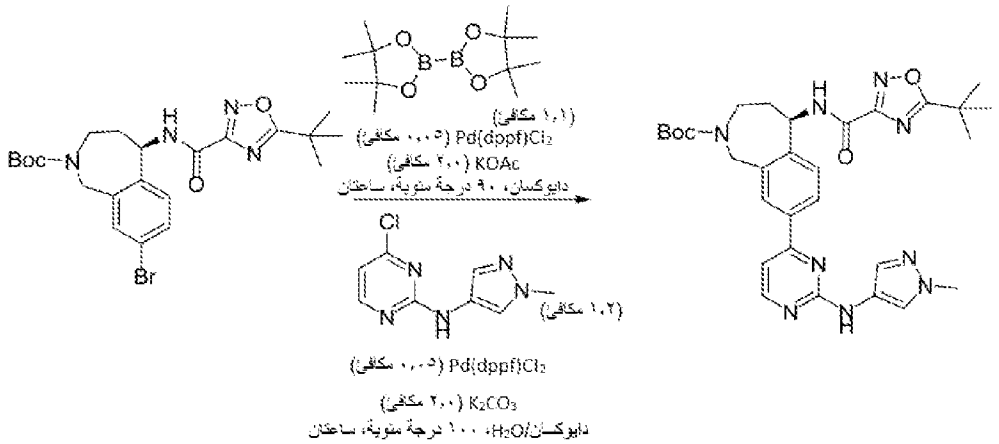
2. تحضير تيرت-بيوتيل (R)-8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate



إلى محلول من بوتاسيوم 5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3- كربوكسيلات potassium 5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylate (800 مجم، 4.0 ملي مول) وأوكساليل كلوريد (2.0 جم، 16 ملي مول) في ثنائي كلورو ميثان (CH2Cl2) Dichloromethane(10 ملليلتر) تم إضافة DMF (حفزي). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين، وتركيزه بعد ذلك بـ CH2Cl2 مرتين. تم تخفيف المادة المتبقية بـ CH2Cl2 (20 ملليلتر) ومركب تيرت-بيوتيل (R)-5- أمينو -8-برومو -1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات مع (11bR)-4-هيدروكسي دينافثو[2، 1-d:1'، 2'-f][1، 3، 2] دايوكسافوسفين 4- أكسيد (1:1) (2.0 جم، 3.0 ملي مول) وإضافة تراي إيثيل أمين triethylamine (900 مجم، 9.0 ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين وتركيزه. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (PE: EtOAc = 2: 1) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate في صورة مادة صلبة ذات لون بني (1.2 جم، الحصيلة: 80%).

ESI-MS (M+Na) +: 515.1. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate

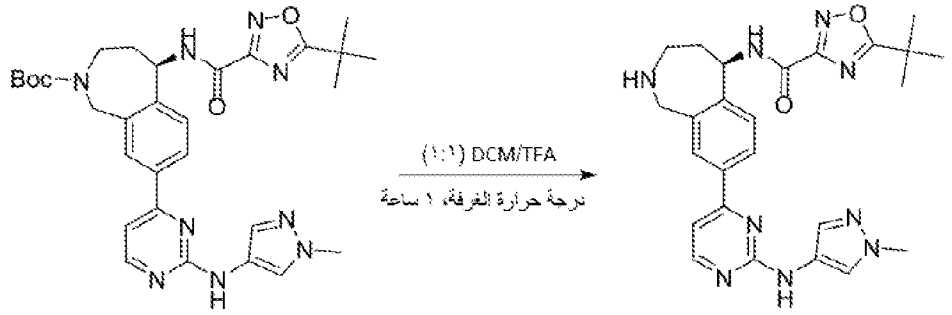


كان تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل 1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-3(2H)- كربوكسيلات tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate في المثال 1، الخطوة 12. تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (1 :15 = EtOAc: MeOH) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-

أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات -5)-5-(R) tert-butyl (tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate في صورة مادة صلبة ذات لون بني (1.5 جم، الحصيلة: 43%).

ESI-MS (M+H) +: 588.3.

4. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

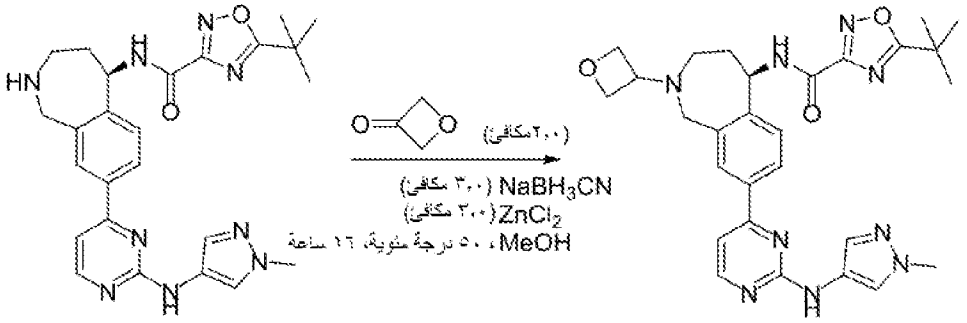


إلى محلول من تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات -(tert-butyl)-5)-5-(R) tert-butyl 1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate (1.4 جم، 2.3 ملي مول) في ثنائي كلورو ميثان (CH2Cl2) Dichloromethane(10 ملليلتر) تم إضافة TFA (10 ملليلتر). تم تقليب الخليط لمدة ساعة

عند درجة حرارة الغرفة. تم تركيز خليط التفاعل واستخدام المنتج الخام (1.0 جم، الحصيلة: 81%) في الخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 488.3.

5. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -1))-2)-8)-N-(tert-butyl)-5-(R)-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide (I-RP33)

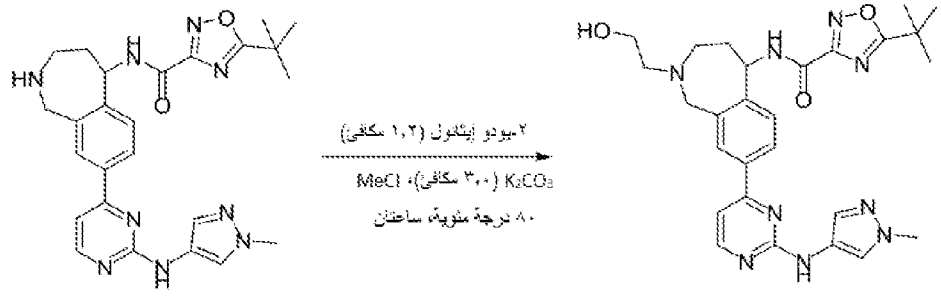


كان تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -1))-2)-8)-N-(tert-butyl)-5-(R)-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide الموصوف أعلاه في

الطريقة 1، الخطوة 13. تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (EtOAc: MeOH = 20: 1) لإعطاء (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -8)-N-(tert-butyl)-5-(R)-2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (746 مجم، Y: 67%).

ESI-MS (M+H) +: 544.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 3. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -1))-2)-8-(2-hydroxyethyl)-N-(tert-butyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (المركب 3)

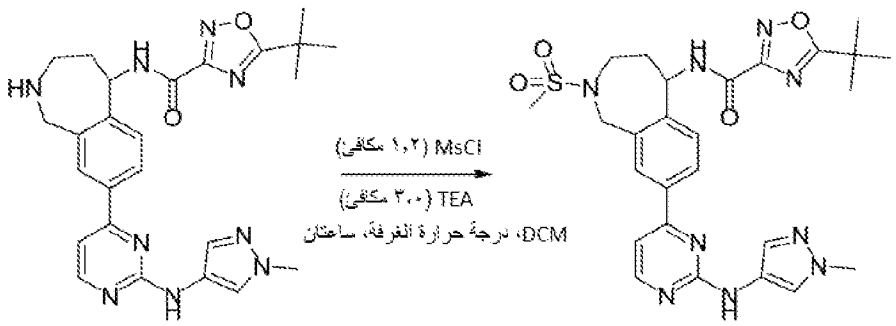


إلى محلول من 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -4-methyl-1H-pyrazol-1))-2)-8)-N-(tert-butyl)-5-

yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (200 مجم، 0.41 ملي مول) في CH3CN (20 ملليلتر) تم إضافة 2-يودو إيثانول (141 مجم، 0.82 ملي مول) وكربونات البوتاسيوم (POTASSIUM CARBONATE (K2CO3 (170 مجم، 1.23 ملي مول). تم تقليب الخليط عند 80 درجة مئوية لمدة ساعتين. تم تخفيف الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (100 ملليلتر)، وغسله بماء (60 ملليلتر) وتركيزه. تم تنقية المنتج الخام من خلال HPLC تحضيري (H2O/CH3CN بـ 0.05% NH4HCO3 كطور متحرك) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (90 مجم، الحصيلة: 32%).

ESI-MS (M+H) +: 532.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 4. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (المركب 4)

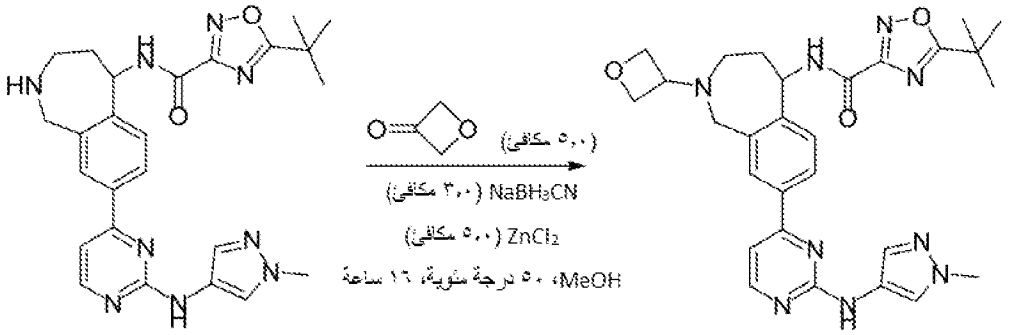


كان تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide في المثال 15. تم تنقية المنتج الخام من خلال HPLC تحضيري (H2O/CH3CN مع NH4HCO3 %0.05 كطور متحرك) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (98 مجم، الحصيلة: 60%).

ESI-MS (M+H) +: 566.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

المثال 5. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide (المركب 5)

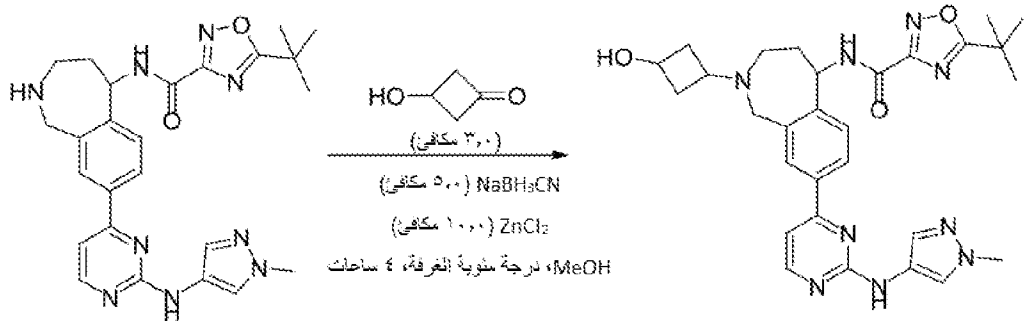


إلى محلول من 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (180 مجم، 0.36 ملي مول) وداي هيدرو فيوران-3(2H)-أون (132 مجم، 1.8 ملي مول) في MeOH (20 ملليلتر) تم إضافة سيانوبوروهيدريد الصوديوم Sodium cyanoborohydride (NaBH3CN) (66 مجم، 1.08 ملي مول) و ZnCl2 (246 مجم، 1.8 ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة. بعد التركيز والتخفيف بماء (30 ملليلتر)، تم استخلاص الخليط بـ إيثيل الأسيتات (EtOAc) Ethyl acetate (80 ملليلتر × 2). تم غسل الطبقة العضوية المجمعة بـ H2O (60 ملليلتر) وتركيزها. تم تنقية المنتج الخام من خلال HPLC تحضيري (H2O/CH3CN مع 0.05% NH4HCO3 كطور متحرك) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-

5-(tert-butyl)-N-(8- كربوكساميد-3-أوكساديازول-4، 2، 1-يل)-5-أزيبين[c]-بنزو-1H
(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-
carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (114 مجم، الحصيلة: 49%).

ESI-MS (M+H) +: 544.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 6. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -3)-2)-N-(tert-butyl)-5-
hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-
yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-
carboxamide (المركب 6)

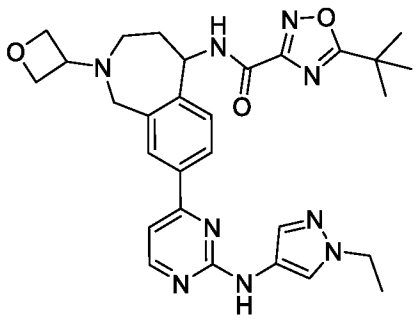


كان تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -3)-2)-N-(tert-butyl)-5-
hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-
yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-

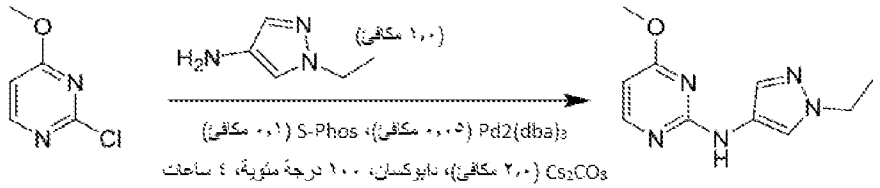
carboxamide مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -2)-8)-N-(tert-butyl)-5-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide في المثال 5. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (EtOAc: MeOH = 10 :1) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -(tert-butyl)-5-N-(2-(3-hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (102 مجم، الحصيلة: 53%).

ESI-MS (M+H) +: 557.7. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 7. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -2))-8)-N-(tert-butyl)-5-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (المركب 7)



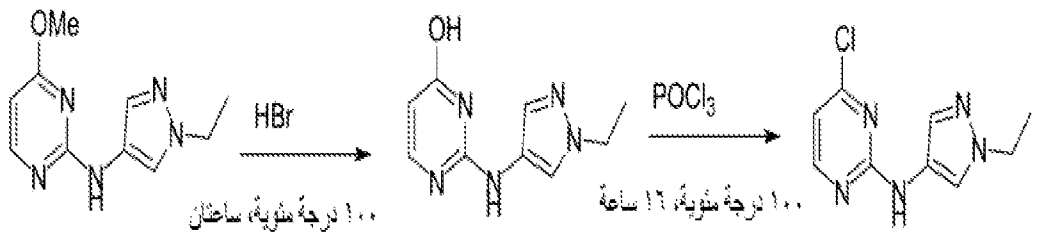
1. تخليق 4-ميثوكسي -N-(1-إيثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4-methoxy-N-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine



كان تخليق 4-ميثوكسي -N-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4-methoxy-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine مشابهًا لتخليق 4-ميثوكسي -N-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4--1)-methoxy-N-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine في المثال 1، الخطوة 10. تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (PE: EtOAc = 1: 1) لإعطاء 4-ميثوكسي -N-(1-إيثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4--1)-methoxy-N-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine (420 مجم، الحصيلة: 43%) في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أسمر مصفر.

ESI-MS (M+H) +: 220.1.

2. تخليق 4-كلورو-N-(1-إيثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4--chloro-N-(1-eethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine



إلى 4-ميثوكسي -N-(1-إيثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4--methoxy N-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine(420 مجم، 1.9 مللي مول) تم إضافة HBr (5 ملليلتر، 48% مائي).

تم تسخين خليط التفاعل إلى 100 درجة مئوية وتقليبه عند درجة الحرارة تلك لمدة ساعتين.

تم تركيز خليط التفاعل ثم إضافة POCl3 (5 ملليلتر). تم تسخين خليط التفاعل إلى 100 درجة مئوية وتقليبه عند درجة الحرارة تلك لمدة 16 ساعة.

تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وصبه على ثلج-ماء. تم ضبط الرقم الهيدروجيني للمحلول إلى رقم هيدروجيني = 8 بـ هيدروكسيد الصوديوم Sodium hydroxide (NaOH)مائي (5 مولار).

تم استخلاص الطور المائي القاعدي بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (2 × 30 ملليلتر).

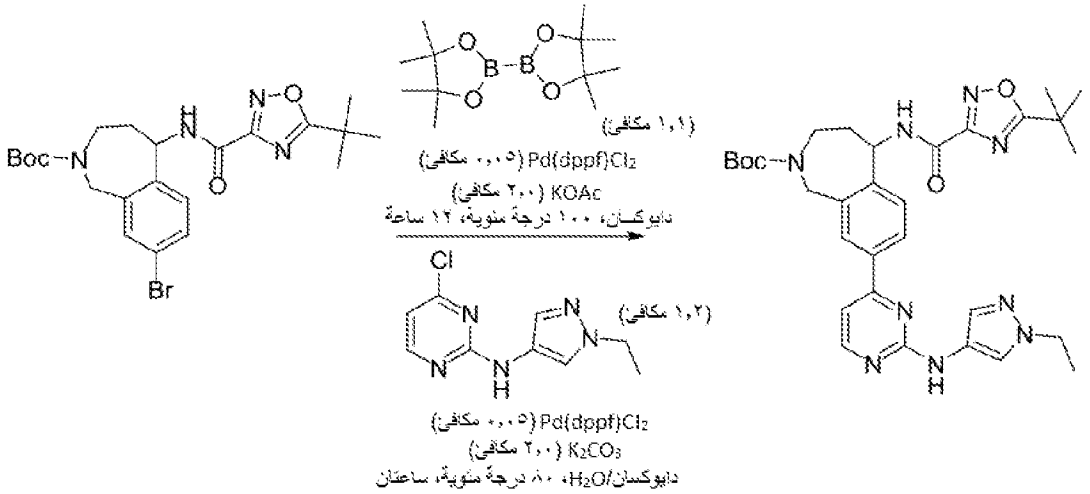
تم غسل الطبقات العضوية المجمعة ببراين (100 ملليلتر)، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4)) وتركيزها.

تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (PE: EtOAc = 1: 1) لإعطاء 4-كلورو-N-(1-إيثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4--chloro-N-(1-eethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض (220 مجم، الحصيلة: 51%).

ESI-MS (M+H) +: 224.1.

3. تخليق تيرت-بيوتيل 5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-

1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate



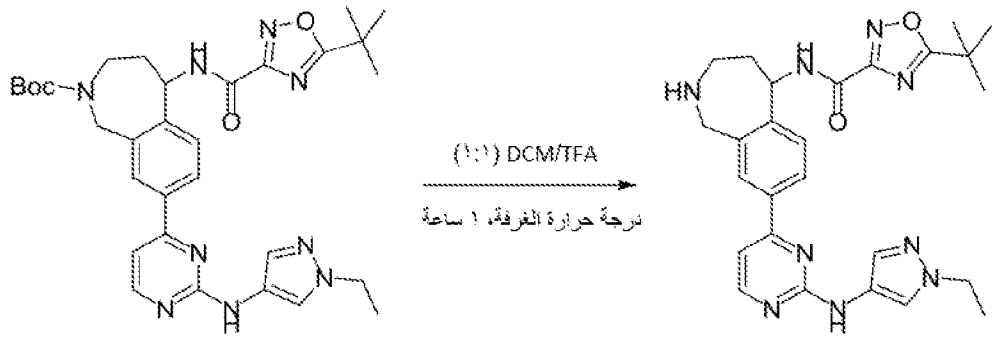
إلى خليط من تيرت-بيوتيل 8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl 8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate (560 مجم، 1.13 مللي مول) و PinB-BPin (288 مجم، 1.10 مللي مول) في 1، 4-دايوكسان جاف (11 ملليلتر)، تم إضافة KOAc (332 مجم، 3.39 مللي مول) و Pd(dppf)Cl2•CH2Cl2 (89 مجم، 0.11 مللي مول) بسرعة في جو من N2. تم تقليب الخليط عند 100 درجة مئوية لمدة 12 ساعة في جو من N2. بعد التبريد، تم إضافة 4-كلورو-N-(1-إيثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4-chloro-N-(1-eethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine (301 مجم، 1.35 مللي مول)، كربونات البوتاسيوم POTASSIUM (K2CO3) CARBONATE(312 مجم، 2.26 مللي مول)، Pd(dppf)Cl2•CH2Cl2 (89 مجم، 0.11 مللي مول) والماء WATER (H2O) (2.5 ملليلتر). تم تقليب الخليط عند 80 درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من N2.

بعد التبريد، تم تركيز الخليط وتنقيته من خلال عمود هلام سيليكا (PE: EtOAc = 3: 1) لإعطاء تيرت-بيوتيل 5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-

carboxamido)-8-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate (200 مجم، الحصيلة: 29%) في صورة مادة صلبة ذات لون بني.

ESI-MS (M+H) +: 602.2.

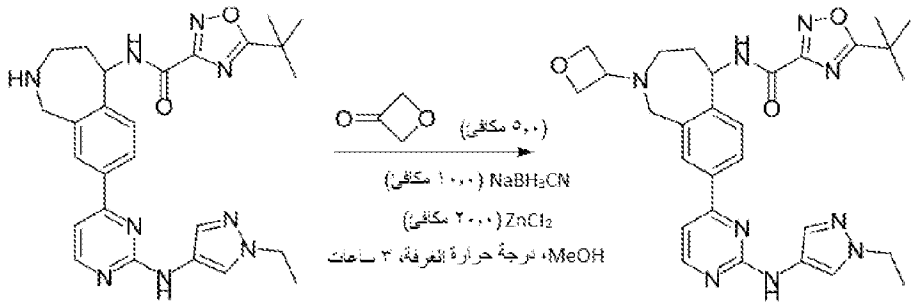
4. تحضير 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide



إلى محلول من تيرت-بيوتيل 5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2-كربوكسيلات tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate (200 مجم، 0.33 ملي مول) في ثنائي كلورو ميثان (CH2Cl2) Dichloromethane(5 ملليلتر) تم إضافة TFA (5 ملليلتر)، تم تقليب الخليط لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة. بعد التركيز، واستخدام المنتج الخام (166 مجم، الحصيلة: 100%) في الخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 502.7.

5. تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-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-oxadiazole-3-carboxamide (I-RP1)

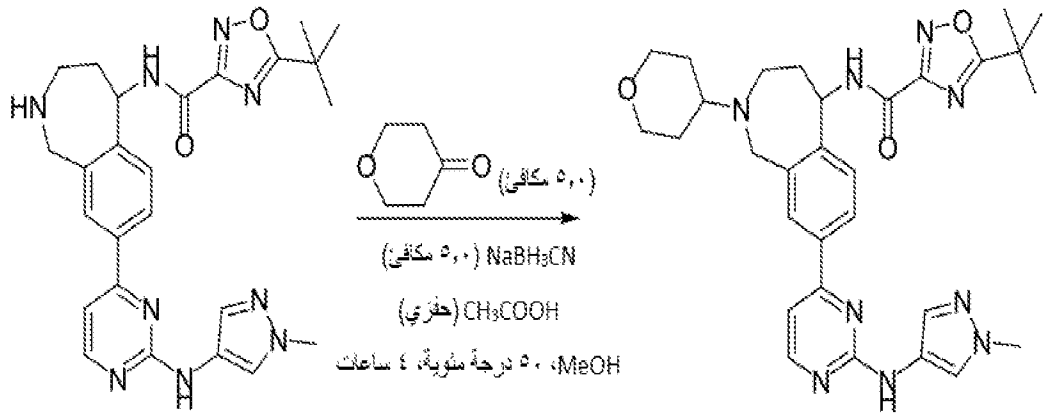


إلى محلول من 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (166 مجم، 0.33 ملي مول) وداي هيدرو فيوران-3(2H)-أون (119 مجم، 1.65 ملي مول) في MeOH (18 ملليلتر) تم إضافة سيانوبوروهيدريد الصوديوم Sodium cyanoborohydride (NaBH3CN) (21 مجم، 0.33 ملي مول) وZnCl2 (90 مجم، 0.66 ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. بعد التركيز والتخفيف بماء (30 ملليلتر)، تم استخلاص الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (80 ملليلتر × 2). تم غسل الطبقة العضوية المجمعة بـ الماء WATER (H2O) (60 ملليلتر) وتركيزها. تم تنقية المنتج الخام من خلال TLC تحضيري (CH2Cl2: MeOH = 20: 1) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-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-oxadiazole-3-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (60 مجم، الحصيلة: 32%).

ESI-MS (M+H) +: 557.7. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

المثال 8. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (المركب 8)

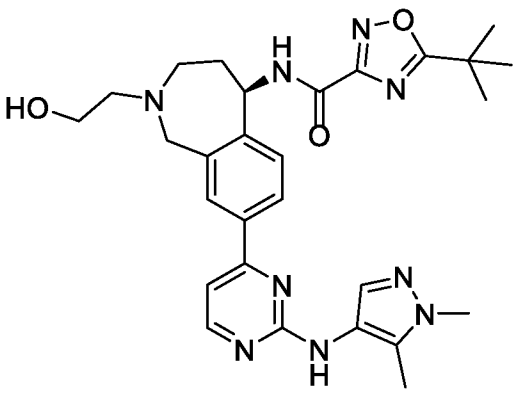


كان تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-

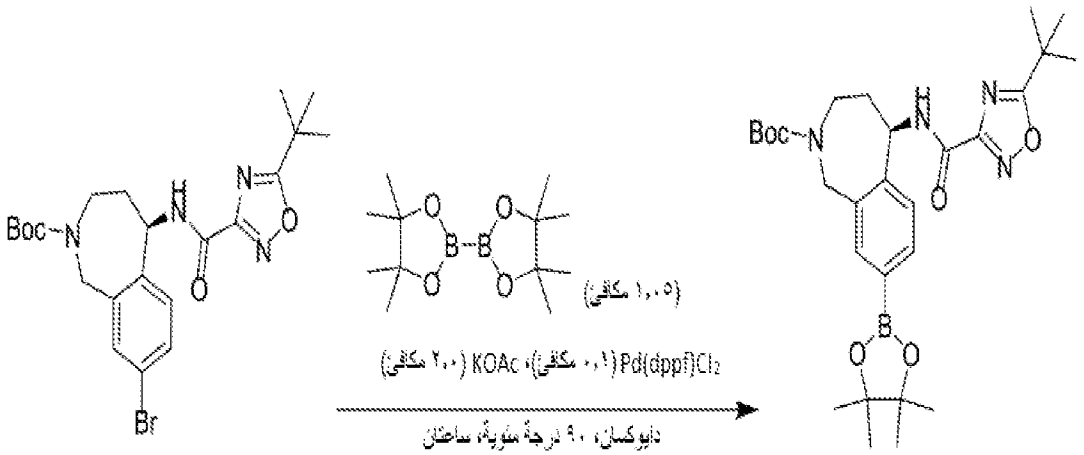
يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide في المثال 12، الخطوة 4. تم تنقية المنتج الخام من خلال HPLC تحضيري (H2O/CH3CN مع 0.05% NH4HCO3 كطور متحرك) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (20 مجم، الحصيلة: 14%).

ESI-MS (M+H) +: 572.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 9. (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (المركب 9)



1. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات



تم تقليب خليط من تيرت-بيوتيل (R)-8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات

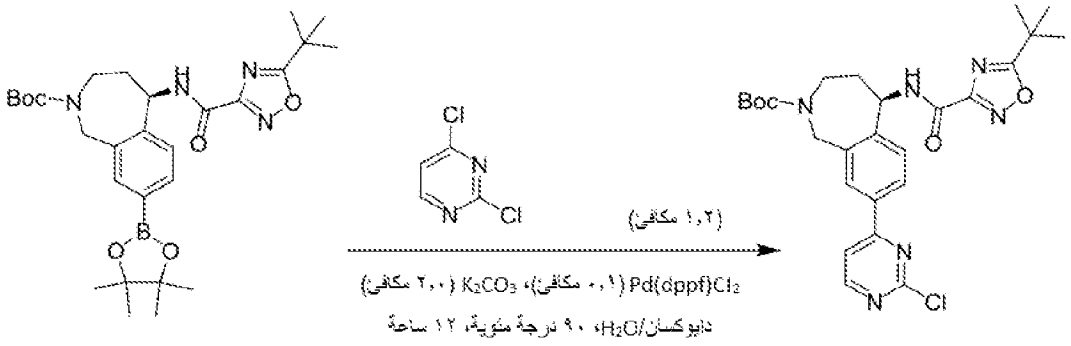
tert-butyl (R)-8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate

(1.2 جم، 2.43 مللي مول)، 4، 4، 4'، 4'، 5، 5، 5'، 5'-أوكتا ميثيل-2، 2'- باي (1، 3، 2-داي أوكسا بورولان) (650 مجم، 2.56 مللي مول)، KOAc (477 مجم، 4.86 مللي مول) و Pd(dppf)Cl2.DCM (196 مجم، 0.24 مللي مول) في 30 ملليلتر 1، 4-دايوكسان عند 90 درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من النيتروجين. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم تخفيف الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (200 ملليلتر)، وغسله بماء (50

ملليلتر × 2)، وتجفيفه بـ كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4) وتركيزه لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات تم استخدامه للخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 541.3.

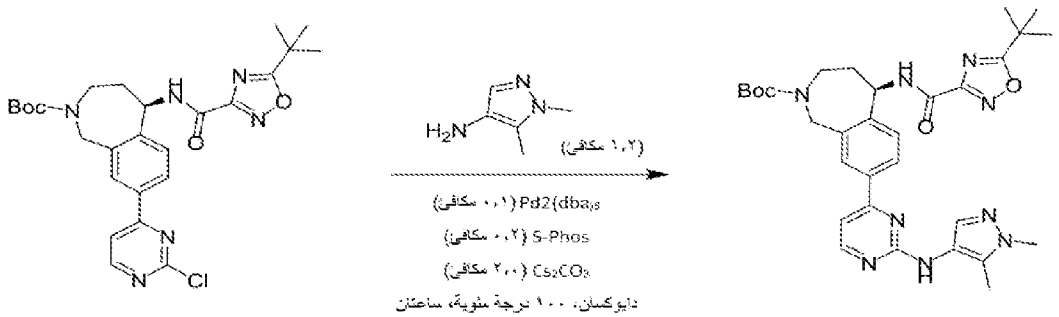
2. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-كلورو بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2-كربوكسيلات



تم تقليب خليط من تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات (1.31 جم، 2.43 مللي مول)، 2، 4-داي كلورو بيريميدين 2,4-dichloropyrimidine (344 مجم، 2.31 مللي مول)، Pd(dppf)Cl2 (196 مجم، 0.24 مللي مول) وكربونات البوتاسيوم POTASSIUM CARBONATE (K2CO3) (672 مجم، 4.86 مللي مول) في 20 ملليلتر دايوكسان /الماء (H2O) WATER (1:4) عند 90 درجة مئوية لمدة 12 ساعة في جو من N2. بعد إزالة المذيب، تم تنقية المادة المتبقية من خلال استشراب سيليكا-جل (MeOH :CH2Cl2 = 20 :1) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-كلورو بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (900 مجم، الحصيلة: 70% للخطوتين).

ESI-MS (M+H) +: 527.2.

3. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate

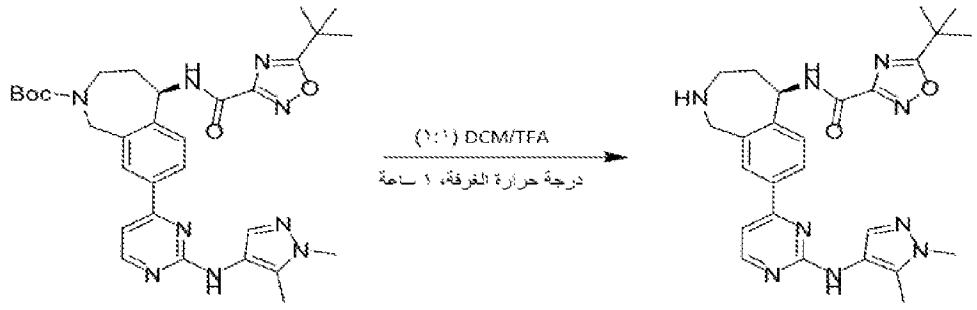


تم تقليب خليط من تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-كلورو بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات (900 مجم، 1.71 مللي مول)، 1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4- أمين (228 مجم، 2.05 مللي مول)، كربونات السيزيوم Caesium carbonate (Cs2CO3) (1.11 جم، 3.42 مللي مول)، Pd2(dba)3 (157 مجم، 0.17 مللي مول) وS-Phos (140 مجم، 0.34 مللي مول) في 15 ملليلتر 1، 4-دايوكسان عند 100 درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من النيتروجين. تم تخفيف الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (200 ملليلتر) وغسله بماء (60 ملليلتر × 2). تم تجفيف الطور العضوي بـ كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4) وتركيزه. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (MeOH/DCM = 1:20) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1,5-

dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate في صورة مادة صلبة ذات لون بني (110 مجم، الحصيلة: 11%).

ESI-MS (M+H) +: 602.3. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

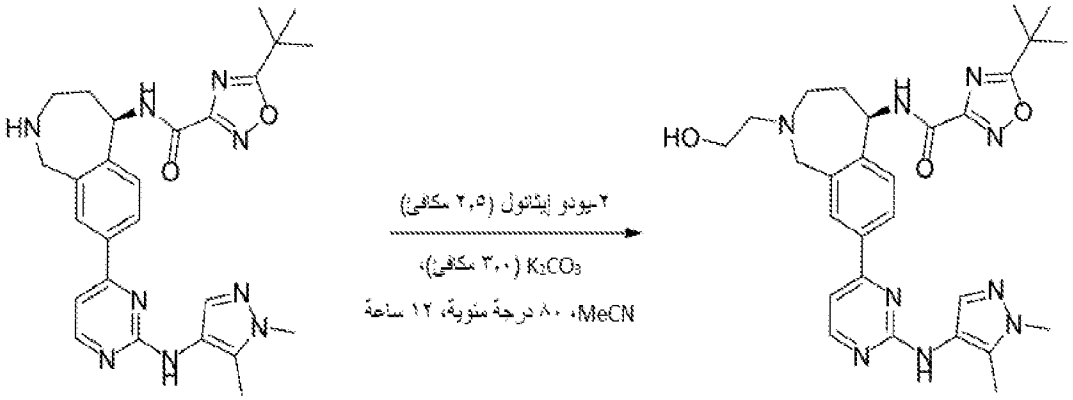
4. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد



كان تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide في المثال 2. تم نقل المادة الخام دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 502.2.

5. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -1,5))-2)-8)-N-(tert-butyl)-5-(R)-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

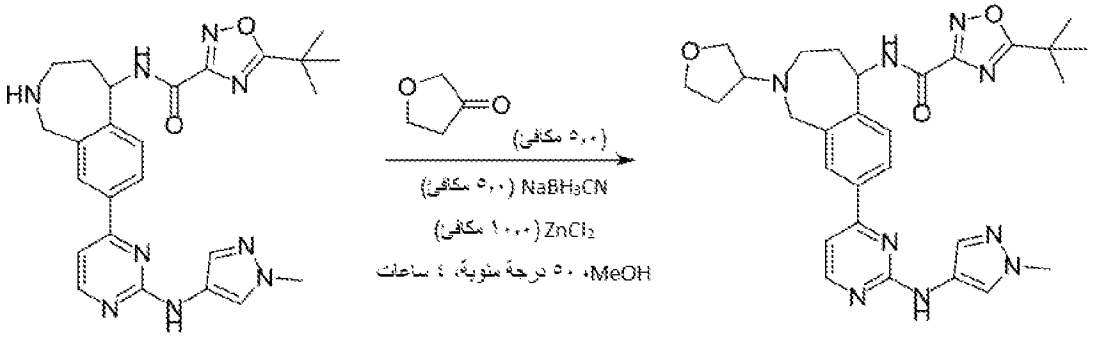


كان تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -8)-N-(tert-butyl)-5-(R)-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -(tert-butyl)-5-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide في المثال 3. تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (CH2Cl2: MeOH = 10: 1) لإعطاء (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-

(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (43 مجم، حصيلة 42%).

ESI-MS (M+H) +: 546.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 10. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide (المركب 10)

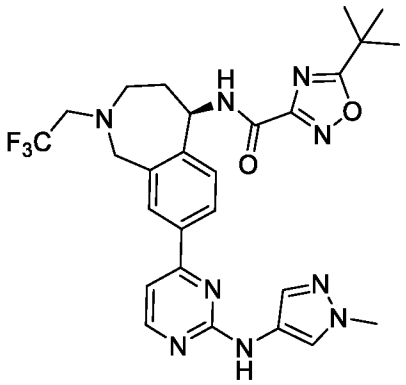


كان تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-

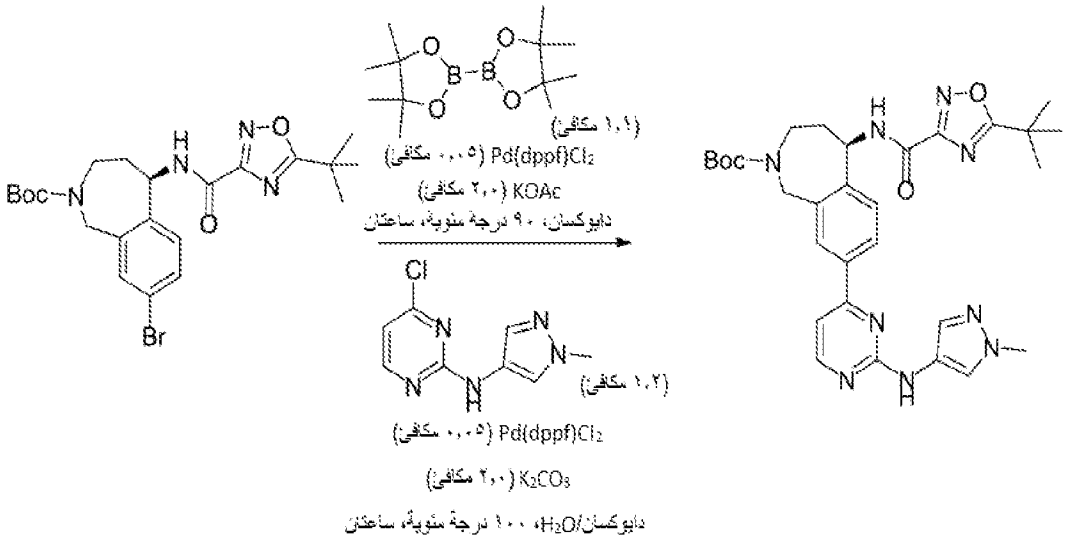
1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide مشابهًا لذلك الموصوف في المثال 7، الخطوة 3. تم تنقية المادة الخام من خلال HPLC تحضيري (H2O/CH3CN مع NH4HCO3 %0.05 كطور متحرك) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-3-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (97 مجم، الحصيلة: 57%).

ESI-MS (M+H) +: 558.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 11. (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -8)-N-(tert-butyl)-5-(R)-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (المركب 11)



1. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate

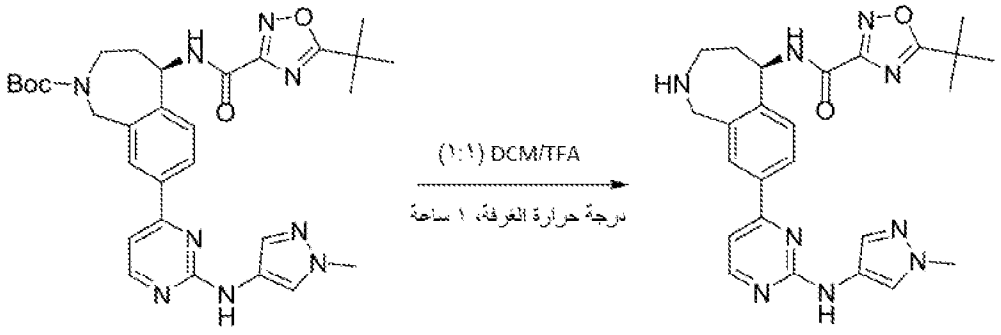


كان تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-

carboxylate مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل 1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-3(2H)- كربوكسيلات -1,2,4-(tert-butyl)-5)-1 tert-butyl oxadiazole-3-carboxamido)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate في المثال 1، الخطوة 12. تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (EtOAc: MeOH = 15: 1) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات -5)-5-(R) tert-butyl (tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate في صورة مادة صلبة ذات لون بني (1.5 جم، الحصيلة: 43%).

ESI-MS (M+H) +: 588.3.

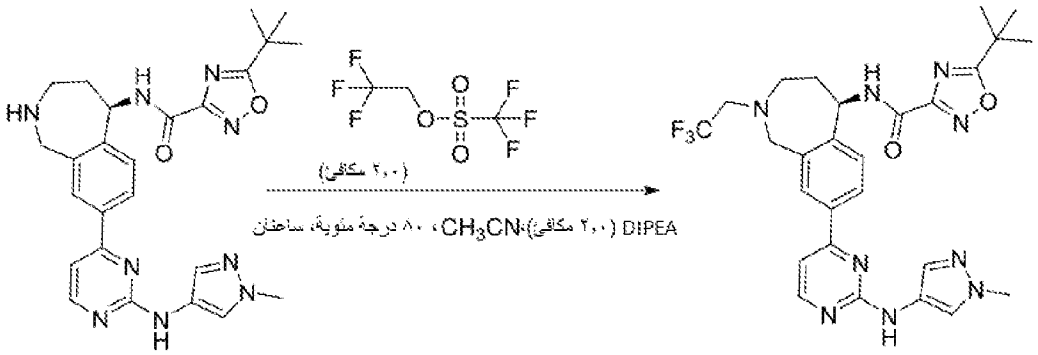
2. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide



إلى محلول من تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate (1.4 جم، 2.3 ملي مول) في ثنائي كلورو ميثان (CH2Cl2) Dichloromethane(10 ملليلتر) تم إضافة TFA (10 ملليلتر). تم تقليب الخليط لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تم تركيز خليط التفاعل والمنتج الخام (1.0 جم، الحصيلة: 81%) تم استخدامه في الخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 488.3.

3. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -8)-N-(tert-butyl)-5-(R)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

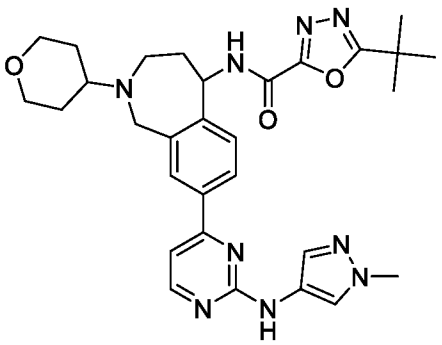


إلى محلول من (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-

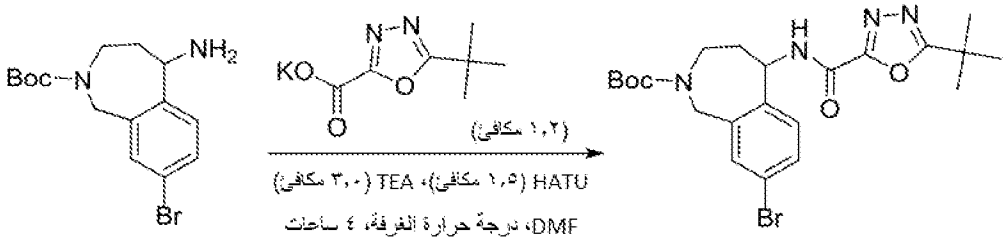
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (75 مجم، 0.15 مللي مول) في الاسيتونتريل ACETONITRILE (CH3CN) (5 ملليلتر) تم إضافة 2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل تراي فلورو ميثان سلفونات (60 مجم، 0.3 مللي مول) وDIPEA (34 مجم، 0.3 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 80 درجة مئوية لمدة ساعتين تحت ميكروويف. تم تركيز الخليط وتنقيته من خلال TLC تحضيري (MeOH/DCM = 1:10) لإعطاء (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (45 مجم، الحصيلة: 58%).

ESI-MS (M+H) +: 570.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 12. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (المركب 12) 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide



1. تحضير تيرت-بيوتيل 8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات

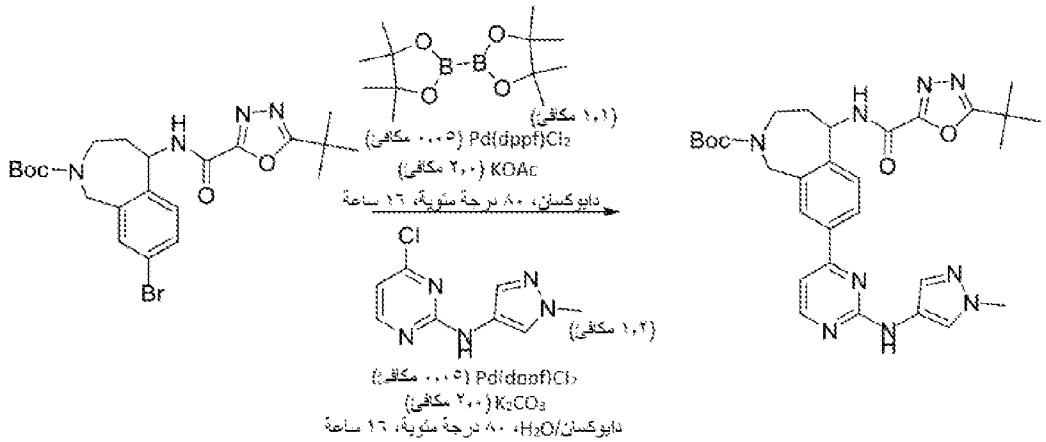


إلى محلول من بوتاسيوم 5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2- كربوكسيلات (1.4 جم، 6.7 مللي مول) وHATU (3.2 جم، 8.4 مللي مول) في DMF (20 ملليلتر) تم إضافة تراي إيثيل أمين triethylamine (1.69 جم، 16.8 مللي مول) وتيرت-بيوتيل 5- أمينو -8-برومو -4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات tert-butyl 5-amino-8-bromo-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepine-2(3H)-carboxylate (1.9 جم، 5.6 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات. بعد التخفيف بماء (80 ملليلتر)، تم استخلاص الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (100 ملليلتر × 2). تم غسل المواد العضوية المجمعة ببراين (80 ملليلتر)، وتجفيفها، وتركيزها. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (EtOAc/PE = 1:2) لإعطاء تيرت-بيوتيل 8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر (1.8 جم، الحصيلة: 62%).

ESI-MS (M+H-56) +: 437.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 7.51-7.43 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 5.52-5.45 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H),

4.43-4.39 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.65-3.43 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.43-1.42 (m, 9H).

2. تحضير تيرت-بيوتيل 5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات

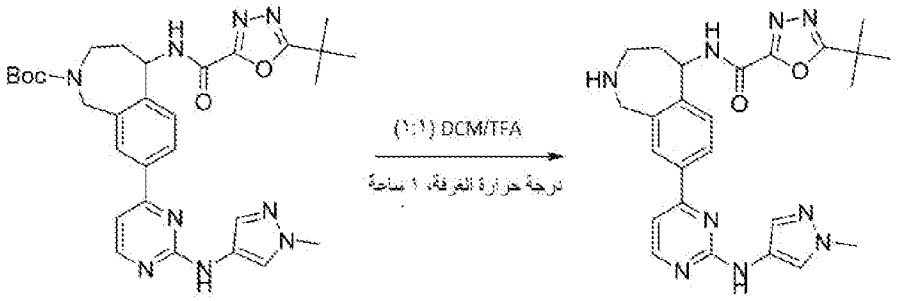


تم تقليب خليط من تيرت-بيوتيل 8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات (1.6 جم، 3.2 ملي مول)، PinB-BPin (802 مجم، 3.84 ملي مول)، KOAc (640 مجم، 6.4 ملي مول) وPd(dppf)Cl2•CH2Cl2 (130 مجم، 0.16 ملي مول) في 20 ملليلتر 1، 4-دايوكسان جاف عند 80 درجة مئوية لمدة 16 ساعة في جو من النيتروجين. بعد تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة، تم إضافة 4-كلورو-N-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2-أمين 4-chloro-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine(802 مجم، 3.84 ملي مول)، Pd(dppf)Cl2•CH2Cl2 (130 مجم، 0.16 ملي مول)، K2CO3(1.3 جم، 9.6 ملي مول)، والماء WATER (H2O) (5 ملليلتر) وتقليب الخليط الناتج عند 80 درجة مئوية لمدة 16 ساعة أخرى. تم تخفيف الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl (EtOAc) acetate (200 ملليلتر)، وغسله بماء (80 ملليلتر × 2)، وتجفيفه بـ كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4)، وتركيزه. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (MeOH/EtOAc = 1:20) لإعطاء تيرت-بيوتيل 5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-

أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر (1.4 جم، الحصيلة: 86%).

ESI-MS (M+H) +: 588.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.42-8.38 (m, 1H), 8.11-7.95 (m, 3H), 7.66-7.50 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 5.64-5.62 (m, 1H), 4.85-4.47 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.43-1.34 (m, 9H)

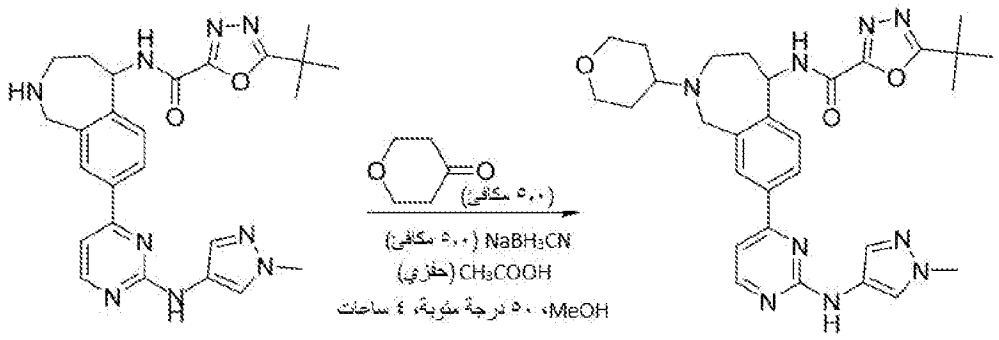
3. تحضير 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد



إلى محلول من تيرت-بيوتيل 5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات (600 مجم، 1.02 مللي مول) في ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(5 ملليلتر) تم إضافة TFA (5 ملليلتر). تم تقليب الخليط لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة. بعد إزالة المذيب، تم تجفيف المادة المتبقية في وسط تفريغ لإعطاء منتج العنوان الخام (460 مجم، الحصيلة: 80%)، والذي تم استخدامه في الخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 488.3.

4. تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide

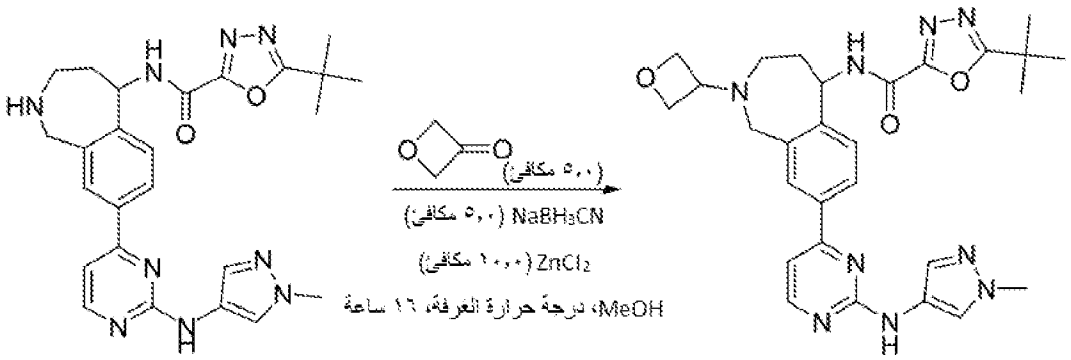


إلى محلول من 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (170 مجم، 0.35 مللي مول) وداي هيدرو-بيران-4-أون (175 مجم، 1.75 مللي مول) في MeOH (30 ملليلتر) تم إضافة سيانوبوروهيدريد الصوديوم Sodium cyanoborohydride (NaBH3CN) (112 مجم، 1.75 مللي مول) وCH3COOH (حفزي). تم تقليب الخليط عند 50 درجة مئوية لمدة 4 ساعات. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم ضبط الخليط إلى رقم هيدروجيني = 8 بـ هيدروكسيد الأمونيوم AMMONIUM HYDROXIDE (NH4OH) مركز. بعد التركيز، تم تنقية المنتج الخام من خلال HPLC تحضيري (H2O/CH3CN مع NH4HCO3 %0.05 كطور متحرك) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (24 مجم، الحصيلة: 9%).

ESI-MS (M+H) +: 572.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 13. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 13)



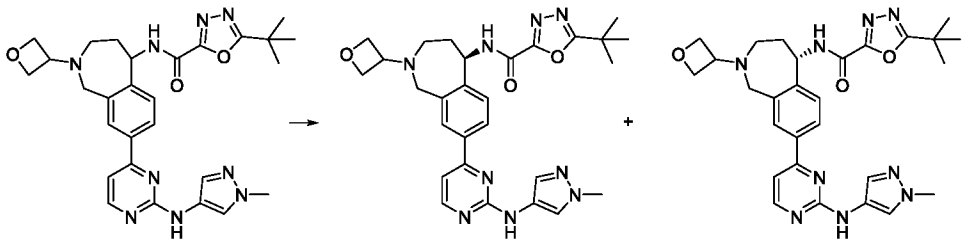
كان تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2،

4-أوكساديازول-3-كربوكساميد في المثال 8. تم تنقية المنتج الخام من خلال HPLC تحضيري (H2O/CH3CN مع NH4HCO3 %0.05 كطور متحرك) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (59 مجم، الحصيلة: 33%).

ESI-MS (M+H) +: 544.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 14. (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -1))-2)-8)-N-(tert-butyl)-5-(R)-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide (المركب a14) و(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -1))-2)-8)-N-(tert-butyl)-5-(S)-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 14ب)

الطريقة 1



14ب 14أ

تم إخضاع 5-تيرت-بيوتيل-1، 3، 4-أوكساديازول-2-حمض كربوكسيليك {8-[2-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل أمينو)- بيريميدين -4-يل]-2-أوكسيتان-3-يل2-، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-2-بنزازيبين-5-يل}-أميد 5-tert-Butyl-1,3,4-oxadiazole-2-carboxylic acid {8-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-oxetan-3-yl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl}-amide (264 مجم) للفصل بـ SFC (OD-H 2 × 25 سم)، 30% ميثانول (0.1% DEA)/CO2، 100 بار، 65 ملليلتر/دقيقة، 220 نانو متر، حجم الحقن: 0.5 ملليلتر، 4 مجم/مللي لتر، ميثانول) والحصول على 93 مجم من الذروة -1 (نقاء كيميائي أكبر من 99%، زيادة تشاكلية أكبر من 99%) و97 مجم من الذروة -2 (نقاء كيميائي أكبر من 99%، زيادة تشاكلية أكبر من 99%).

تم تخصيص الذروة 1 في صورة 5-تيرت-بيوتيل-1، 3، 4-أوكساديازول-2-حمض كربوكسيليك {(R)-8-[2-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل أمينو)- بيريميدين -4-يل]-2-أوكسيتان-3-يل-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-2-بنزازيبين-5-يل}-أميد 5-tert-butyl-1,3,4-oxadiazole-2-carboxylic acid {(R)-8-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-oxetan-3-yl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl}-amide :

LCMS: Rt 0.84دقيقة، 544.2 m/z.

1H NMR (400 MHz, ميثانول-d4) 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).

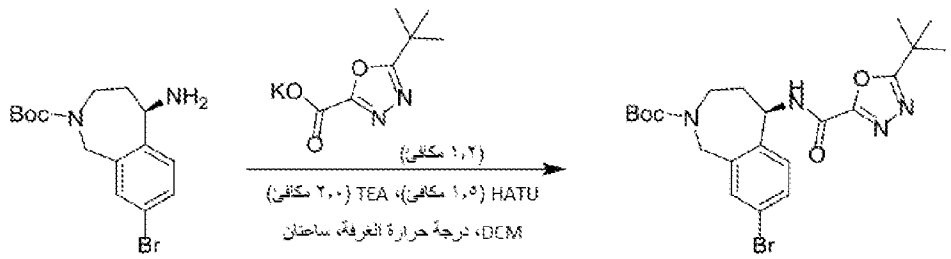
تم تخصيص الذروة 2 في صورة 5-تيرت-بيوتيل-1، 3، 4-أوكساديازول-2-حمض كربوكسيليك {(S)-8-[2-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل أمينو)- بيريميدين -4-يل]-2-أوكسيتان-3-يل-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-2-بنزازيبين-5-يل}-أميد 5-tert-butyl-1,3,4-oxadiazole-2-carboxylic acid {(S)-8-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-2-oxetan-3-yl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-5-yl}-amide:

LCMS: Rt 0.84 دقيقة، 544.2 m/z.

1H NMR (400 MHz, ميثانول-d4) 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).

الطريقة 2

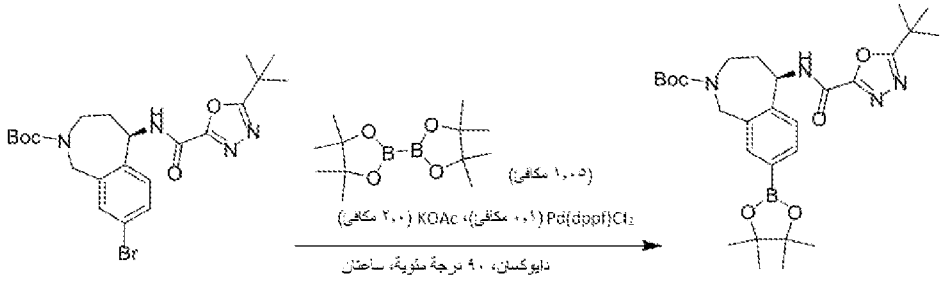
1. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate



إلى محلول من تيرت-بيوتيل (R)-5- أمينو -8-برومو -1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات (3.1 جم، 4.5 مللي مول) وتراي إيثيل أمين triethylamine (910 مجم، 9.0 مللي مول) في DCM (100 ملليلتر) تم إضافة HATU (2.6 جم، 6.8 مللي مول) وبوتاسيوم 5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2- كربوكسيلات (1.12 جم، 5.4 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تم بعد ذلك إضافة ماء (100 ملليلتر) واستخلاص الخليط بـ DCM (2 × 100 ملليلتر). تم تجفيف المواد العضوية المجمعة وتركيزها. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (إيثر بترولي/EtOAc = 1:4) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أبيض (1.8 جم، الحصيلة: 82%).

ESI-MS (M+H)+: 493.1.

2. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate

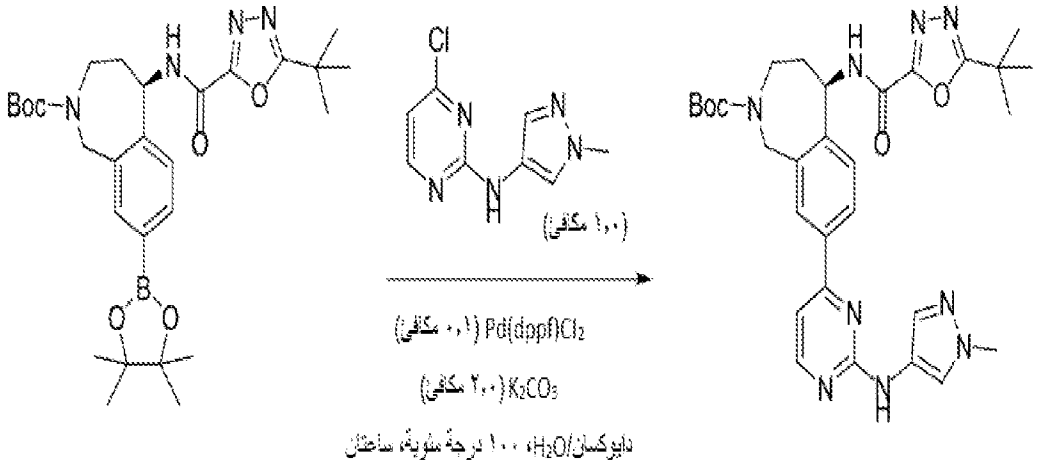


تم تقليب خليط من تيرت-بيوتيل (R)-8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات

tert-butyl (R)-8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate (1.8 جم، 3.65 مللي مول)، بيس (بيناكولاتو) داي بورون (975 مجم، 3.84 مللي مول)، KOAc (715 مجم، 7.30 مللي مول) و Pd(dppf)Cl2.DCM (293 مجم، 0.36 مللي مول) في 30 ملليلتر 1، 4-دايوكسان عند 90 درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من النيتروجين. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم تخفيف الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (200 ملليلتر)، وغسله بماء (2 × 50 ملليلتر)، وتجفيفه بـ كبريتات الصوديوم (Na2SO4) Sodium sulfate وتركيزها. المنتج الخام تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate تم استخدامه للخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 541.3.

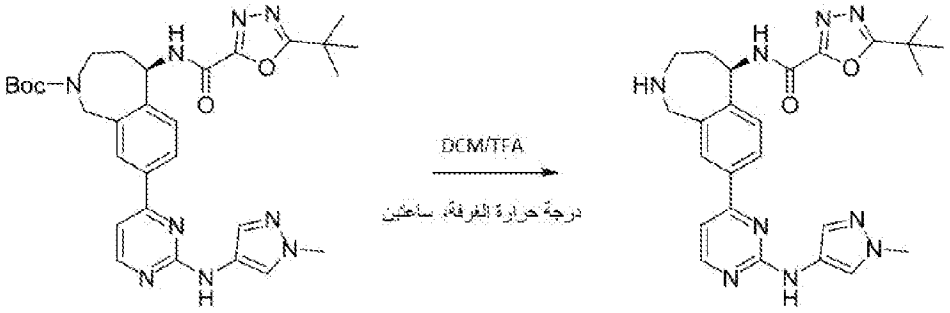
3. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate



تم إزالة الغاز من خليط من تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate (4.85 جم، 8.98 مللي مول)، 4-كلورو-N-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4--2-chloro-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine(1.88 جم، 8.98 مللي مول)، Pd(dppf)Cl2 (734 مجم، 0.9 مللي مول) وكربونات البوتاسيوم POTASSIUM CARBONATE (K2CO3)(2.48 جم، 18 مللي مول) في دايوكسان /H2O (1:4، 20 ملليلتر) وتقليبه عند 100 درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من N2. بعد تركيز خليط التفاعل، تم تنقية المادة المتبقية من خلال استشراب سيليكا-جل (EtOAc: PE = 2: 1) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate في صورة مادة صلبة ذات لون بني (3.4 جم، الحصيلة: 51%).

ESI-MS (M+H) +: 588.3.

4. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد



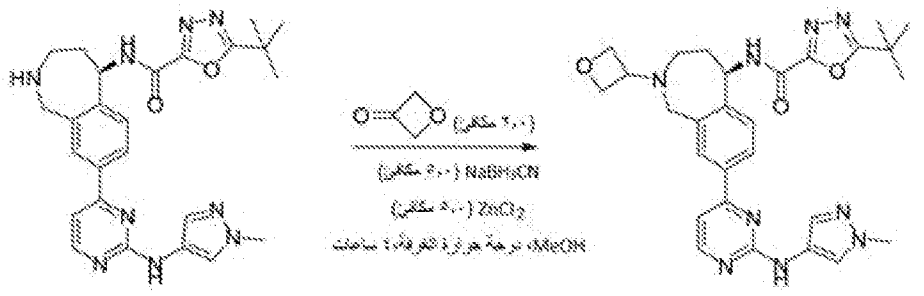
إلى محلول من تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate (3.4 جم، 5.79 مللي مول) في DCM (10 ملليلتر)تم إضافة TFA (4 ملليلتر). تم تقليب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. بعد تركيز خليط التفاعل، تم إذابة المادة المتبقية في MeOH (10 ملليلتر) وضبطها إلى رقم هيدروجيني = 8 بأمونيا مائية. تم بعد ذلك إضافة ماء (20 ملليلتر) واستخلاص الخليط بمحاليل DCM/MeOH (1:20، 30 ملليلتر × 3). تم تجفيف الطور العضوي وتركيزه لإعطاء خام (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد في صورة مادة صلبة ذات لون بني (2.47 جم، الحصيلة: 88%)، تم استخدامه إلى الخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 488.2.

5. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -1))-2)-8)-N-(tert-butyl)-5-(R)

methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide (I-RP38)

14

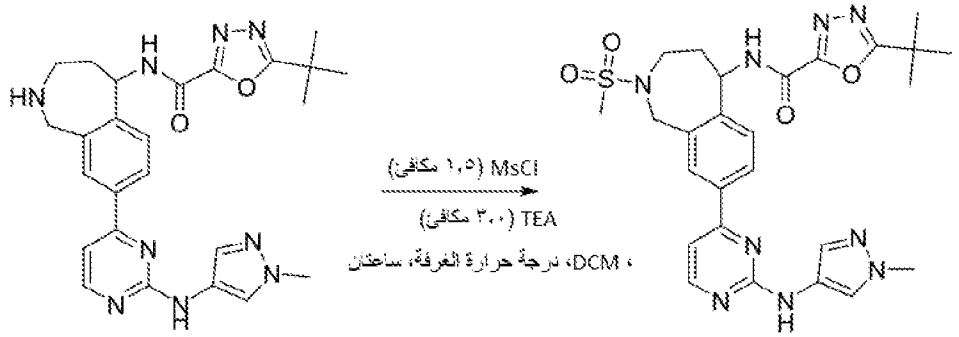


إلى محلول من (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (1.5 جم، 3.08 مللي مول) وأوكسيتان-3-أون (1.1 جم، 15.4 مللي مول) في MeOH (30 ملليلتر) تم إضافة سيانوبوروهيدريد الصوديوم (NaBH3CN) Sodium cyanoborohydride (970 مجم، 15.4 مللي مول) وZnCl2 (4.2 جم، 30.8 مللي مول). تم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات. بعد التخفيف بـ الماء WATER (H2O) (20 ملليلتر)، تم استخلاص الخليط بمحاليل DCM/MeOH (1:20، 20 ملليلتر × 3). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة وتركيزها. تم تنقية المادة المتبقية من خلال استشراب سيليكا-جل (DCM: MeOH = 50: 1 إلى 1:20) لإعطاء (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (1.1 جم، الحصيلة: 58 %).

ESI-MS (M+H) +: 544.3. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

المثال 15. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (المركب 15) 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

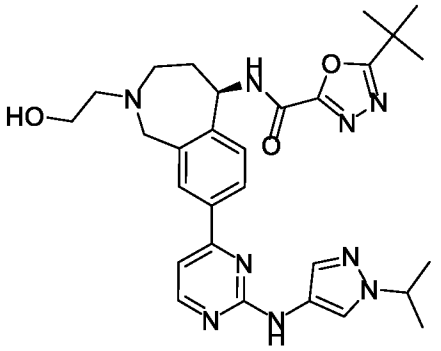


إلى محلول من 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (100 مجم، 0.20 مللي مول) في ثنائي كلورو ميثان (CH2Cl2) Dichloromethane(20 ملليلتر) تم إضافة MsCl (34 مجم، 0.3 مللي مول) وتراي إيثيل أمين triethylamine (61 مجم، 0.60 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تم تخفيف الخليط بـ ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(100 ملليلتر)، وغسله ببراين (60 ملليلتر)، وتركيزه. تم تنقية المنتج الخام من خلال HPLC تحضيري (H2O/CH3CN مع 0.05% NH4HCO3 كطور متحرك) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-

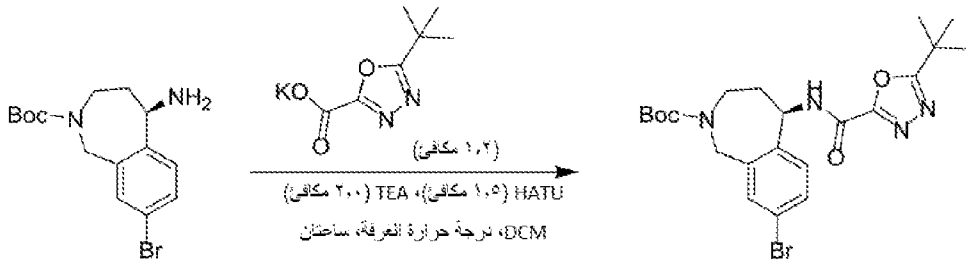
oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (130 مجم، الحصيلة: 87%).

ESI-MS (M+H) +: 566.3. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 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).

المثال 16. (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-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-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 16)



1. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate

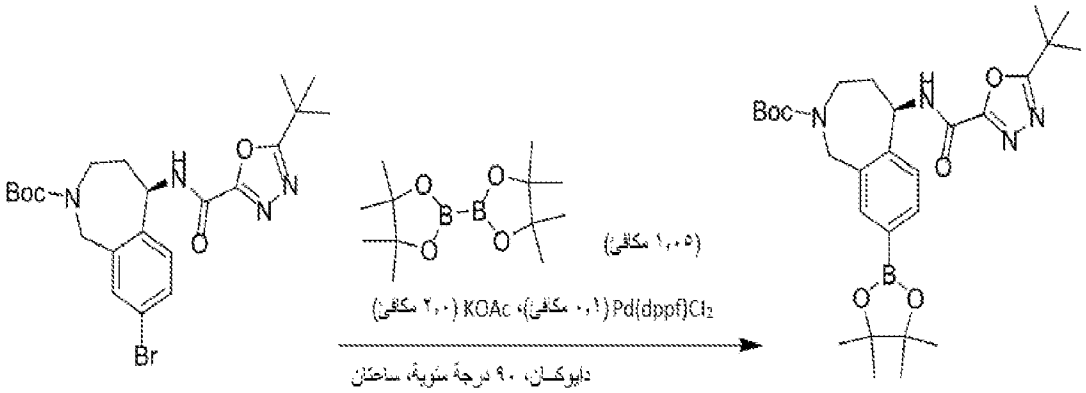


إلى محلول من تيرت-بيوتيل (R)-5- أمينو -8-برومو -1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات (3.1 جم، 4.5 مللي مول) وتراي إيثيل أمين triethylamine (910 مجم، 9.0 مللي مول) في DCM (100 ملليلتر) تم إضافة HATU (2.6 جم، 6.8 مللي مول) وبوتاسيوم 5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2- كربوكسيلات (1.12 جم، 5.4 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تم بعد ذلك إضافة ماء (100 ملليلتر) وتم استخلاص الخليط بـ DCM (2 × 100 ملليلتر).

تم تجفيف المواد العضوية المجمعة وتركيزها. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (إيثر بترولي/EtOAc = 1:4) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أبيض (1.8 جم، الحصيلة: 82%).

ESI-MS (M+H)+: 493.1.

2. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate



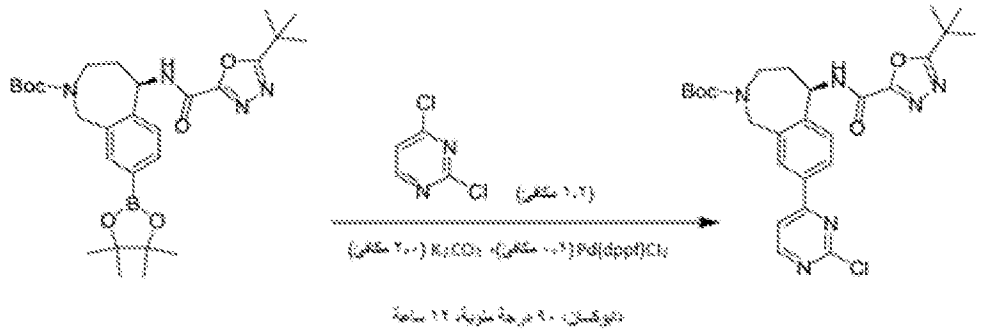
تم تقليب خليط من تيرت-بيوتيل (R)-8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate (1.8 جم، 3.65 مللي مول)، بيس (بيناكولاتو) داي بورون (975 مجم، 3.84 مللي مول)، KOAc (715 مجم، 7.30 مللي مول) و Pd(dppf)Cl2.DCM (293 مجم، 0.36 مللي مول) في 30 ملليلتر 1، 4-دايوكسان عند 90 درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من النيتروجين.

بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم تخفيف الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (200 ملليلتر)، وغسله بماء (2 × 50 ملليلتر)، وتجفيفه بـ كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4) وتركيزها.

تم استخدام المنتج الخام تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate للخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 541.3.

3. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(2-كلورو بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2-كربوكسيلات

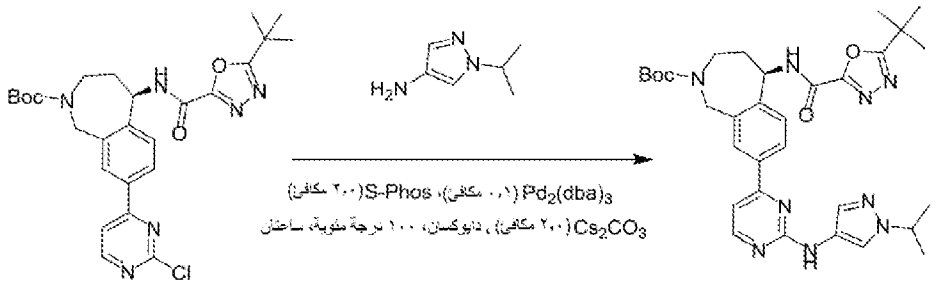


تم تقليب خليط من تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات، 2، 4-داي كلورو بيريميدين 2,4-dichloropyrimidine (648 مجم، 4.38 مللي مول)، كربونات البوتاسيوم (K2CO3) POTASSIUM CARBONATE(1.0 جم، 7.30 مللي مول) و Pd(dppf)Cl2.DCM (293 مجم، 0.36 مللي مول) في 30 ملليلتر 1، 4-دايوكسان و6 ملليلتر ماء عند 90 درجة مئوية لمدة 12 ساعة في جو من النيتروجين. تم تخفيف الخليط بـ إيثيل الأسيتات (EtOAc) Ethyl acetate (200 ملليلتر) وغسله بماء (2 × 60 ملليلتر). تم تجفيف الطور العضوي بـ كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4) وتركيزه. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (MeOH/DCM = 1:20) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(2-كلورو بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (1.3 جم، الحصيلة: 67% للخطوتين).

ESI-MS (M+H) +: 527.2.

4. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا

tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4- كربوكسيلات -2- أزيبين[c]بنزو-2H- هيدرو
oxadiazole-2-carboxamido)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-
yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-
carboxylate

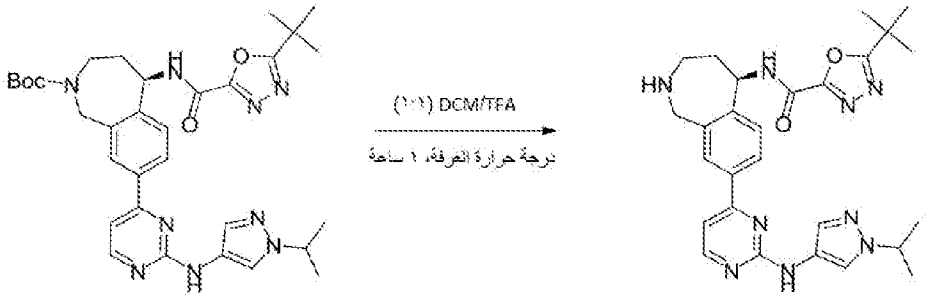


كان تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-
كربوكساميدو)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1،
3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-
butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-8-(2-((1-isopropyl-1H-
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-
benzo[c]azepine-2-carboxylate مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-
بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-
4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2-
كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-
carboxamido)-8-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-
yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate (المثال 9، الخطوة
3). تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (EtOAc/إيثر بترولي = 1:3)
لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-
8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا
هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-
oxadiazole-2-carboxamido)-8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-

yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate في صورة مادة صلبة ذات لون بني (280 مجم، الحصيلة: 78%).

ESI-MS (M+H) +: 616.3.

5. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (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-oxadiazole-2-carboxamide

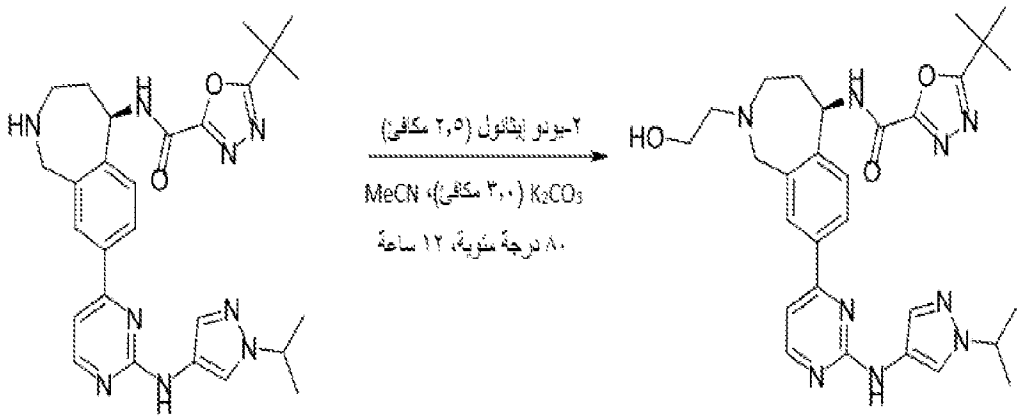


كان تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide مشابهًا لتخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (المثال 9، الخطوة 4). خام (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (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-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر (240 مجم) تم استخدامه إلى الخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 516.3.

6. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-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-oxadiazole-2-carboxamide



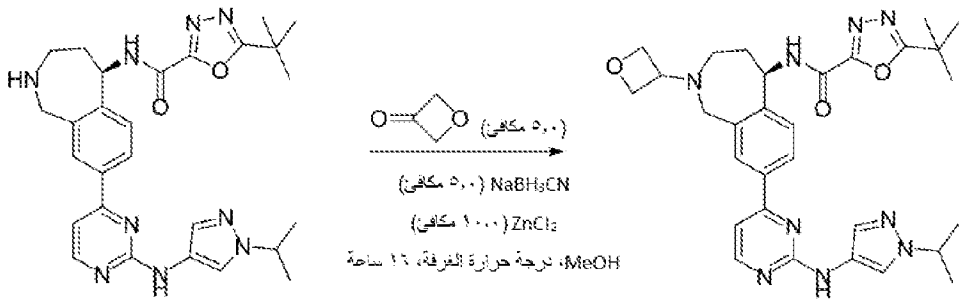
16

إلى محلول من (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (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-oxadiazole-2-carboxamide (240 مجم، 0.47 مللي مول) و2-يودو إيثانول (200 مجم، 1.17 مللي مول) في 10 ملليلتر الاسيتونتريل ACETONITRILE (CH3CN) تم إضافة كربونات البوتاسيوم POTASSIUM CARBONATE (K2CO3) (195 مجم، 1.41 مللي مول). تم تقليب الخليط الناتج عند 80 درجة مئوية لمدة 24 ساعة. بعد التخفيف بـ الماء WATER (H2O) (20 ملليلتر)، تم استخلاص الخليط

بمحاليل DCM/MeOH (1:20، 3 × 40 ملليلتر). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة (كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4)) وتركيزها. تم تنقية المادة المتبقية من خلال TLC تحضيري (MeOH/DCM = 1:10) لإعطاء (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-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-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (108 مجم، الحصيلة: 42 %).

ESI-MS (M+H) +: 560.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 17. (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(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-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 17)

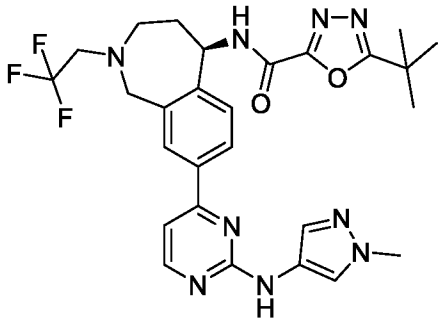


تم تقليب خليط من (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide (220 مجم، 0.43 ملي مول)، أوكسيتان-3-أون (157 مجم، 2.15 ملي مول)، سيانوبوروهيدريد الصوديوم Sodium cyanoborohydride (NaBH3CN) (135 مجم، 2.15 ملي مول) وZnCl2 (585 مجم، 4.30 ملي مول) في 10 ملليلتر MeOH عند درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة. تم تخفيف الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (150 ملليلتر) وغسله بماء (50 ملليلتر × 2). تم تجفيف الطور العضوي بـ كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4) وتركيزه. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (DCM: MeOH = 15: 1) لإعطاء (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (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-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (146 مجم، الحصيلة: 60%).

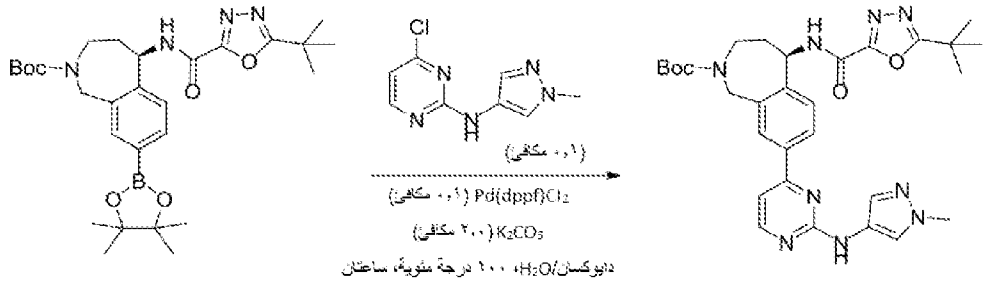
ESI-MS (M+H) +: 572.3. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05-7.97 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.59-5.57 (m, 1H), 4.87-4.66 (m, 4H), 4.53-4.50

(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)

المثال 18. (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 18)



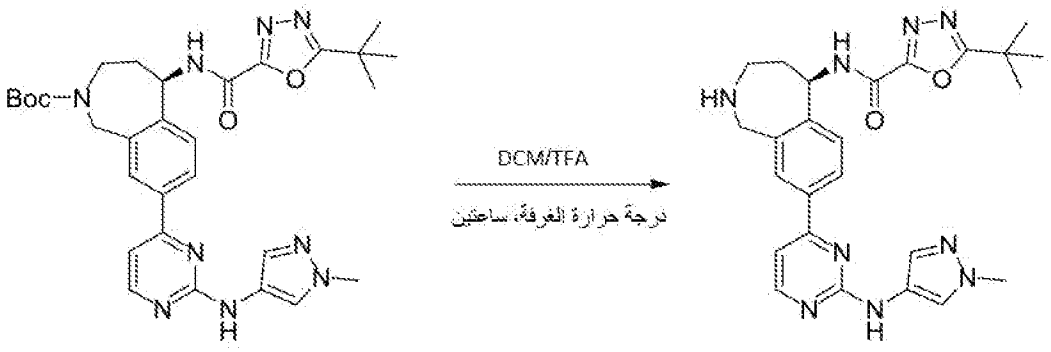
1. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate



تم إزالة الغاز من خليط من تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate (4.85 جم، 8.98 مللي مول)، 4-كلورو-N-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4--2-chloro-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine(1.88 جم، 8.98 مللي مول)، Pd(dppf)Cl2 (734 مجم، 0.9 مللي مول) وكربونات البوتاسيوم POTASSIUM CARBONATE (K2CO3)(2.48 جم، 18 مللي مول) في دايوكسان /H2O (1:4، 20 ملليلتر) وتقليبه عند 100 درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من N2. بعد تركيز خليط التفاعل، تم تنقية المادة المتبقية من خلال استشراب سيليكا-جل (EtOAc: PE = 2: 1) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات -(tert-butyl)-5-(R) tert-butyl 1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate في صورة مادة صلبة ذات لون بني (3.4 جم، الحصيلة: 51%).

ESI-MS (M+H) +: 588.3.

2. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

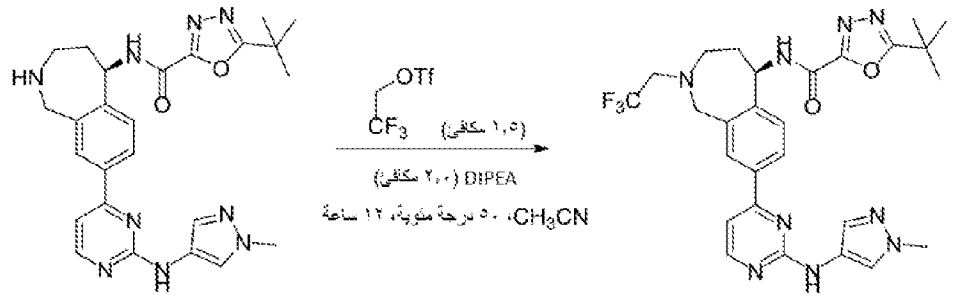


إلى محلول من تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات -(tert-butyl)-5-(R)-5-tert-butyl 1,3,4-oxadiazole-2-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate (3.4 جم، 5.79 مللي مول) في DCM (10 ملليلتر)تم إضافة TFA (4 ملليلتر). تم تقليب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. بعد تركيز خليط التفاعل، تم إذابة المادة المتبقية في MeOH (10 ملليلتر) وضبطها إلى رقم هيدروجيني = 8 بأمونيا مائية. تم بعد ذلك إضافة ماء (20 ملليلتر) واستخلاص الخليط بمحاليل DCM/MeOH (1:20، 30 ملليلتر × 3). تم تجفيف الطور العضوي وتركيزه لإعطاء خام (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد في صورة مادة صلبة ذات لون بني (2.47 جم، الحصيلة: 88%)، تم استخدامها إلى الخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 488.2.

3. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -8)-N-(tert-butyl)-5-(R)-2-(2,2,2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-((1

trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide



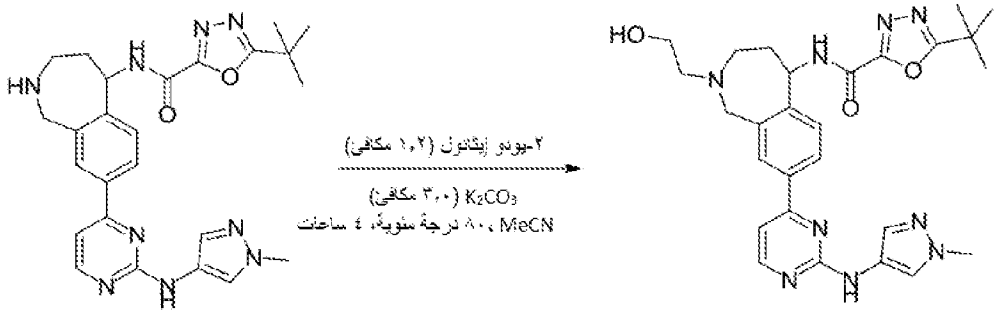
18

إلى محلول من (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (1.5 جم، 3.1 مللي مول) وDIPEA (800 مجم، 6.2 مللي مول) في الاسيتونتريل ACETONITRILE (CH3CN) (30 ملليلتر) تم إضافة 2، 2، 2-تراي فلورو إيثيل تراي فلورو ميثان سلفونات (1.1 جم، 4.7 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 50 درجة مئوية لمدة 12 ساعة.

بعد التخفيف بماء (100 ملليلتر)، تم استخلاص الخليط بـ DCM (100 ملليلتر × 3). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة ببراين (100 ملليلتر)، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم (Na2SO4) Sodium sulfate)، وترشيحها وتركيزها. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (DCM: MeOH = 10: 1) لإعطاء (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (1.2 جم، الحصيلة: 68%).

ESI-MS (M+H) +: 570.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 19. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(2-hydroxyethyl)-N-(tert-butyl)-5-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 19)



19

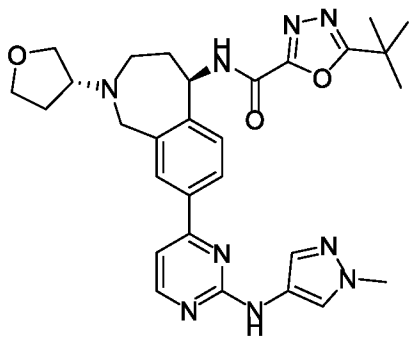
كان تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-5-(tert-butyl)-N-

methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide في المثال 3.

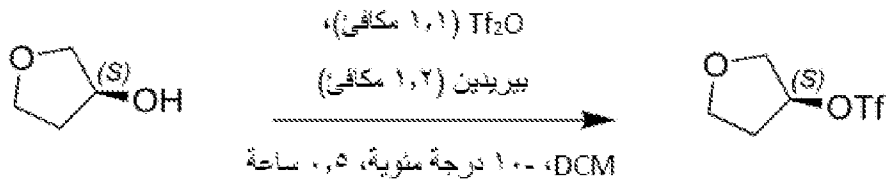
تم تنقية المنتج الخام من خلال HPLC تحضيري (H2O/CH3CN مع NH4HCO3 %0.05 كطور متحرك) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -2)-N-(tert-butyl)-5-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (165 مجم، الحصيلة: 84%).

ESI-MS (M+H) +: 532.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 20. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد-8-((R))-N-(tert-butyl)-5-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 20)



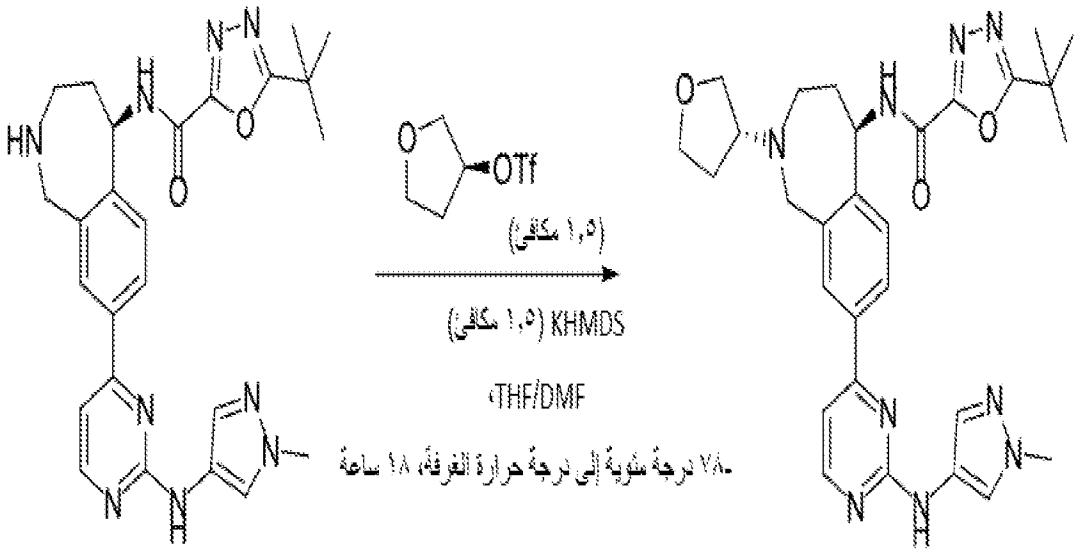
1. تخليق (S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل تراي فلورو ميثان سلفونات



إلى محلول من (S)-تترا هيدرو فيوران-3-أول (500 مجم، 5.7 مللي مول) وبيريدين (538 مجم، 6.8 مللي مول) في DCM (15 ملليلتر) عند -10 درجة مئوية تم إضافة Tf2O (1.8 جم، 6.3 مللي مول). تم تقليب الخليط عند -10 درجة مئوية لمدة 0.5 ساعة. تم إخماد الخليط بـ 2 ع محلول كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (HCl). تم فصل الطبقة العضوية، وتجفيفها فوق كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4) وترشيحها. تم استخدام محلول DCM الناتج من (S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل تراي فلورو ميثان سلفونات للخطوة التالية.

ESI-MS (M+H) +: 221.0.

2. تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide

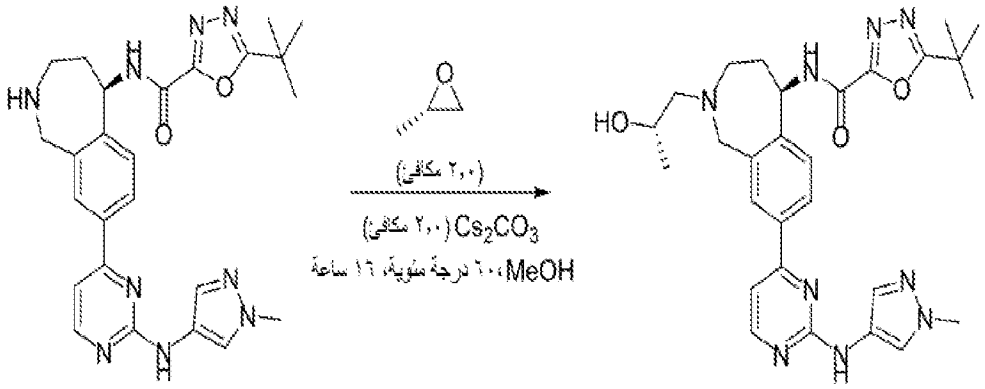


إلى محلول من (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (1.7 جم، 3.5 ملي مول) في THF (24 ملليلتر) وDMF (3 ملليلتر) تم إضافة KHMDS (5.2 ملليلتر، 5.2 ملي مول، M1 محلول) قطرةً قطرة عند -78 درجة مئوية. تم تقليب المحلول في جو من النيتروجين عند -78 درجة مئوية لمدة 0.5 ساعة. بعد ذلك، تم إضافة محلول من (S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل تراي فلورو ميثان سلفونات (من الخطوة السابقة) قطرةً قطرة. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة. بعد التخفيف بماء (40 ملليلتر)، تم استخلاص الخليط بـ DCM (40 ملليلتر × 3). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة ببراين (60 ملليلتر)، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم Sodium (Na2SO4) sulfate)، وترشيحها وتركيزها. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (DCM: MeOH = 10: 1) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(tert-butyl)-5-N-((R)-8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (448 مجم، الحصيلة: 23%).

ESI-MS (M+H) +: 558.3. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 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).

المثال 21. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

5-(tert-butyl)-N-((R)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 21)



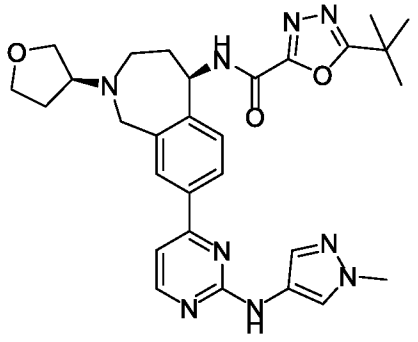
21

إلى محلول من (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (101 مجم، 0.21 مللي مول) في MeOH (7 ملليلتر) تم إضافة (S)-2-ميثيل أوكسيران (29 ميكرو لتر، 0.42 مللي مول) وسيزيوم كربونات (135 مجم، 0.42 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 60 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وترشيحه. تم تركيز ناتج الترشيح وتنقية المنتج الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (DCM: MeOH = 10 :1) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3،

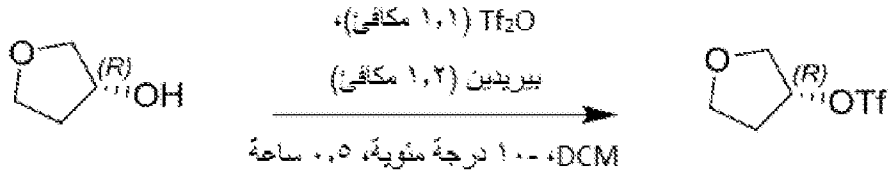
4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((R)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (50 مجم، الحصيلة: 44%).

ESI-MS (M+H) +: 546.0. 1H NMR (400MHz, ميثانول-d4) 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).

المثال 22. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 22)



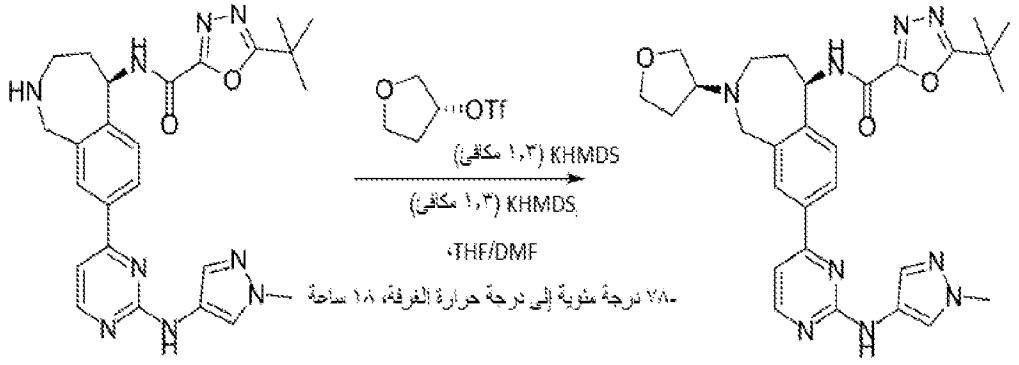
1. تخليق (R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل تراي فلورو ميثان سلفونات



كان تخليق (R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل تراي فلورو ميثان سلفونات) مشابهًا لتخليق (S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل تراي فلورو ميثان سلفونات) في المثال 20، الخطوة 1. تم استخدام محلول DCM الناتج للخطوة التالية.

ESI-MS (M+H) +: 221.0.

2. تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -8-((R)-N-(tert-butyl)-5-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide (I-RP58)



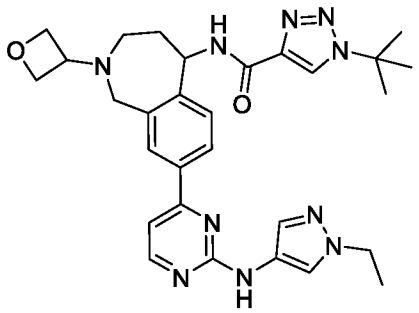
22

كان تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -8-((R)-N-(tert-butyl)-5-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide في المثال 20، الخطوة 2. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (DCM: MeOH = 10: 1) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (50 مجم، الحصيلة: 38%).

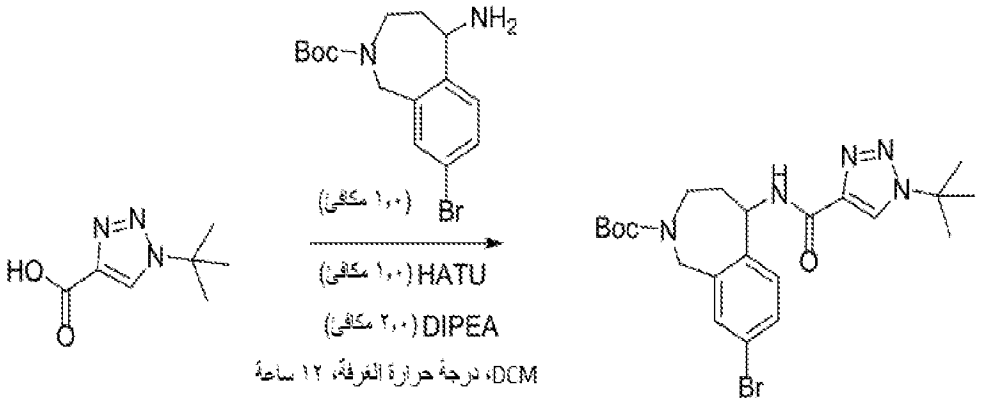
ESI-MS (M+H) +: 558.1. 1H NMR (400MHz, ميثانول-d4) δ: 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.56 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.33-2.11 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

المثال 23. 1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (المركب 23)



23

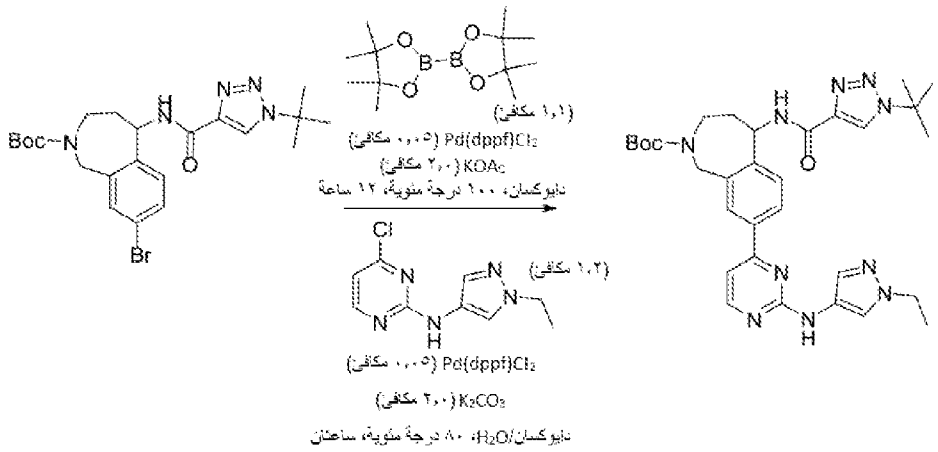
1. تحضير تيرت-بيوتيل 8-برومو -5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات



إلى محلول من تيرت-بيوتيل 8-برومو -5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات (556 مجم، 3.06 مللي مول) في ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(10 ملليلتر) تم إضافة HATU (1.16 جم، 3.06 مللي مول) وDIPEA (592 مجم، 4.6 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة قبل إضافة 1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-حمض كربوكسيليك (1.04 جم، 3.06 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة. تم تخفيف الخليط بـ CH2Cl2 (200 ملليلتر)، وغسله بماء (100 ملليلتر)، براين (100 ملليلتر)، وتجفيفه وتركيزه. تم تنقية المنتج الخام من خلال عمود هلام سيليكا (PE: EtOAc = 1 :1) لإعطاء تيرت-بيوتيل 8-برومو -5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات (1.1 جم، الحصيلة: 73%) في صورة مادة صلبة ذات لون بني.

ESI-MS (M+H) +: 492.1. 1H NMR (400 MHz, CDCl3)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. تحضير تيرت-بيوتيل 5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات

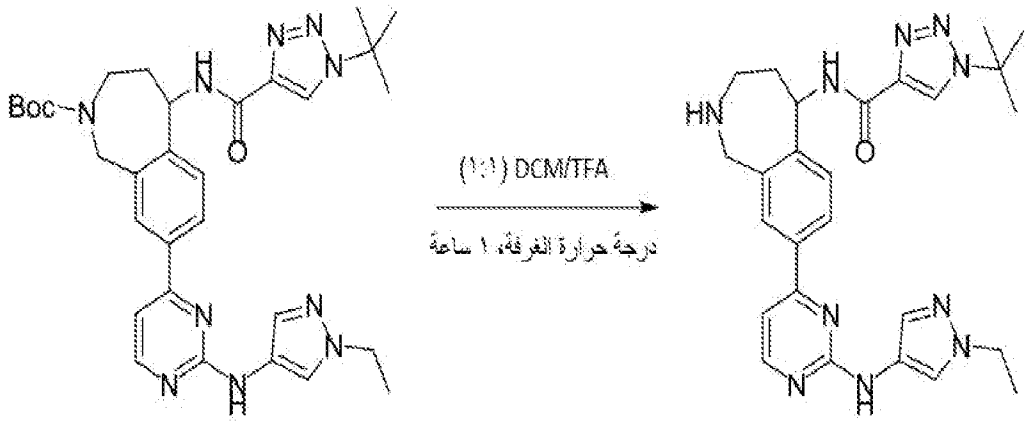


كان تخليق تيرت-بيوتيل 5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل 5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate في المثال 7. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (CH2Cl2: MeOH = 20: 1) لإعطاء تيرت-بيوتيل 5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-

1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (170 مجم، Y: 35%).

ESI-MS (M+H) +: 601.2.

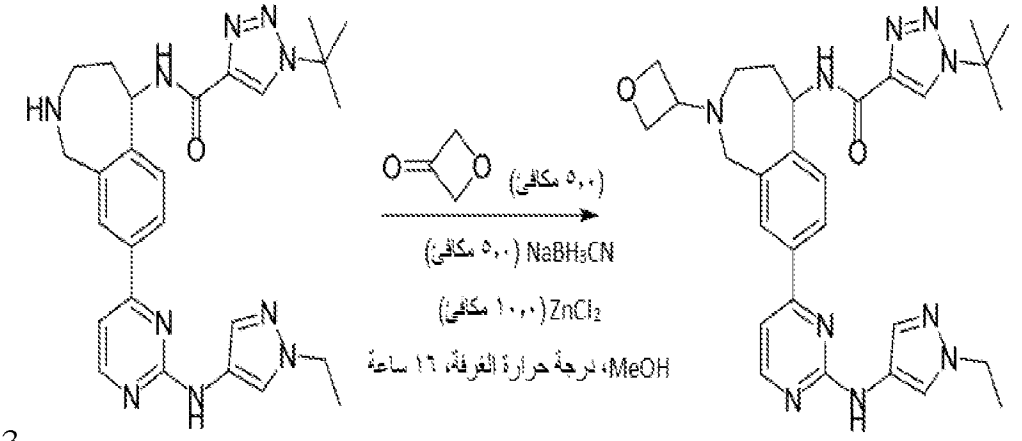
3. تحضير 1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide



كان تخليق 1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide في المثال 7. المنتج الخام (135 مجم، الحصيلة: 95%) تم استخدامه في الخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 501.2.

4. تحضير 1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد



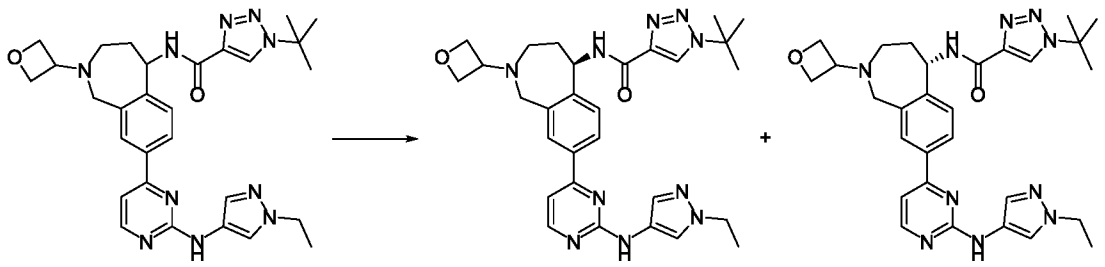
23 5

كان تخليق 1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 8-)-N-(tert-butyl)-5-(2-((1-ethyl-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-oxadiazole-3-carboxamide في المثال 7.

تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (EtOAc: MeOH = 10: 1) لإعطاء 1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد في صورة مادة صلبة ذات لون بني (67 مجم، الحصيلة: 45%).

ESI-MS (M+H) +: 556.7. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 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).

المثال 24.(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-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-triazole-4-carboxamide (المركب 24أ) و (S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-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-triazole-4-carboxamide (المركب 24ب)



24أ 24ب

تم إخضاع 1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (50 مجم) للفصل بـ SFC (2.1 × 25.0 سم (S، S)

Whelk0-1، 58% ميثانول مع 0.5% أيزو بروبيل أمين CO2/ isopropylamine، 120 بار، 85 ملليلتر/دقيقة، 230 نانو متر، ميثانول) والحصول على 23 مجم من الذروة -1 (النقاء الكيميائي 99%، زيادة تشاكلية أكبر من 99%) و24 مجم من الذروة -2 (النقاء الكيميائي 99%، ee = 99%).

تم تسمية الذروة 1 (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-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-triazole-4-carboxamide:

LCMS: Rt 4.0 دقيقة، m/z 557.20.

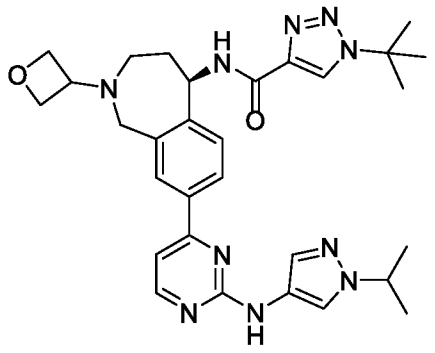
1H NMR (400 MHz, ميثانول-d4) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 8.05-7.92 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 5.57 (br d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 3H), 4.17 (q, J = 7.28 Hz, 2H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.15-2.98 (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).

تم تسمية الذروة 2 (S)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (S)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-ethyl-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-triazole-4-carboxamide:

LCMS: Rt 5.3 دقيقة، m/z 557.00.

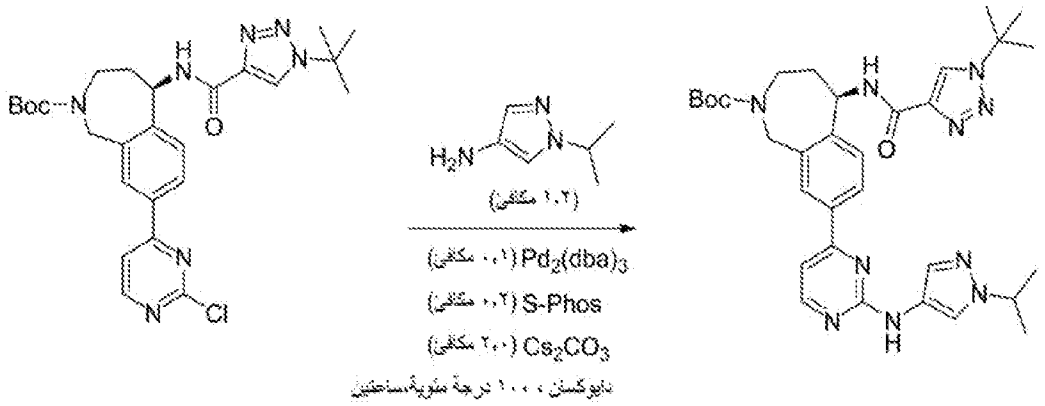
-d4) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.27 ميثانول1H NMR (400 MHz, Hz, 1H), 8.06-7.92 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 5.57 (br d, J = 9.29 Hz, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.70-4.63 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.28 Hz, 2H), 4.05-3.91 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.15-2.98 (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).

المثال 25.(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (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-triazole-4-carboxamide (المركب 25)



25

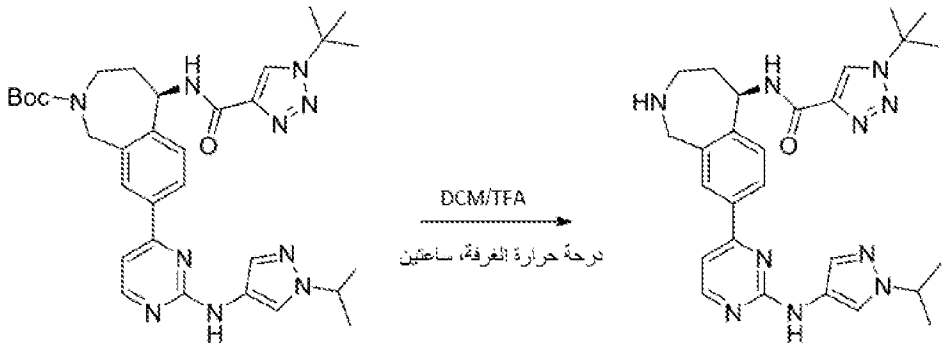
1. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات



كان تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate (المثال 9، الخطوة 3). تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (EtOAc: PE = 4: 1) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (520 مجم، الحصيلة: 56%).

ESI-MS (M+H) +: 615.3.

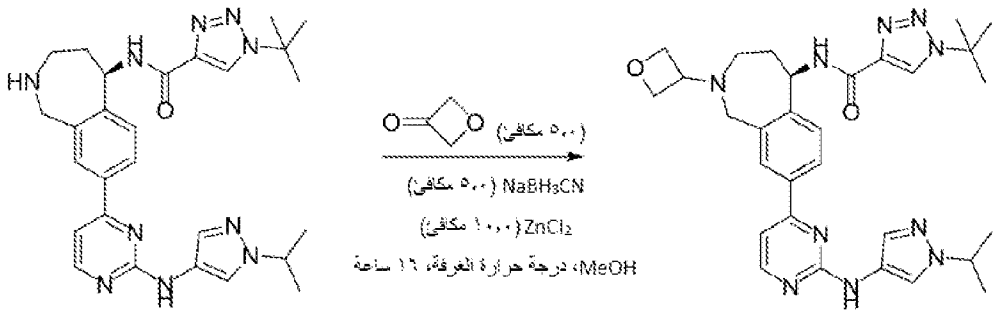
2. تخليق (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد



كان تخليق (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد مشابهًا لتخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد في المثال 9، الخطوة 4. تم عزل المنتج الخام في صورة مادة صلبة ذات لون بني واستخدامه للخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية (420 مجم، الحصيلة: 96%).

ESI-MS (M+H) +: 515.3.

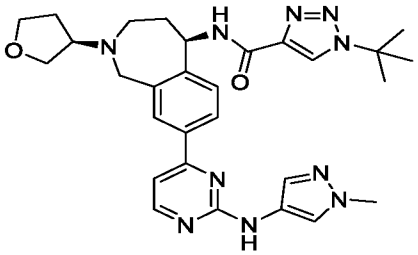
3. تخليق (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1))-2)-8)-N-(tert-butyl)-1-(R)-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (I-RP35)



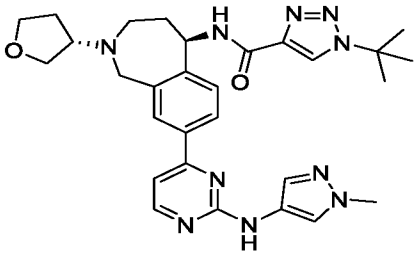
كان تخليق (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide مشابهًا لتخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (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-oxadiazole-2-carboxamide في المثال 17. تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (DCM: MeOH = 20: 1) لإعطاء (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (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-triazole-4-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (116 مجم، الحصيلة: 51%).

ESI-MS (M+H) +: 571.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

المثال 26. 1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -8-((R)-N-(tert-butyl)-1-(2-((R)-2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide (المركب a26) & 1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide (المركب 26ب)

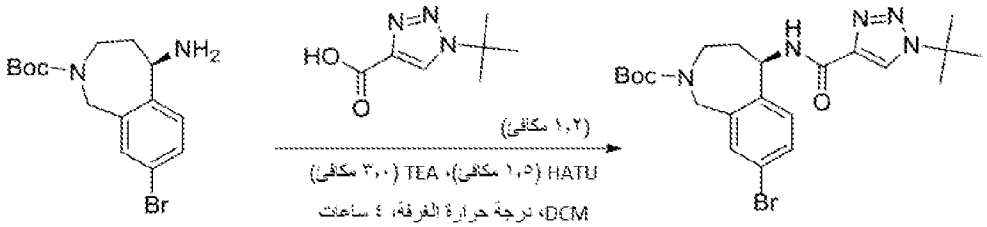


أ26



ب26

1. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-8-برومو -5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات



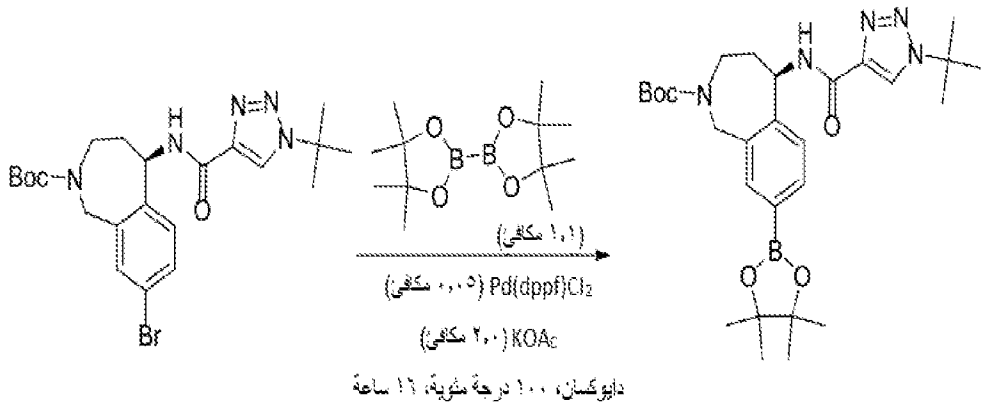
كان تخليق تيرت-بيوتيل (R)-8-برومو -5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات مشابهًا لتخليق

تيرت-بيوتيل 8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)- كربوكسيلات في المثال 12، الخطوة 1.

تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (EtOAc/إيثر بترولي = 2:1) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-8-برومو -5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر (2.3 جم، الحصيلة: 95%).

ESI-MS (M+H)+: 492.2.

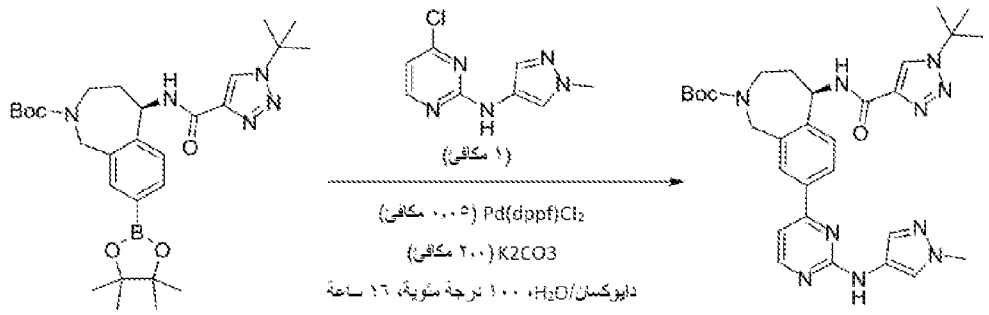
2. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات



كان تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات الموصوفة في المثال 9، الخطوة 1. تم استخدام المنتج الخام للخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 540.3.

3. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات



إلى محلول من تيرت-بيوتيل (R)-5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات (5.4 جم، 10.0 مللي مول) في دايوكسان /H2O (100 ملليلتر) تم إضافة 4-كلورو-N-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2-أمين 4-chloro-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine(2.1 جم، 10.0 مللي مول)، كربونات البوتاسيوم POTASSIUM CARBONATE (K2CO3)(2.8 جم، 20.0 مللي مول) وPd(dppf)Cl2 (0.4 جم، 0.5 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 100 درجة مئوية لمدة 16 ساعة في جو من النيتروجين. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم تركيز الخليط وتنقيته من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (إيثر بترولي/EtOAc = 3:1) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (3.2 جم، الحصيلة: 55%).

ESI-MS (M+H) +: 586.7. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.42 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-7.87 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.06 (d, J = 5.2 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).

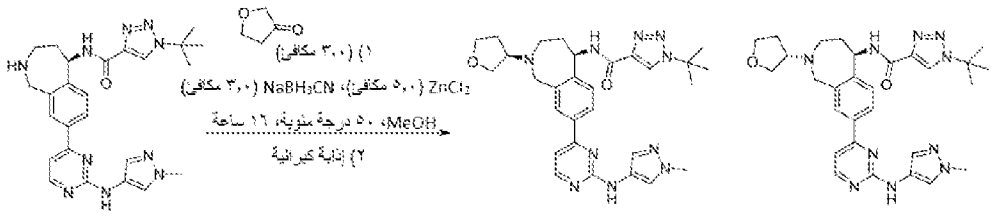
4. تخليق (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد

إلى محلول من تيرت-بيوتيل (R)-5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات (3.2 جم، 5.5 مللي مول) في DCM (30 ملليلتر) تم إضافة TFA (30 ملليلتر). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تم إزالة المذيب. تم إذابة الخام في MeOH (30 ملليلتر)/ماء (20 ملليلتر). تم جعل الخليط قاعديًا بـ هيدروكسيد الأمونيوم AMMONIUM HYDROXIDE (NH4OH) إلى رقم هيدروجيني = 8-9 واستخلاصه بـ DCM (3 × 50 ملليلتر). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة ببراين، وتجفيفها فوق كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4)، وترشيحها وتركيزها لإعطاء (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد في صورة مادة صلبة رمادية (2.6 جم، الحصيلة: 98%).

ESI-MS (M+H) +: 486.7.

5. تخليق 1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-

بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -8-(R))-N-(tert-butyl)-1-(2-((R)-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide & 1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S))-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1-(tert-butyl)-N-((R)-8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide



26ب 26أ

إلى محلول من (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (500 مجم، 1.0 مللي مول) في MeOH (30 ملليلتر) تم إضافة داي هيدرو فيوران-3(2H)-أون (258 مجم، 3.0 مللي مول)، ZnCl2 (682 مجم، 5.0 مللي مول) وسيانوبوروهيدريد الصوديوم Sodium cyanoborohydride (NaBH3CN) (189 مجم، 3.0 مللي مول).

تم تقليب الخليط عند 50 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. تم تركيز الخليط وتنقيته من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (MeOH/DCM = 1/20 إلى 1/15) لإعطاء المنتج الراسيمي في صورة مادة صلبة ذات لون بني (542 مجم، الحصيلة: 79%).

تم فصل 1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S))-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-

يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1))-2)-8-(R))-N-(tert-butyl)-1-(1-methyl-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-triazole-4-carboxamide (154 مجم) و 1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -(tert-butyl)-1-N-((R)-8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide (167 مجم) من خلال الانحلال الكيرالي.

ESI-MS (M+H) +: 557.3.

الأيزومر 1:

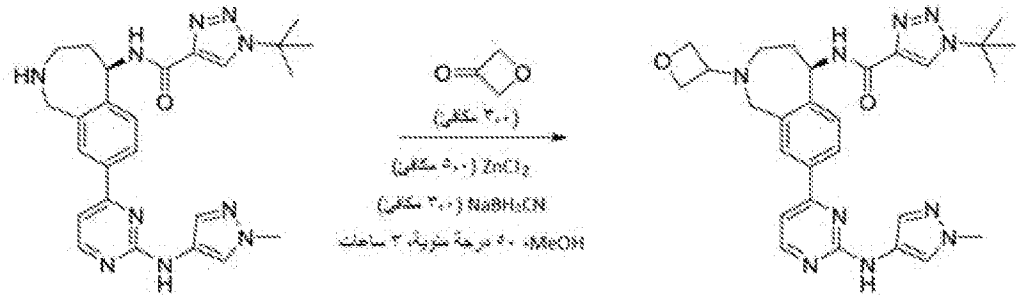
1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.74 (s, 9H).

الأيزومر 2:

1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 27أ. (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-

يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1))-2)-8)-N-(tert-butyl)-1-(R)-methyl-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-triazole-4-carboxamide (المركب 27)



27

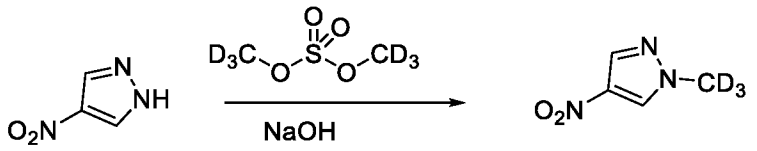
إلى محلول من (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (500 مجم، 1.0 مللي مول) في MeOH (30 ملليلتر) تم إضافة أوكسيتان-3-أون (216 مجم، 3.0 مللي مول)، ZnCl2 (682 مجم، 5.0 مللي مول) وسيانوبوروهيدريد الصوديوم Sodium cyanoborohydride (NaBH3CN) (189 مجم، 3.0 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 50 درجة مئوية لمدة 3 ساعات. تم تركيز الخليط وتم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (تدرج CH2Cl2: MeOH من 20: 1 إلى 15: 1) لإعطاء (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1))-2)-8)-N-(tert-butyl)-1-(R)-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-triazole-4-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (307 مجم، الحصيلة: 55%).

ESI-MS (M+H) +: 542.7. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 27ب.(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-(ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد

1. تخليق 1-(ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4- أمين

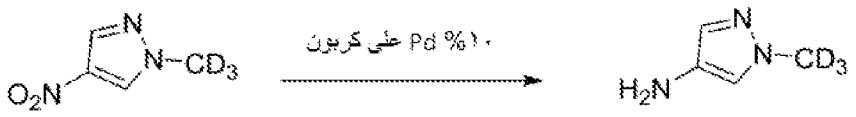


تم تسخين خليط من 4-نيترو-1-بيرازول (5.0 جم، 44 مللي مول) وd6-داي ميثيل سلفات (10.0 جم، 75.7 مللي مول) في 1 مولار محلول هيدروكسيد الصوديوم Sodium (NaOH) hydroxide في ماء (50.0 ملليلتر) عند 35 درجة مئوية طوال الليل. تم ترشيح المادة الصلبة المتكونة، وغسلها بماء، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4)) لإعطاء I-d3-ميثيل-4-نيترو-1-بيرازول في صورة بلورة ذات لونٍ أبيض (3.9 جم، الحصيلة: 68%).

LCMS: RT 0.36 دقيقة؛

MH+ 131.1; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8.84 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

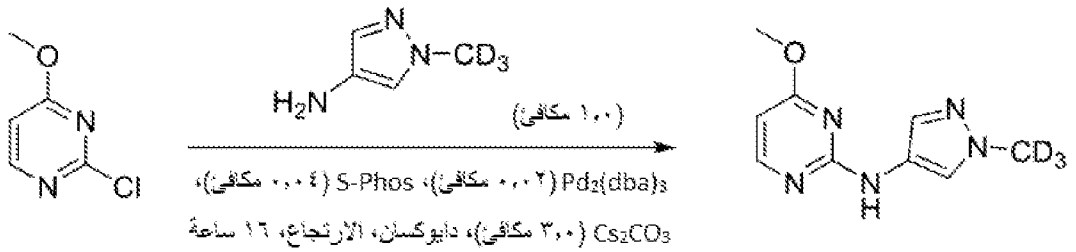
2. تخليق 1-(ميثيل-d3)-4-نيترو-1H-بيرازول



تم إزالة الغاز من محلول من I-d3-ميثيل-4-نيترو-1-بيرازول (3.9 جم، 30 مللي مول) في إيثانول ethanol (EtOH) (50.0 ملليلتر) بنيتروجين، متبوعًا بإضافة 10% بالاديوم على

كربون (0.32 جم، 0.30 مللي مول). تم وضع الخليط تحت جو من الهيدروجين وتقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تم ترشيح الخليط وتركيز ناتج الترشيح في وسط تفريغ لإعطاء I-(d3-ميثيل-lH-بيرازول-4- أمين في صورة زيت (2.9 جم، الحصيلة: 96%) تم استخدامه في الخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

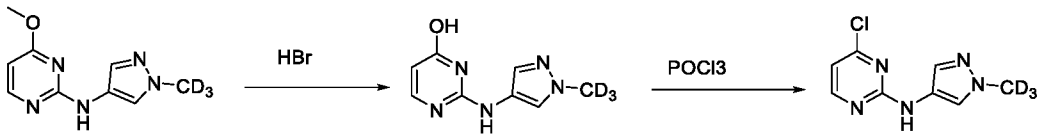
3. تخليق 4-ميثوكسي -N-(1-(ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين



إلى محلول من 2-كلورو-4-ميثوكسي بيريميدين 2-chloro-4-methoxypyrimidine(9.4 جم، 65.1 مللي مول) في 1، 4-دايوكسان (0.3 لتر) تم إضافة 1-ميثيل-1H-d3-بيرازول-4- أمين (8.5 جم، 85 مللي مول)، كربونات السيزيوم Caesium carbonate (Cs2CO3) (63.6 جم، 195 مللي مول)، S-Phos (13.3 جم، 0.03 مول) و Pd2(dba)3 (16.7 جم، 0.02 مول). تم تقليب خليط التفاعل عند الارتجاع في جو من N2 لمدة 16 ساعة. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وترشيح الخليط من خلال طبقة من هلام السيليكا، وغسله بـ EtOAc (500 ملليلتر). تم تركيز نواتج الترشيح المجمعة في وسط تفريغ. تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (هبتان:EtOAc = 100: 0 إلى 0: 100) لإعطاء 4-ميثوكسي -N-(1-(ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين (9.2 جم، الحصيلة: 68%) في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر فاتح.

ESI-MS (M+H) +: 209.1. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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. تخليق 4-كلورو-N-(1-(ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين

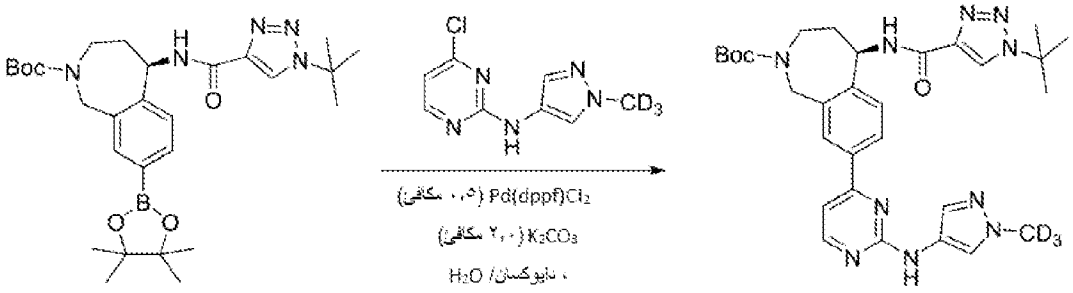


إلى 4-ميثوكسي -N-(1-(ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين (9.1 جم، 43.7 مللي مول) تم إضافة HBr (90 ملليلتر، 38% مائي). تم تسخين خليط التفاعل إلى 100 درجة مئوية وتقليبه عند درجة الحرارة تلك لمدة 3 ساعات.

تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتركيزه في وسط تفريغ، ومعالجته أيزوتروبيًا بتولوين (3 × 100 ملليلتر) وتجفيفه عند 50 درجة مئوية طوال الليل للحصول على ملح HBr (16 جم) في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر/بني. تم بعد ذلك إذابة الملح في POCl3 (250 ملليلتر) وتسخينه إلى 100 درجة مئوية لمدة 36 ساعة. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتركيزه في وسط تفريغ ومعالجته أيزوتروبيًا بتولوين (3 × 100 ملليلتر). تم تخفيف المادة الناتجة المتبقية بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (500 ملليلتر) وماء (100 ملليلتر) وفصل الطبقة. تم استخلاص الطبقة المائية بـ EtOAc (3 × 100 ملليلتر) وتم غسل الطبقات العضوية المجمعة ببراين (200 ملليلتر)، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم Sodium (Na2SO4) sulfate)، وترشيحها وتركيزها في وسط تفريغ للحصول على مادة متبقية تم سحقها بـ EtOAc/ هبتان s (1:1) للحصول على إضافة إلى 4-كلورو-N-(1-(ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض (7.4 جم، الحصيلة: 80%).

ESI-MS (M+H) +: 213.0.

5. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(2-((1-(ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات

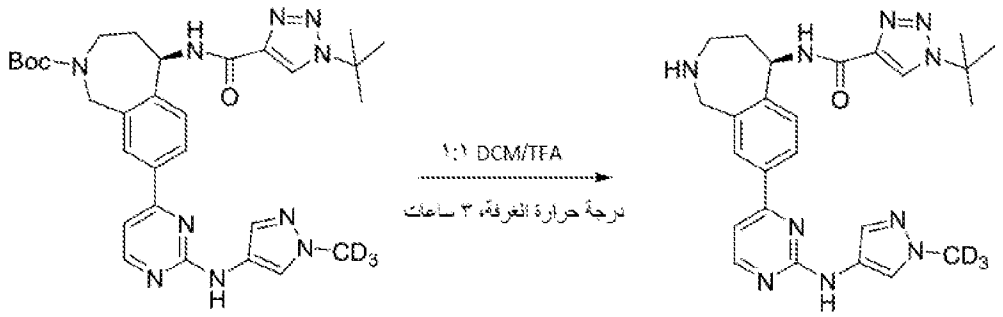


إلى محلول من تيرت-بيوتيل (R)-5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(4، 4، 5، 5-تترا ميثيل-1، 3، 2-داي أوكسا بورولان -2-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات (4.6 جم، 8.5 مللي مول) في 1، 4-دايوكسان (100 ملليلتر) وماء (20 ملليلتر) تم إضافة 4-كلورو-N-(1-(ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين (1.8 جم، 8.5 مللي مول)، كربونات البوتاسيوم (POTASSIUM CARBONATE (K2CO3) 2.4 جم، 17 مللي مول) وإضافة Pd(dppf)Cl2 (0.7 جم، 0.85 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 100 درجة مئوية لمدة 16 ساعة في جو من النيتروجين.

بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تم تخفيف الخليط بـ إيثيل الأسيتات (EtOAc) Ethyl acetate (300 ملليلتر) وغسله ببراين مشبع (100 ملليلتر). تم استخلاص الطبقة المائية بـ EtOAc (3 × 100 ملليلتر) وتجميع المواد العضوية، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4))، وترشيحها، وتركيزها في وسط تفريغ للحصول على مادة متبقية. تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (مركبات هبتان متدرج EtOAc/ = 100:0 – 0:100) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(2-((1-(ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (3.2 جم، الحصيلة: 55%).

ESI-MS (M+H) +: 590.4.

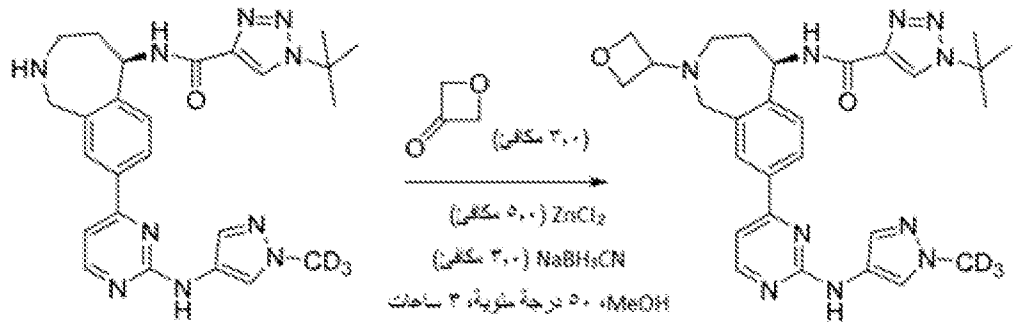
6. تخليق (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-(ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد



إلى محلول من تيرت-بيوتيل (R)-5-(1-(تيرت-بيوتيل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميدو)-8-(2-((1-(ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات (3.2 جم، 5.5 مللي مول) في ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(40 ملليلتر) تم إضافة TFA (40 ملليلتر). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تم إزالة المذيب وإعادة إذابة المادة الخام في MeOH (30 ملليلتر)/ماء (20 ملليلتر). تم جعل الخليط قاعديًا بـ هيدروكسيد الأمونيوم AMMONIUM HYDROXIDE (NH4OH) إلى رقم هيدروجيني = 8-9 واستخلاصه بـ ثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(3 × 100 ملليلتر). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة ببراين (100 ملليلتر)، وتجفيفها فوق كبريتات الصوديوم Sodium (Na2SO4) sulfate، وترشيحها وتركيزها في وسط تفريغ لإعطاء (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-(ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد في صورة مادة صلبة ذات لون بني (3.0 جم، الحصيلة: 86%).

ESI-MS (M+H) +: 490.2.

7.(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-(ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد.



تم إذابة (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (2.6 جم، 15.9 مللي مول) في MeOH (160 ملليلتر) ومعالجته بأوكسيتان-3-أون (1.15 جم، 16.0 مللي مول)، ZnCl2 (3.6 جم، 26.5 مللي مول) وسيانوبوروهيدريد الصوديوم Sodium cyanoborohydride (NaBH3CN) (1.0 مجم، 15.9 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 50 درجة مئوية لمدة 16 ساعة، وتركيزها في وسط تفريغ وتنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (ثنائي كلورو ميثان (CH2Cl2) Dichloromethaneمتدرج: MeOH 100: 10) لإعطاء مادة صلبة ذات لونٍ أصفر تم تنقيتها أيضًا وذلك بالإذابة في MeOH (100 ملليلتر) وCH2Cl2 (500 ملليلتر) وغسلها بماء (100 ملليلتر) وبراين مشبع (100 ملليلتر)، وفصل الطبقة العضوية، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4))، وترشيحها وتركيزها في وسط تفريغ للحصول على (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-d3)-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد في صورة مادة صلبة ذات لون بني (2.32 جم، 67% الحصيلة: 55%).

ESI-MS (M+H) +: 546.3.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 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).

المثال 27جـ. تحضير الصورة البلورية A والصورة البلورية G من المركب 27

تم إضافة المركب (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (1200 جم، 2.47 مول) إلى مفاعل سعته 20 لتر عند درجة حرارة الغرفة (25 درجة مئوية)، متبوعًا بإضافة 24 لتر 1، 2-داي كلورو إيثان عند 25 درجة مئوية. إلى المحلول تم إضافته أوكسيتان-3-أون (534 جم، 24.7 مول)، NaBH(OAc)3 (523 جم، 2.47 مول)، وAcOH (24 ملليلتر، 0.17 مكافئ). تم إضافة كمية إضافية من NaBH(OAc)3 (1046 جم، 4.94 مول) على أجزاء إلى المفاعل عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب الخليط عند 25 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. تم إضافة ماء مثلج (12 كجم) ببطء إلى المفاعل عند درجة حرارة الغرفة. تم فصل الطبقة العضوية واستخلاص الطبقة المائية بداي كلورو ميثان ثلاث مرات (3 × 12 لتر). تم غسل الطبقة العضوية المجمعة ببراين (20 لتر)، وتجفيفها فوق كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4)، وترشيحها وتركيزها. تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (MeOH :CH2Cl2 = 20: 1) للحصول على (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (المركب 27).

(R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide

تم تقليب المركب المنقى 27 (950 جم) وإيثانول ethanol (EtOH) (5 لتر) بقوة لمدة 4 ساعات وترشيح الملاط وغسلهما بـ 1 لتر EtOH. تم تجفيف العجينة الرطبة الناتجة في وجود وسط تفريغ عند 45 درجة مئوية لمدة ~ 24 ساعة إلى أن وصلت إلى وزنٍ ثابت للحصول على الصورة البلورية A (960 جم، حصيلة 85.7%، نقاء 99%).

تم وزن 300.2 مجم من الصورة البلورية A في 20 ملليلتر قارورة زجاجية متبوعًا بإضافة 6 ملليلتر أيزو بروبيل أسيتات isopropyl acetate (IPAc) للتعليق. تم تقليب العينة بعصا مغناطيسية عند 50 درجة مئوية بنسبة ~1000 لفة في الدقيقة لمدة ثلاثة أيام. تم عزل المواد الصلبة بالترشيح بعد ثلاثة أيام ثم تجفيفها عند درجة حرارة الغرفة في وجود وسط تفريغ لمدة 5 ساعات تقريبًا للحصول على الصورة البلورية G.

بدلًا من ذلك، إلى 2.1 جم من الصورة البلورية A تم شحن 15 حجمًا من داي كلورو ميثان (ملليلتر/جم). تم تقطير الخليط الناتج في ظروف ضغط جوية باستخدام مصيدة Dean-Stark في ظروف Tr - Tj = 20 كلفن وTjmax = 110 درجة مئوية، حيث Tj = درجة حرارة الغلاف، Tr = درجة حرارة التفاعل/المفاعل وTjmax = درجة حرارة الغلاف القصوى. تم إزالة 5 ملليلتر أو حجمي داي كلورو ميثان، متبوعًا بإضافة حجمي أيزو بروبيل أسيتات (IPAc) isopropyl acetate . تم الاستمرار في التقطير في ظروف Tr - Tj = 40 كلفن وTjmax = 110 درجة مئوية إلى أن تم إزالة 10 ملليلتر أو 5 أحجام من المذيب (المذيبات).

تم بعد ذلك إضافة 5 أحجام منأيزو بروبيل أسيتات isopropyl acetate (IPAc) ، متبوعًا بالاستمرار في التقطير لإزالة 10 ملليلتر أو 5 أحجام أخرى من المذيب (المذيبات).

تم إضافة 5 أحجام منأيزو بروبيل أسيتات isopropyl acetate (IPAc) متبوعًا بـ 30 ملليلتر IPAc. تم تقليب الخليط الناتج وتدوير درجة الحرارة في نهاية الأسبوع بين 20 درجة مئوية إلى 60 درجة مئوية لتكوين ملاط وعزل الصورة G عن الملاط.

حيود الأشعة السينية في المسحوق

تم دراسة بلورية المركب باستخدام مقياس حيود الأشعة السينية XRD-D8 X باستخدام أشعة Cu Ka (Bruker, Madison, WI). تم تزويد الجهاز بأنبوب أشعة سينية طويل ذي تركيز دقيق. تم ضبط جهد الأنبوب وقوة التيار إلى 40 كيلو فولت و40 مللي أمبير، على الترتيب. تم ضبط شق التباين والتشتيت عند 1° وضبط شق الاستقبال عند 0.15 مم. تم اكتشاف الأشعة المشتتة من خلال كاشف Lynxeye. تم استخدام فحص مستمر مقداره ثيتا -2 ثيتا عند 1.6 درجة/دقيقة من 3 إلى 42 درجة 2 ثيتا.

تم تحضير العينة لإجراء التحليل وذلك بوضعها على طبق خلفية صفري.

تم إيضاح نمط حيود الأشعة السينية في المسحوق (PXRD) للصورة البلورية A في الشكل 1 وإدراج الذرى الأساسية في الجدول 1. تم إيضاح نمط PXRD للصورة البلورية G في الشكل 4 وإدراج الذرى الأساسية في الجدول 2.

5 الجدول 1. قائمة ذرى PXRD للصورة البلورية A

درجة 2 ثيتا	الكثافة الصافية	الشدة النسبية
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

الجدول 2. قائمة ذرى PXRD للصورة البلورية G

درجة 2 ثيتا	الكثافة الصافية	الشدة النسبية
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

قِياس الكالورِيّ التَّفَرُّسِيّ التَّفْرِيقِيّ differential scanning calorimetry (DSC) وتحليل مقياس الثقل النوعي الحراري (TGA)

تم فحص الخواص الحرارية للمركب باستخدام مقياس كالوري تفرسي استكشافي (DSC) (TA Instruments) ومقياس ثقل نوعي حراري (TGA) (TA Instruments). تم تغليف العينة في طاسة DSC ألومنيوم مغلقة لإجراء تحليل DSC وفي طاسة ألومنيوم مفتوحة لإجراء تحليل TGA. تم إجراء التحليل الحراري بتدرج خطي من 25 درجة مئوية إلى 300 درجة مئوية عند 10 درجة مئوية في الدقيقة لإجراء دراسات كل من قِياس الكالورِيّ التَّفَرُّسِيّ التَّفْرِيقِيّ (DSC) DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY وتحليل الجاذبية القياسي الحراري) THERMAL GRAVIMETRIC ANALYSIS (TGA .

يوضح التحليل بالقِياس الكالورِيّ التَّفَرُّسِيّ التَّفْرِيقِيّ differential scanning calorimetry (DSC) للصورة البلورية A أن الصورة A لها درجة حرارة بدء عند 175.6 درجة مئوية ودرجة حرارة انصهار عند 186 درجة مئوية (الشكل 2).

يوضح تحليل قِياس الكالورِيّ التَّفَرُّسِيّ التَّفْرِيقِيّ DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY (DSC) للصورة البلورية G أن الصورة G لها درجة حرارة بدء عند 215.4 درجة مئوية ودرجة حرارة انصهار عند 217.3 درجة مئوية (الشكل 5).

يظهر تحليل تحليل الجاذبية القياسي الحراري THERMAL GRAVIMETRIC ANALYSIS (TGA) للصورة A للمركب 27 3.16% فقد وزن، مشيرًا إلى الصورة A عبارة عن هيدرات (الشكل 3).

لا يظهر تحليل تحليل الجاذبية القياسي الحراري THERMAL GRAVIMETRIC ANALYSIS (TGA) للصورة G للمركب 27 فقد وزن حتى الانصهار، مشيرًا إلى أن الصورة G غير مائية (الشكل 5).

NMR في الحالة الصلبة

تم الحصول على أطياف NMR في الحالة الصلبة لـ MAS/13C CP (استقطاب عرضي/دوران زاوية مغناطيسي) باستخدام مقياس طيف Tecmag Redstone 363 ميجا هرتز إنتاج Spectral Data Services of Champaign, IL.

تم رص كل عينة في عمود زركونيا دوار قطره الخارجي 7 مم (OD) يتم تغطيته بسدادات kel-F للحصول على البيانات لاحقًا. وكانت جميع العينات الثلاث ممتلئةً بمقدار النصف في عمود الدوران.

تم الحصول على أطياف MAS NMR/13C CP باستخدام مسبار Doty XC 7 مم MAS/CP عند ملاحظة تردد 91 ميجا هرتز (تدوير 7 ميجا هرتز، عرض نبضة 1H 5.0 ميكرو ثانية، عرض طيفي 29.8 كيلو هرتز، زمن الرصد 0.0344 ثانية، عرض نبضة CP 2 مللي ثانية، تأخر للاستراحة 5.0 ثانية، عدد الفحوصات 1296).

تم الإشارة إلى الأطياف إلى الإزاحة الكيميائية للعينة الخارجية للجليسين كربونيل كربون عند 176 جزء في المليون ومعالجتها باستخدام Nuts (توسيع الخطوط بمقدار 10 هرتز).

تم معالجة قائمة الذرى وغلاف الأطياف باستخدام MNOVA.

تم إيضاح MAS/13C CP لـ NMR للصورة A والصورة G في الحالة الصلبة في الشكل 3ب والشكل 6ب، على الترتيب. تم إدراج الإزاحات الكيميائية التشخيصية في الجدول 3.

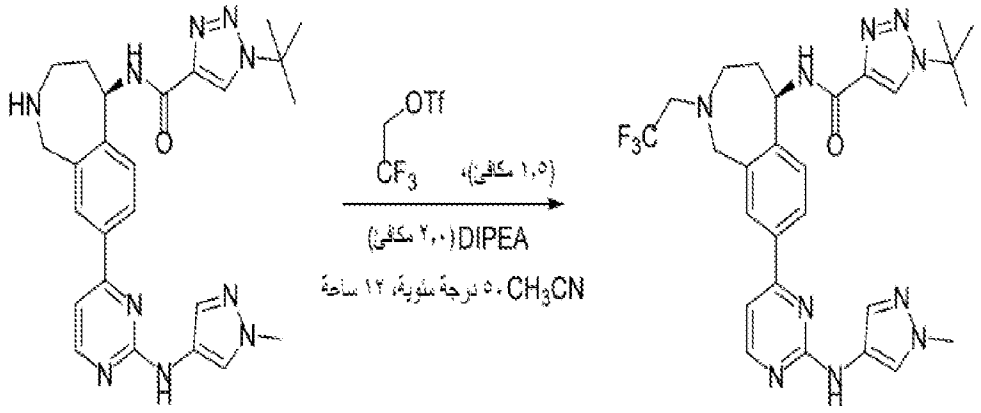
الجدول 3. الإزاحات الكيميائية التشخيصية لـ MAS NMR/13C CP للصور الصلبة للمركب 27

تعيين الذروة *	الصورة A (جزء في المليون)	الصورة G (جزء في المليون)
كربونيل	163.2	163.6
		163.2
	159.5	
	157.9	159.4
	156.2 (الكتف)	147.0
	143.7	146.0
	142.5 (الكتف)	141.5
	135.8	140.6
	134.4	137.1

	77.4	77.7
	75.9	76.8
	60.7	75.5
	59.5	61.4
	55.9	60.9
	51.6	58.2

* يعد ذلك التعيين تجريبيًا بناءً على البنية الكيميائية وتوقع إزاحة ChemDraw الكيميائية وأطياف محاليل 13C NMR في DMSO

المثال 28. (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -8)-N-(tert-butyl)-1-(R)-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (المركب 28)



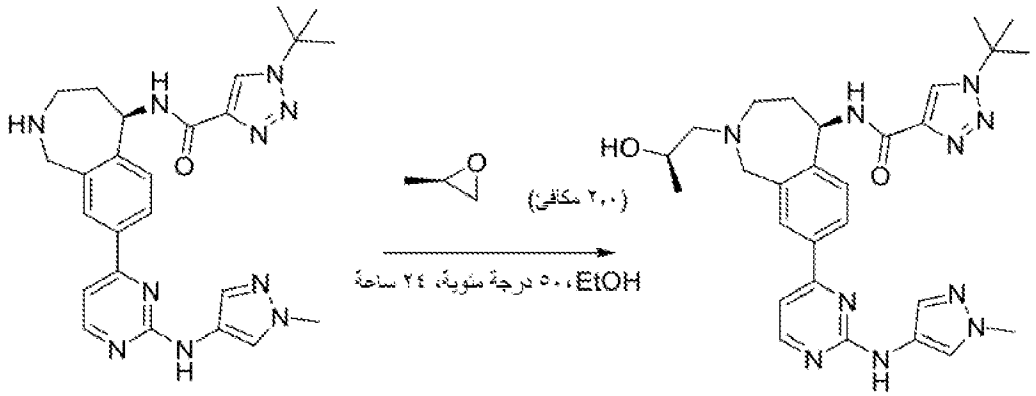
إلى محلول من (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (200 مجم، 0.4 مللي مول) في الاسيتونتريل (CH3CN)

ACETONITRILE (5 ملليلتر) تم إضافة 2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل تراي فلورو ميثان سلفونات (190 مجم، 0.6 ملي مول).

تم تقليب الخليط عند 50 درجة مئوية لمدة 12 ساعة. بعد تركيز خليط التفاعل، تم تنقية المادة المتبقية من خلال استشراب هلام سيليكا (PE: EtOAc = 1: 1) لإعطاء (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (85 مجم، الحصيلة: 36%).

ESI-MS (M+H) +: 569.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

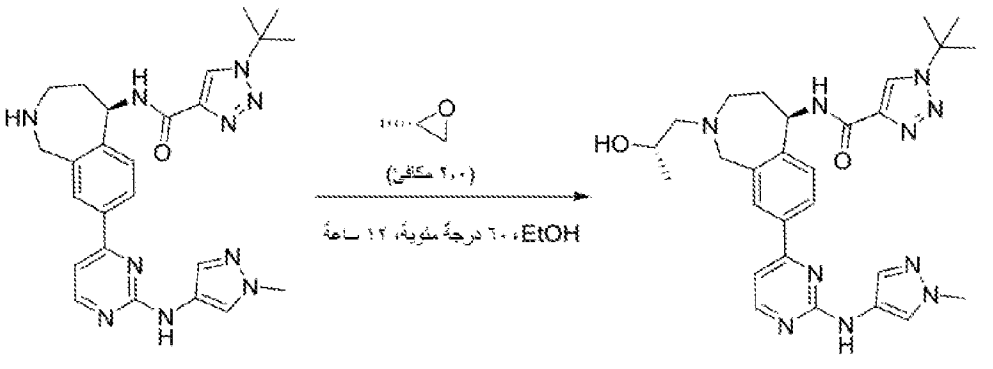
المثال 29. 1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-2-((R)-2-(tert-butyl)-N-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (المركب 29)



إلى محلول من (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (250 مجم، 0.51 مللي مول) في إيثانول ethanol (EtOH) (5 ملليلتر) تم إضافتها (R)-2-ميثيل أوكسيران (58 مجم، 1.0 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 50 درجة مئوية لمدة 24 ساعة. بعد التركيز، تم تنقية المادة المتبقية بعمود هلام سيليكا (إيثر بترولي/EtOAc = 2:1) لإعطاء 1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -1-(tert-butyl)-N-((R)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض (110 مجم، الحصيلة: 40%).

ESI-MS (M+H) +: 545.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 30. 1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-((R)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (المركب 30)

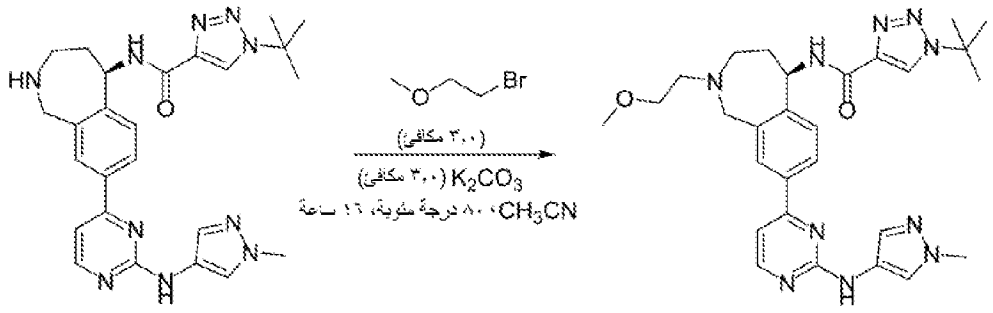


كان تخليق 1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-((R)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide مشابهًا لتخليق 1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-((R)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (المثال 29). تم تنقية الخام من خلال TLC تحضيري (MeOH/DCM = 1:10) لإعطاء 1-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-

(tert-butyl)-N-((R)-2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (97 مجم، الحصيلة: 44%).

ESI-MS (M+H) +: 545.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 31.(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-ميثوكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد -2)-N-(tert-butyl)-1-(R)-methoxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (المركب 31)



إلى محلول من (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (140 مجم، 0.29 ملي مول) في MeOH (10 ملليلتر) تم إضافة 1-برومو -2-ميثوكسي إيثان (121 مجم، 0.87 ملي مول) وكربونات البوتاسيوم (K2CO3)

POTASSIUM CARBONATE(120 مجم، 0.87 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 80 درجة مئوية لمدة 16 ساعة.

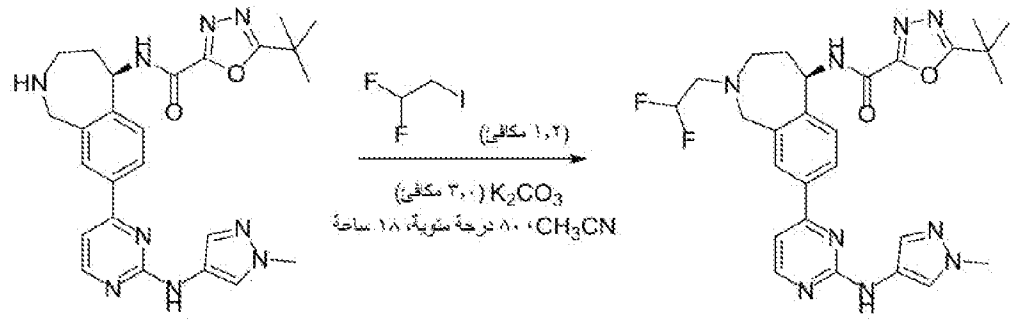
بعد التخفيف بماء (20 ملليلتر)، تم استخلاص الخليط بـ ثنائي كلورو ميثان (CH2Cl2) Dichloromethane(30 ملليلتر × 2). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة بـ الماء (H2O) WATER (20 ملليلتر × 2)، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم Sodium (Na2SO4) sulfate)، وترشيحها وتركيزها.

تم تنقية المادة الخام من خلال TLC تحضيري (DCM: MeOH = 20: 1) لإعطاء (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-ميثوكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(2-(2-methoxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (66 مجم، الحصيلة: 42 %).

ESI-MS (M+H) +: 545.1. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

المثال 32.(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2، 2-داي فلورو إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2,2-difluoroethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-

2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 32)

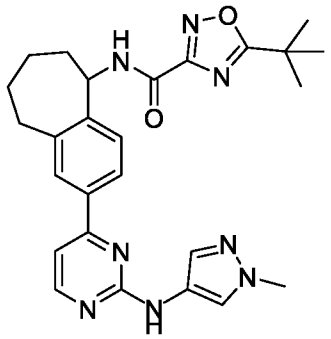


إلى محلول من (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (105 مجم، 0.21 مللي مول) في الاسيتونتريل (CH3CN) ACETONITRILE (8 ملليلتر) تم إضافة 1، 1-داي فلورو -2-يودو إيثان (23 ميكرو لتر، 0.26 مللي مول) وبوتاسيوم كربونات (89 مجم، 0.64 مللي مول). تم تقليب الخليط عند 80 درجة مئوية لمدة 18 ساعة. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وترشيحه. تم تركيز ناتج الترشيح وتم تنقية المنتج الخام من خلال HPLC تحضيري (H2O/CH3CN مع 0.05% TFA كطور متحرك) لإعطاء (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2، 2-داي فلورو إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -(R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2,2-difluoroethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (30 مجم، الحصيلة: 25%).

ESI-MS (M+H) +: 552.0. 1H NMR (400MHz, ميثانول-d4) 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

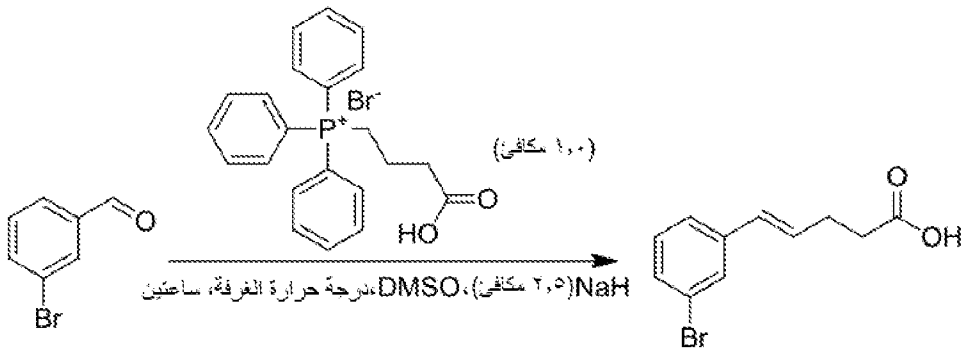
d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.67 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.67 (m, 2H), 3.59 (dt, J = 15.0 Hz, 3.4 Hz, 2H), 2.52-2.31 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

المثال 33. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -5-(tert-butyl)-N-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (المركب 33)



33

1. تخليق (E)-5-(3-برومو فينيل)بنت-4-حمض إينويك

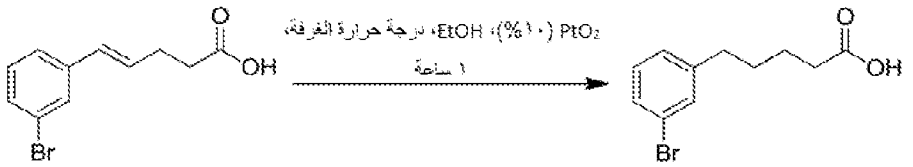


إلى محلول من (3-كربوكسي بروبيل) تراي فينيل فوسفونيوم بروميد (12.87 جم، 30 مللي مول، 1.0 مكافئ) في DMSO جاف (50 ملليلتر) تم إضافة NaH (3 جم، 75 مللي مول، 2.5 مكافئ) على أجزاء عند 0 درجة مئوية. تم تقليب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة قبل 3-برومو بنزالدهيد (5.5 جم، 30 مللي مول، 1.0 مكافئ) تم إضافته قطرةً قطرة. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين أخريين ثم صبه على ماء (200 ملليلتر) واستخلاصه

بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (100 ملليلتر). تم تحميض المحلول المائي بـ كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (HCl) مركز واستخلاصه بـ EtOAc (200 ملليلتر × 3). تم غسل الطبقة العضوية المجمعة ببراين (100 ملليلتر × 3). تم تجفيف الطبقة العضوية فوق صوديوم سلفات وتركيزها تحت ضغط منخفض. تم تنقية المادة المتبقية من خلال عمود هلام سيليكا (إيثر بترولي/EtOAc = 2: 1) لإعطاء (E)-5-(3-برومو فينيل)بنت-4-حمض إينويك (4.4 جم، الحصيلة: 58%) في صورة زيت ذي لون أصفر.

ESI-MS (M+1)+: 254.9. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

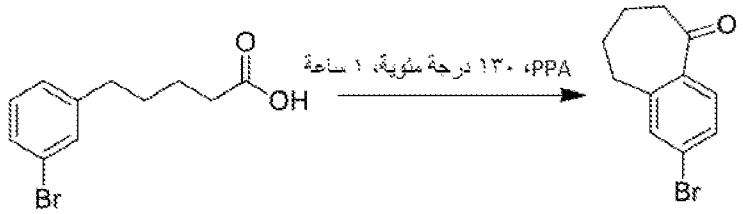
2. تخليق 5-(3-برومو فينيل) حمض بنتانويك



إلى محلول من (E)-5-(3-برومو فينيل)بنت-4-حمض إينويك (2.4 جم، 9.4 ملي مول، 1.0 مكافئ) في إيثانول (20 ملليلتر) تم إضافة PtO2 (200 مجم، 10%). تم تقليب الخليط لمدة ساعة في جوٍ من الهيدروجين. تم ترشيح المحفز وتركيز ناتج الترشيح لإعطاء مركب 5-(3-برومو فينيل) حمض بنتانويك المستهدف (2.1 جم، الحصيلة: 87%) في صورة مادة صلبة ذات لون بني، تم استخدامها إلى الخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+1)+: 256.9. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

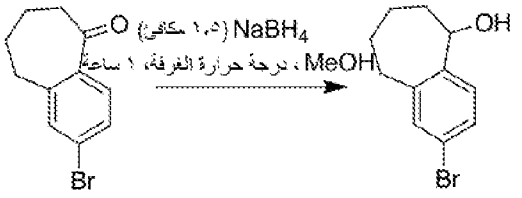
3. تخليق 2-برومو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-أون



تم تقليب خليط من 5-(3-برومو فينيل) حمض بنتانويك (2.1 جم، 8.2 مللي مول، 1.0 مكافئ) في PPA (5 ملليلتر) عند 130 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. بعد التبريد، تم جعل الخليط قاعديًا إلى رقم هيدروجيني = 7~8 بـ هيدروكسيد الصوديوم Sodium hydroxide (NaOH)(1 ع). تم استخلاص الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (200 ملليلتر × 2). تم تركيز الطبقات العضوية المجمعة وتنقيتها من خلال HPLC تحضيري (التدرج: زيادة 5% B إلى 95% B، A: 0.5% NH3 في ماء، B: الاسيتونتريل ACETONITRILE (CH3CN)) لإعطاء 2-برومو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-أون (1.1 جم، الحصيلة: 56%) في صورة زيتٍ عديم اللون.

ESI-MS (M+H) +: 239.0. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

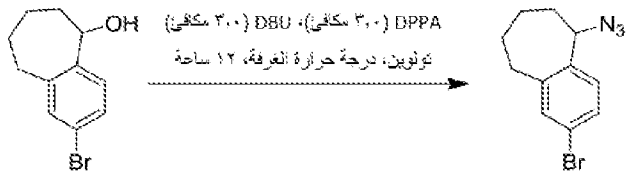
4. تخليق 2-برومو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-أول



إلى محلول من 2-برومو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-أون (600 مجم، 2.5 مللي مول، 1.0 مكافئ) في MeOH (10 ملليلتر) تم إضافة NaBH4 (144 مجم، 3.8 مللي مول، 1.5 مكافئ) ثم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. بعد تبخير المذيب، تم تنقية المادة المتبقية من خلال عمود هلام سيليكا (EtOAc/هكسان = 5:1) لإعطاء 2-برومو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-أول (600 مجم، الحصيلة: 99%) في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض.

ESI-MS (M+H-17) +: 222.9. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.34-7.30 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 2.88-8.82 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 4H).

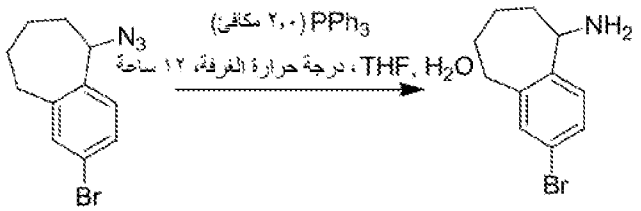
5. تخليق 5-أزيدو-2-بروموـ 6-، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين



تم تبريد محلول من 2-بروموـ 6-، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-أول (600 مجم، 2.5 مللي مول، 1.0 مكافئ) في تولوين (10 ملليلتر) في حمام ثلج في جو من N2 ومعالجته بـ DPPA (2.06 جم، 7.5 مللي مول، 3.0 مكافئ) في جزءٍ واحد متبوعًا بـ DBU (1.14 جم، 7.5 مللي مول، 3.0 مكافئ). تم الإبقاء على درجة حرارة التفاعل عند 0 درجة مئوية لمدة ساعة ثم تدفئته إلى درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة. تم تخفيف الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (100 ملليلتر)، وغسله بـ 2 ع كلوريد الهيدروجين (HCl) hydrogen chloride (2 × 50 ملليلتر)، براين وتجفيف الطبقة العضوية فوق كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4)، وترشيحها ثم تركيزها. تم تنقية المنتج الخام من خلال عمود هلام سيليكا (تصفيته تتابعيًا بـ PE) لإعطاء 5-أزيدو-2-بروموـ 6-، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين (350 مجم، الحصيلة: 45%) في صورة زيت ذي لون أصفر.

ESI-MS (M+H-N3) +: 223.0. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

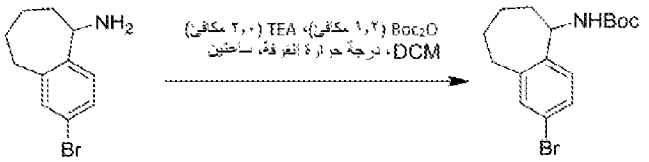
6. تخليق 2-بروموـ 6-، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5- أمين



إلى خليط من 5-أزيدو-2-بروموـ 6-، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين (375 مجم، 1.4 مللي مول، 1.0 مكافئ) في THF (5 ملليلتر) والماء WATER (H2O) (0.5 ملليلتر) تم إضافة PPh3 (741 مجم، 2.8 مللي مول، 2.0 مكافئ). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة. تم تحميض الخليط إلى رقم هيدروجيني = 1 بـ كلوريد الهيدروجين (HCl) hydrogen chloride (1 ع) واستخلاصه بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (100 ملليلتر). تم جعل الطبقة المائية المنفصلة قاعديةً إلى رقم هيدروجيني = 10 بـ هيدروكسيد الصوديوم Sodium hydroxide (NaOH)(1 ع). تم تجميع ناتج الترسيب وتجفيفه لإعطاء 2-بروموـ 6-، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5- أمين (360 مجم، الحصيلة: 100%) في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض.

ESI-MS (M+H-17)+: 222.9.

7. تخليق تيرت-بيوتيل (2-بروموـ 6-، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات

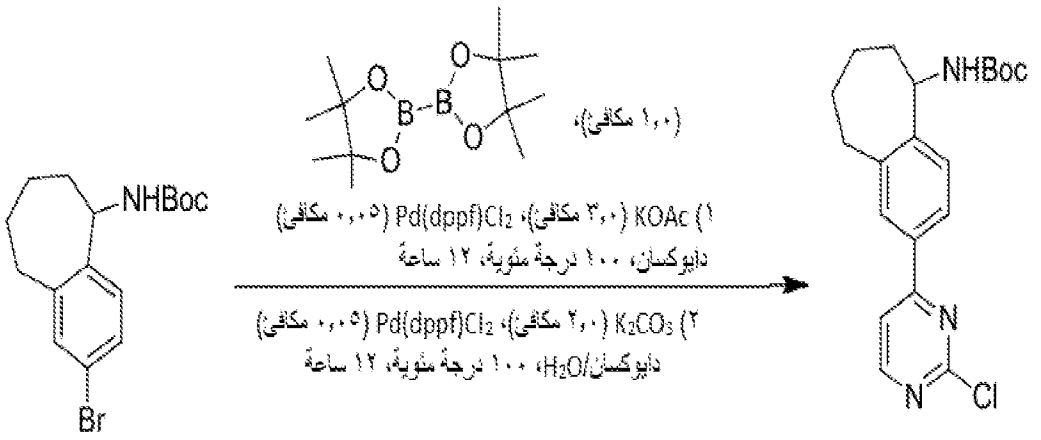


إلى خليط من تيرت-بيوتيل (2-بروموـ 6-، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات (360 مجم، 1.5 مللي مول، 1.0 مكافئ) في ثنائي كلورو ميثان (CH2Cl2) Dichloromethane(5 ملليلتر) وتراي إيثيل أمين triethylamine (303 مجم، 3.0 مللي مول، 2.0 مكافئ) تم إضافة ثنائي ثلاثي بيوتيل ديكربونات Di-tert-butyl (Boc2O) dicarbonate(394 مجم، 1.8 مللي مول، 1.2 مكافئ). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. بعد تخفيفه بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (100 ملليلتر)،

تم غسل الخليط بماء (100 ملليلتر × 2). تم تركيز الطبقة العضوية وتنقيتها من خلال عمود هلام سيليكا (PE: EtOAc = 30: 1) لإعطاء تيرت-بيوتيل (2-برومو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات (310 مجم، الحصيلة: 61%) في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض.

ESI-MS (M-55): 284.0. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

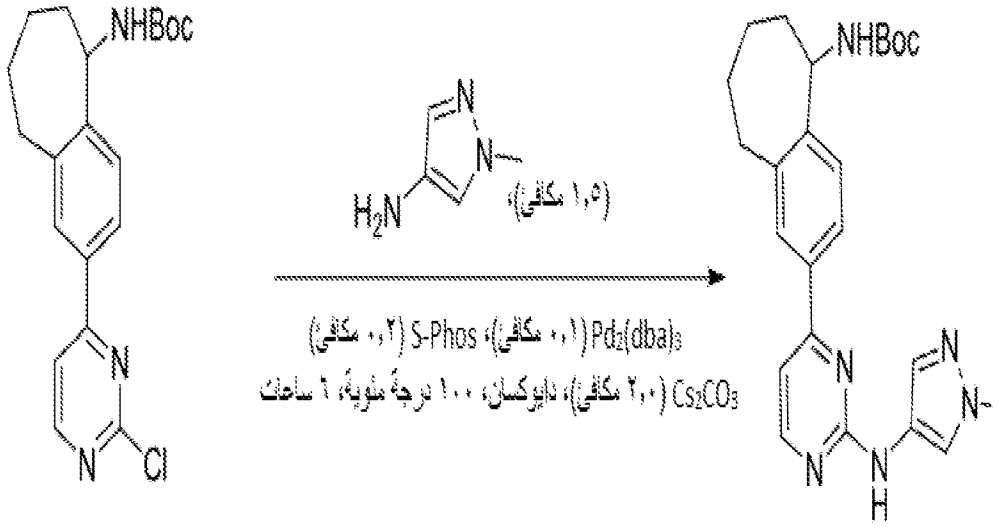
8. تخليق تيرت-بيوتيل (2-(2-كلورو بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات



كان تخليق تيرت-بيوتيل (2-(2-كلورو بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل 4-(2-كلورو بيريميدين -4-يل)-2-ميثيل بنزيل كربامات. تم تركيز الخليط وتنقيته من خلال عمود هلام سيليكا (PE: EtOAc = 4: 1) لإعطاء تيرت-بيوتيل (2-(2-كلورو بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات (200 مجم، الحصيلة: 66%) في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض.

ESI-MS (M+H) +: 374.1.

9. تخليق تيرت-بيوتيل (2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات



تم تقليب خليط من تيرت-بيوتيل (2-(2-كلورو بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات (500 مجم، 1.34 مللي مول)، 1-ميثيل-1H-بيرازول-4- أمين (195 مجم، 2.01 مللي مول)، Pd2(dba)3 (120 مجم، 0.13 مللي مول)، S-Phos m111) جم، 0.27 مللي مول) وكربونات السيزيوم Caesium (Cs2CO3) carbonate (870 مجم، 2.68 مللي مول) في 1، 4-دايوكسان (12 ملليلتر) عند 100 درجة مئوية لمدة 6 ساعة في جو من N2. تم ترشيح الخليط من خلال طبقة من السيليت وتركيز ناتج الترشيح. تم تنقية المادة المتبقية من خلال عمود جل-سيليكا (إيثيل الأسيتات Ethyl (EtOAc) acetate) لإعطاء تيرت-بيوتيل (2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض (480 مجم، الحصيلة: 83%).

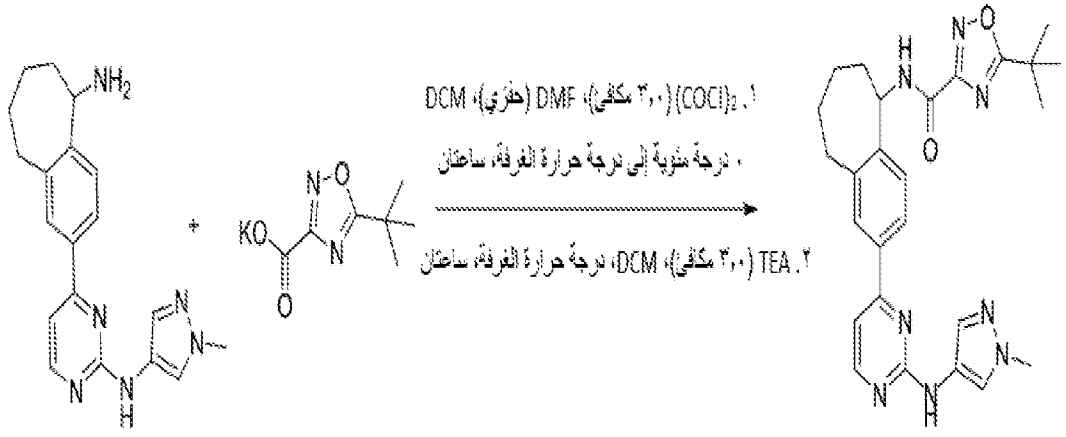
ESI-MS (M+H) +: 435.3. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.38-6.85 (m, 4H), 4.97-4.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.96-2.94 (m, 2H), 1.93-1.64 (m, 6H), 1.47 (s, 9H).

10. تخليق 4-(5- أمينو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-يل)-N-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين

تم تقليب خليط من تيرت-بيوتيل (2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات (240 مجم، 0.55 مللي مول) في TFA (4.0 ملليلتر) وثنائي كلورو ميثان Dichloromethane (CH2Cl2)(4.0 ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تم بعد ذلك تركيز خليط التفاعل لإعطاء مركب 4-(5- أمينو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-يل)-N-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين (250 مجم، خام) في صورة زيت ذي لون أصفر، تم استخدامه في الخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 335.3.

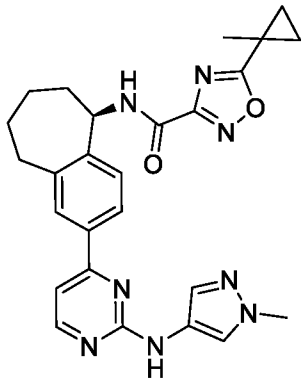
11. تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide



كان تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل 8-برومو -5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-4، 5-داي هيدرو-H1-بنزو[c]أزيبين-2(H3)- كربوكسيلات tert-butyl 8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepine-2(3H)-carboxylate في المثال 2. تم تنقية المادة المتبقية من خلال HPLC تحضيري (H2O/CH3CN مع 0.05% NH4HCO3 كطور متحرك) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (120 مجم، الحصيلة: 42%).

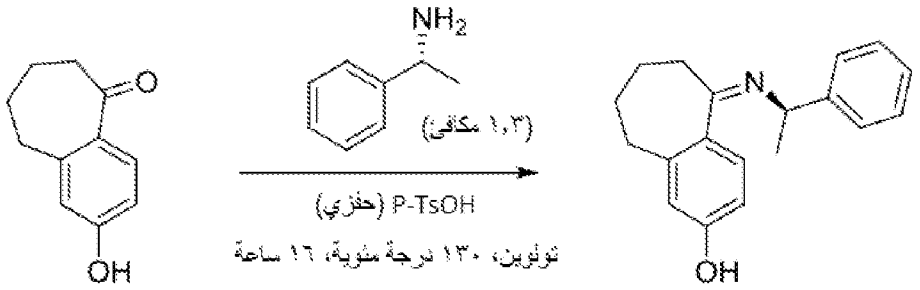
ESI-MS (M+H) +: 487.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.51-7.30 (m, 3H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.10-1.43 (m, 6H), 1.54 (s, 9H).

المثال 34. (R)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (المركب 34)



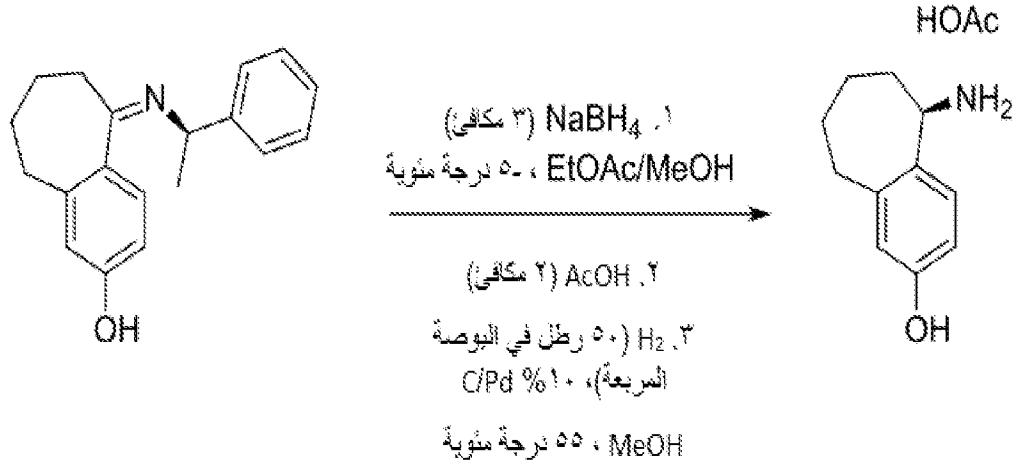
34

1. تخليق (R، Z)-5-((1- فينيل إيثيل) إيمينو)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-أول



تم تسخين خليط ملاط من 2-هيدروكسي -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-أون (Herdman C.A. et al., Structural interrogation of benzosuberen-based inhibitors of tubulin polymerization, Bioorganic & Medical Chemistry, 23(24), 7497-7520, 2015) (10 جم، 57 مللي مول)، (R)-(+)-α-ميثيل بنزيل أمين (9.0 جم، 74 مللي مول)، وp-تولوين حمض سلفونيك (0.48 جم، 2.84 مللي مول) في 150 ملليلتر تولوين عند الارتجاع بجهاز Dean Stark. بعد 16 ساعة، تم إزالة جهاز Dean Stark والاستمرار في الارتجاع إلى أن تم تقطير ~80 ملليلتر تولوين، حيث تم أثناء ذلك بلورة المادة الصلبة. تم تبريد الخليط إلى 0 درجة مئوية، والإبقاء عليه عند 0 درجة مئوية لمدة ساعتين، ثم ترشيحه لإعطاء (R، Z)-5-((1- فينيل إيثيل) إيمينو)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-أول في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أسمر مصفر (بعد التجفيف - 13.5 جم، الحصيلة: 85%). تم استخدام المنتج الخام للخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

2. تخليق (R)-5- أمينو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-أول أسيتات



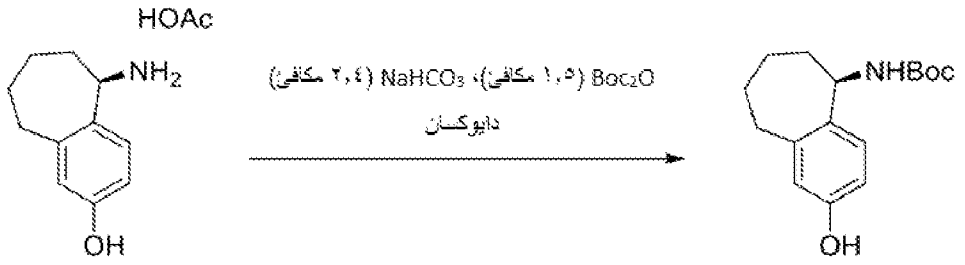
تم تبريد ملاط من (R، Z)-5-((1- فينيل إيثيل) إيمينو)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-أول (13.5 جم، 48 مللي مول) في MeOH/EtOAc 1:10 (148 ملليلتر) إلى -5 درجة مئوية. تم إضافة NaBH4 صلب (5.45 جم، 144 مللي مول) على أجزاء، مع المحافظة على درجة الحرارة أقل من 5 درجة مئوية. تم تقليب الخليط عند -5 درجة مئوية لمدة 40 دقيقة. بعد 1 ساعة، تم إضافة ماء (135 ملليلتر)، متبوعًا بـ 5 ع كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (HCl) حتى الوصول إلى الرقم الهيدروجيني ~6. تم فصل الطبقات، واستخلاص الطبقة المائية بـ 135 ملليلتر إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc). تم غسل المواد العضوية المجمعة ببراين (100 ملليلتر) وتجفيفه (كبريتات الصوديوم (Na2SO4) Sodium sulfate) وترشيحها لإعطاء محلول من (R)-5-(((R)-1- فينيل إيثيل) أمينو)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-أول تم نقله.

إلى المحلول لـ (R)-5-(((R)-1- فينيل إيثيل) أمينو)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-أول (48 مللي مول) في EtOAc (~185 ملليلتر) تم إضافة حمض أسيتيك (5.8 جم، 96 مللي مول). تم بعد ذلك تركيز المحلول ونقله.

تم إضافة MeOH (200 مللي لتر)، متبوعًا بـ 10% C/Pd (1.4 جم، 10% وزن %). تم تقليب الخليط في جوٍ من H2 (50 رطل في البوصة المربعة) عند 55 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. تم ترشيح الخليط وتركيز ناتج الترشيح. تم إضافة ميثيل تيرت-بيوتيل إيثر (100 ملليلتر)، متبوعًا بإيثر بترولي (100 ملليلتر). تم تقليب الخليط عند 25 درجة مئوية لمدة ساعتين،

وترشيحه. بعد التجفيف عند 50 درجة مئوية، تم عزل (R)-5- أمينو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-أول أسيتات (9.9 جم، الحصيلة: 87% في الثلاث خطوات.

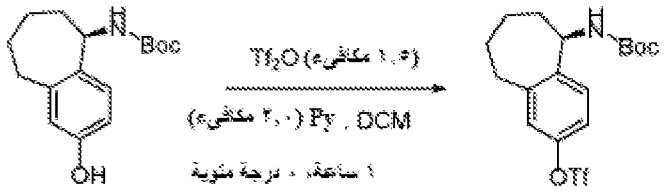
3. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-(2-هيدروكسي -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات



إلى محلول من (R)-5- أمينو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-أول أسيتات (9.9 جم، 42 مللي مول) في دايوكسان (50 ملليلتر) تم إضافة بيكربونات الصوديوم Sodium bicarbonate (NaHCO3) مائي (1 ع، 100 ملليلتر، 100 مللي مول) متبوعًا بـ ثنائي ثلاثي بيوتيل ديكربونات Di-tert-butyl dicarbonate (Boc2O)(13.7 جم، 63 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم إضافة إيثيل الأسيتات (EtOAc) Ethyl acetate (150 ملليلتر) وفصل الطبقات. تم استخلاص الطبقة المائية بـ EtOAc (150 ملليلتر). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة (كبريتات الصوديوم Sodium (Na2SO4) sulfate)، وترشيحها، وتركيزها. تم إضافة MTBE (150 ملليلتر)، متبوعًا بإيثر بترولي (150 ملليلتر). بعد التقليب لمدة ساعتين، تم ترشيح الخليط وتركيز ناتج الترشيح لإعطاء زيت. تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-(2-هيدروكسي -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض (7.8 جم، الحصيلة: 67%، زيادة تشاكلية: 98.5%).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 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).

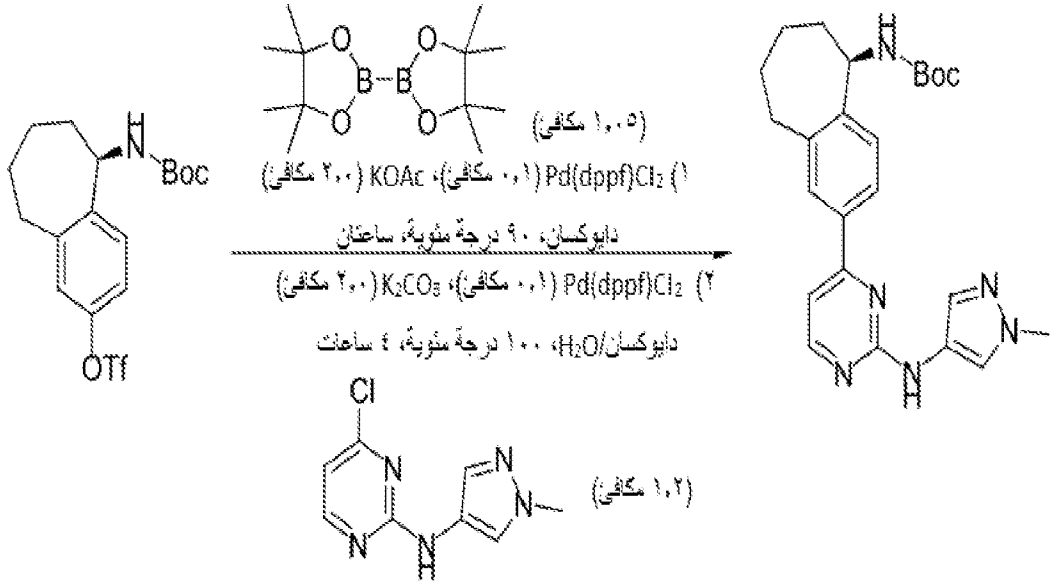
4. تخليق (R)-5-((تيرت-بيوتوكسي كربونيل) أمينو)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-يل تراي فلورو ميثان سلفونات



إلى محلول من تيرت-بيوتيل (R)-(2-هيدروكسي -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات (1.0 جم، 3.6 ملي مول) وبيريدين (570 مجم، 7.2 ملي مول) في DCM (30 ملليلتر) تم إضافة Tf2O (1.5 جم، 5.4 ملي مول) عند 0 درجة مئوية. تم تقليب الخليط عند 0 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. بعد التخفيف بماء (20 ملليلتر)، تم استخلاص الخليط بـ DCM (3 × 40 ملليلتر). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة من خلال NaHSO4 مائي (0.5 ع، 20 ملليلتر) لضبط الطبقة المائية إلى الرقم الهيدروجيني = 5-6، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4))، وترشيحها وتركيزها. تم استخدام المنتج الخام للخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H)+: 410.1. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات



كان تخليق تيرت-بيوتيل (R)-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل 5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-2(3H)-كربوكسيلات -tert-butyl 5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepine-2(3H)-carboxylate (المثال 2، الخطوة 11). تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (MeOH/DCM = 1:20) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (420 مجم، الحصيلة: 68%).

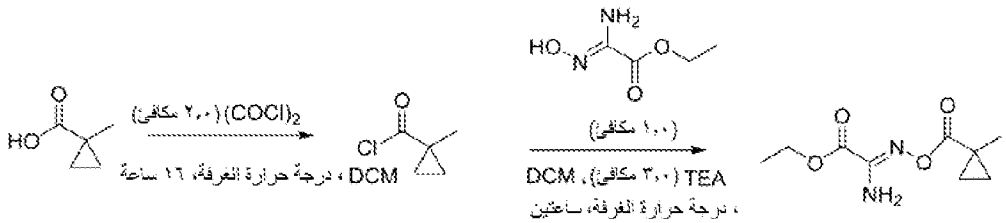
ESI-MS (M+H) +: 435.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.41-8.37 (m, 1H), 7.88-7.77 (m, 3H), 7.55-7.36 (m, 4H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.18-2.17 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 5H), 1.28-1.24 (m, 9H).

6. تخليق (R)-4-(5- أمينو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-يل)-N-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين

كان تخليق (R)-4-(5- أمينو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-يل)-N-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين مشابهًا لـ 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -2)-8)-N-(tert-butyl)-5-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide الموصوفة في المثال 2، الخطوة 12. تم استخدام المنتج الخام للخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 335.2.

7. تخليق إيثيل (Z)-2- أمينو -2-((1-ميثيل سيكلو بروبان-1- كربونيل) أوكسي) إيمينو) أسيتات

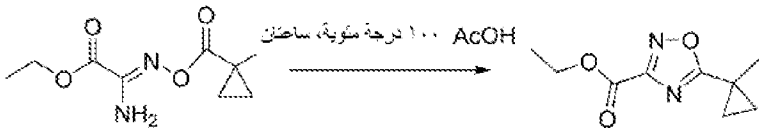


إلى محلول من 1-ميثيل سيكلو بروبان-1-حمض كربوكسيليك (2 جم، 20 مللي مول) في DCM (50 ملليلتر) تم إضافة 2(COCl) (5 جم، 40 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة ثم تركيزه لإعطاء أسيل كلوريد الوسيط. إلى محلول من إيثيل (Z)-

2- أمينو -2-(هيدروكسي إيمينو) أسيتات (2.6 جم، 20 مللي مول) وتراي إيثيل أمين triethylamine (6 جم، 60 مللي مول) في DCM (20 ملليلتر) تم إضافة محلول من أسيل كلوريد الوسيط في DCM (20 ملليلتر). تم تقليب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين، وغسله من خلال ماء، وتجفيفه من خلال كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4)، وتركيزه لإعطاء إيثيل (Z)-2- أمينو -2-(((1-ميثيل سيكلو بروبان-1- كربونيل) أوكسي) إيمينو) أسيتات في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض (3.0 جم، الحصيلة: 63%).

ESI-MS (M+H) +: 215.1.

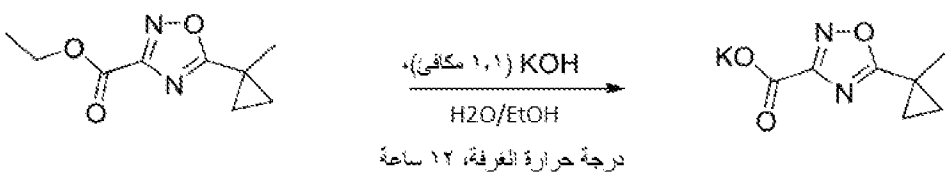
8. تخليق إيثيل 5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3- كربوكسيلات



تم تقليب محلول من إيثيل (Z)-2- أمينو -2-(((1-ميثيل سيكلو بروبان-1- كربونيل) أوكسي) إيمينو) أسيتات (3.0 جم، 14 مللي مول) في AcOH (20 ملليلتر) عند 100 درجة مئوية لمدة ساعتين ثم تركيزه. تم تخفيف المادة المتبقية بـ DCM (20 ملليلتر)، وغسلها من خلال محلول بيكربونات الصوديوم Sodium bicarbonate (NaHCO3) مشبع (3 × 10 ملليلتر)، وتجفيفها فوق كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4)، وتركيزها. تم تنقية المادة المتبقية من خلال عمود هلام سيليكا (إيثر بترولي: EtOAc = 1:10) لإعطاء إيثيل 5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3- كربوكسيلات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (1.1 جم، الحصيلة: 52%).

ESI-MS (M+H) +: 197.1.

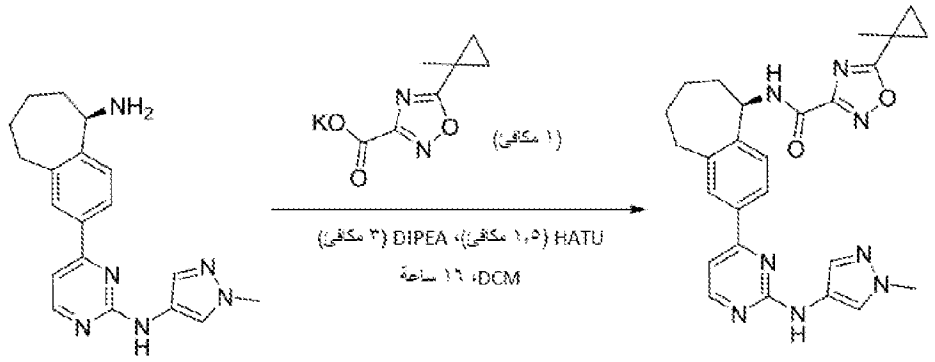
9. تخليق بوتاسيوم 5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3- كربوكسيلات



تم إذابة إيثيل 5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3- كربوكسيلات (1.0 جم، 5.0 مللي مول) وKOH (308 مجم، 5.5 مللي مول) في إيثانول ethanol (EtOH) /H2O (1:4، 20 ملليلتر). تم تقليب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة ثم تركيزه لإعطاء بوتاسيوم 5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3- كربوكسيلات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (1.1 جم، الحصيلة: 95%).

ESI-MS (M+H) +: 169.1.

10. تخليق N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (I-IM_6)



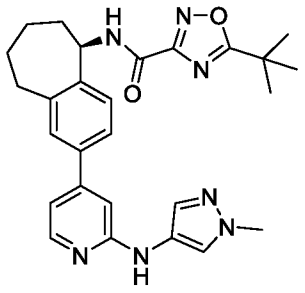
34

إلى محلول من بوتاسيوم 5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3- كربوكسيلات (123 مجم، 0.6 مللي مول)، DIPEA (232 مجم، 0.75 مللي مول) وHATU (342 مجم، 0.9 مللي مول) في DCM (5 ملليلتر) تم إضافة (R)-4-(5- أمينو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-يل)-N-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين (150 مجم، 0.50 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. بعد التخفيف بماء (60 ملليلتر)، تم استخلاص الخليط بـ DCM (80 ملليلتر × 2). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة وتركيزها. تم تنقية المنتج الخام من خلال HPLC تحضيري لإعطاء (R)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا

هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض (60 مجم، الحصيلة: 30%).

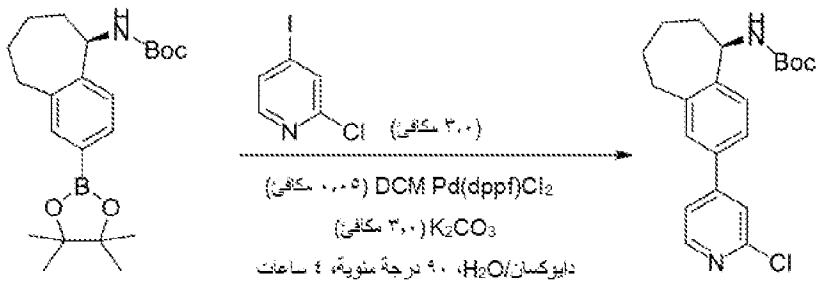
ESI-MS (M+H) +: 485.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.09-1.86 (m, 5H), 1.64 (s, 3H), 1.54-1.45 (m, 3H), 1.21-1.18 (m, 2H).

المثال 35. (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (المركب 35)



35

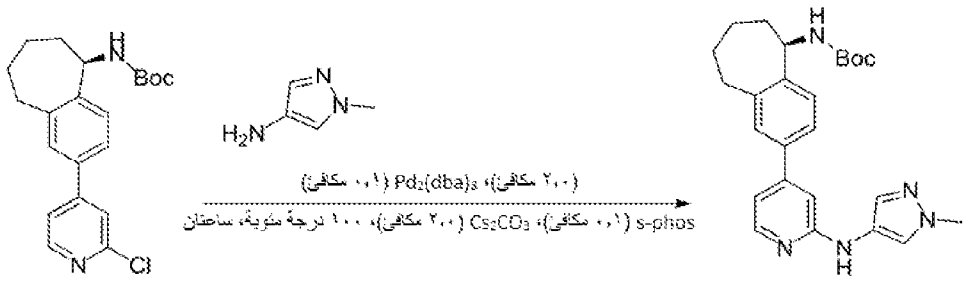
1. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-(2-(2-كلوروبيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات



كان تخليق تيرت-بيوتيل (R)-(2-(2-كلوروبيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل 1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-3(2H)- كربوكسيلات tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate (المثال 1، الخطوة 12). تم تنقية الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (50/1 = EtOAc/MeOH) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-(2-(2-كلوروبيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (350 مجم، الحصيلة: 44%).

ESI-MS (M+H) +: 373.2.

2. تخليق تيرت-بيوتيل (R)-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات



إلى محلول من تيرت-بيوتيل (R)-(2-(2-كلوروبيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات (400 مجم، 1.1 مللي مول) في دايوكسان (20 ملليلتر) تم

إضافة 1-ميثيل-1H-بيرازول-4- أمين (210 مجم، 2.1 مللي مول)، Pd2(dba)3 (100 مجم، 0.11 مللي مول)، SPhos (45 مجم، 0.11 مللي مول) وكربونات السيزيوم Caesium carbonate (Cs2CO3) (680 مجم، 2.1 مللي مول). تم تسخين الخليط إلى 100 درجة مئوية لمدة ساعتين وتركيزه. تم تنقية الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (50/1 = EtOAc/MeOH) لإعطاء تيرت-بيوتيل (R)-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات (330 مجم، الحصيلة: 71%) في صورة مادة صلبة ذات لون بني.

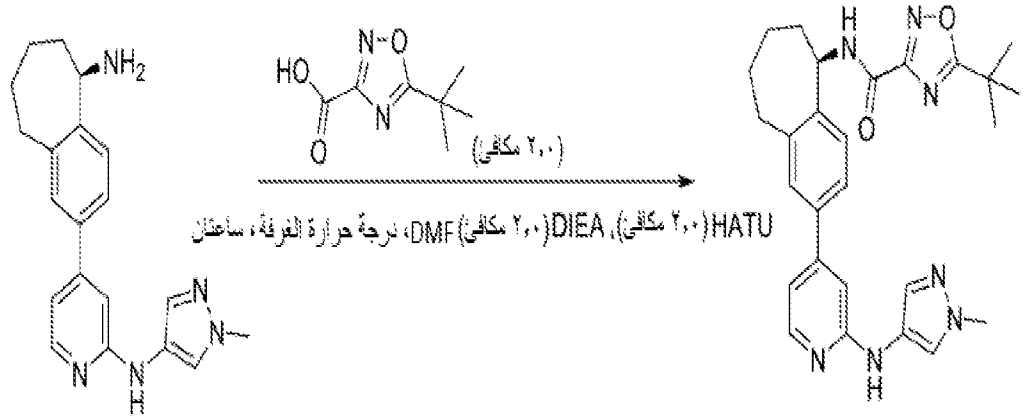
ESI-MS (M+H) +: 434.2.

3. تخليق (R)-4-(5- أمينو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-يل)-N-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل)بيريدين-2- أمين

كان تخليق (R)-4-(5- أمينو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-يل)-N-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل)بيريدين-2- أمين مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -2)-N-(tert-butyl)-5-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (المثال 1، الخطوة 13). تم الحصول على المنتج الخام (R)-4-(5- أمينو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-يل)-N-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل)بيريدين-2- أمين في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر (200 مجم، الحصيلة: 79%).

ESI-MS (M+H) +: 334.2.

4. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (I-IM_65)

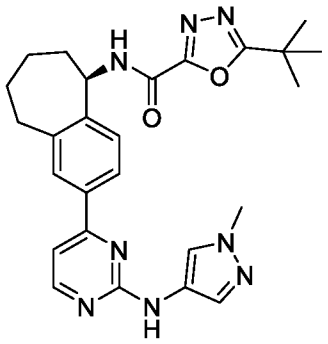


كان تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide مشابهًا لـ N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(1-methylcyclopropyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide الموصوفة في المثال 34، الخطوة 10. تم تنقية الخليط من خلال HPLC تحضيري (H2O/CH3CN بـ 0.05% NH3.H2O كطور متحرك) لإعطاء (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-

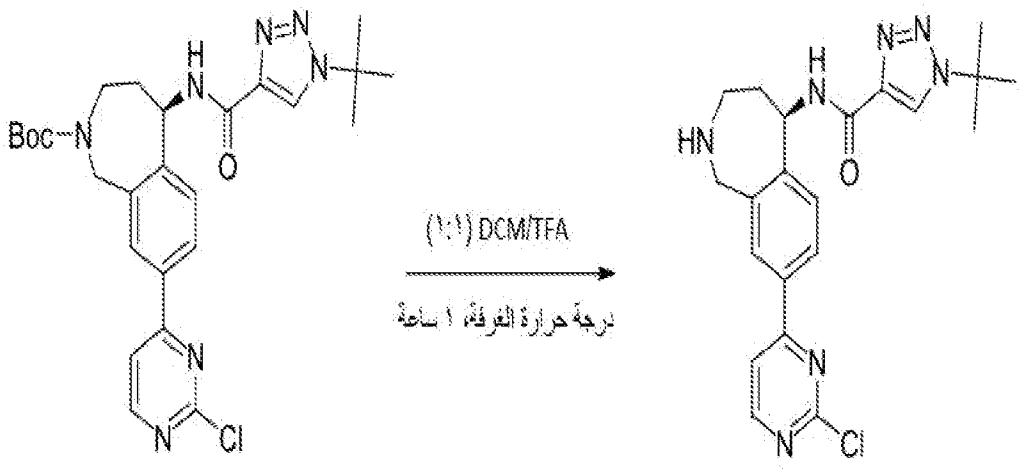
yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر (100 مجم، الحصيلة: 88%).

ESI-MS (M+H) +: 486.3. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

المثال 36. (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (المركب 36أ)



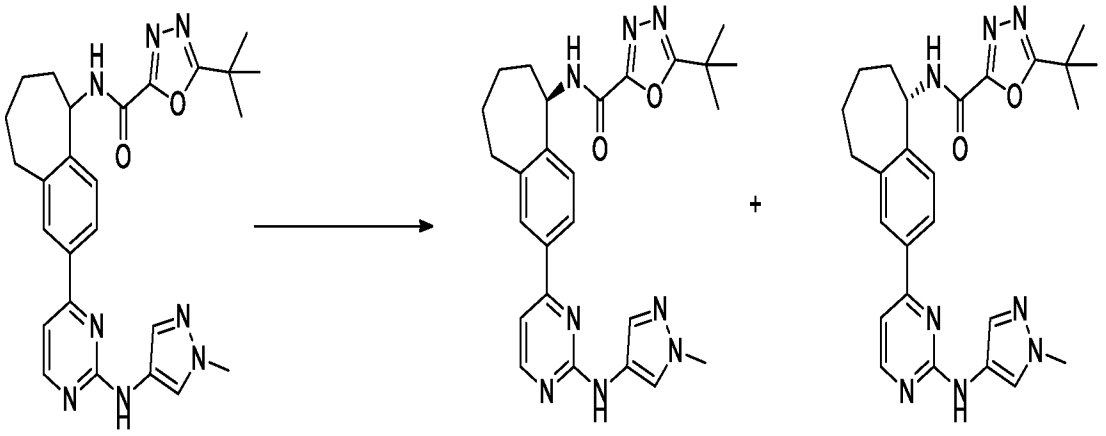
1. تخليق (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-كلورو بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1-1H، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد



كان تخليق (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-كلورو بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد مشابهًا لتخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (المثال 9، الخطوة 4). تم استخدام المنتج الخام للخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 427.2.

2. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (المركب 36أ) و(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -1))-2)-2)-N-(tert-butyl)-5-(S)-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 36ب)



36ب 36أ

تم إخضاع 3-تيرت-بيوتيل-1، 2، 4-أوكساديازول-5-حمض كربوكسيليك {2-[2-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل أمينو)- بيريميدين -4-يل]-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو سيكلو هبتين-5-يل}-أميد (76 مجم) للفصل بـ SFC (IA 2 x 2 (2 × 15 سم)، 30% إيثانول /CO2، 100 بار، 70 ملليلتر/دقيقة، 220 نانو متر، حجم الحقن: 1 ملليلتر، 5 مجم/مللي لتر، إيثانول) والحصول على 43 مجم من الذروة -1 (النقاء الكيميائي 99%، زيادة تشاكلية أكبر من 99%) و36 مجم من الذروة -2 (النقاء الكيميائي 99%، زيادة تشاكلية أكبر من 99%).

أطلق على الذروة 1 (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد:

LCMS: Rt 1.23 دقيقة، 487.00 m/z.

1H NMR (400 MHz, ميثانول-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).

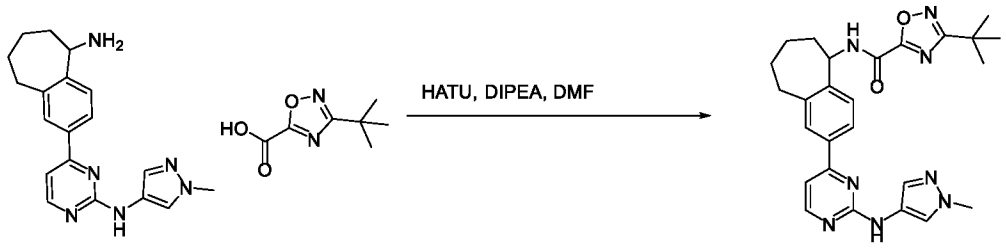
أطلق على الذروة 2 (S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-

(S)-5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H- أوكساديازول-2-كربوكساميد
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
:benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

.m/z 487.00 ،1.23 دقيقة Rt :LCMS

1H NMR (400 MHz, ميثانول -d4) δ8.40 (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).

المثال 37. 3-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-5-كربوكساميد 3-(tert-butyl)-N-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide (المركب 37)



37

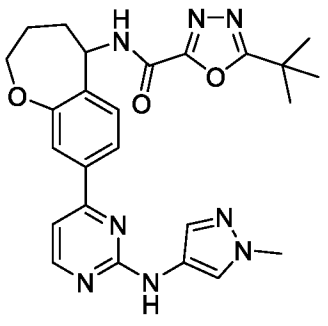
إلى محلول من 3-تيرت-بيوتيل-1، 2، 4-أوكساديازول-5-حمض كربوكسيليك (1.00 مجم، 0.60 مللي مول) وN، N، N'، N'-تترا ميثيل-O-(7-أزا بنزو تريازول-1-يل) يورونيوم هسكا فلورو فوسفات (273 مجم، 0.72 مللي مول) و4-(5- أمينو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-2-يل)-N-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين (200 مجم، 0.6 مللي مول) في N، N-داي ميثيل فورماميد (2.3 ملليلتر) تم إضافة N، N-داي أيزو بروبيل إيثيل أمين (0.42 ملليلتر، 2.4 مللي مول). تم تقليب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة

طوال الليل وإخماده بـ MeOH. بعد المعالجة، أدى HPLC التحضيري إلى الحصول على 3-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-5-كربوكساميد 3-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide في صورة مادةٍ صلبة (186 مجم؛ الحصيلة: 64%).

LCMS: Rt 1.38 دقيقة؛ m/z 487.1؛

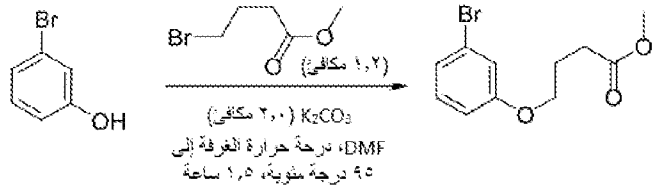
1H NMR (400 MHz, ميثانول-d4) δ 8.29 (br. s., 1H), 7.97 - 8.09 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.43 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 5.41 (d, J = 9.79 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.87 - 3.18 (m, 2H), 1.70 - 2.29 (m, 5H), 1.45 (s, 10H).

المثال 38: 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 38)



38

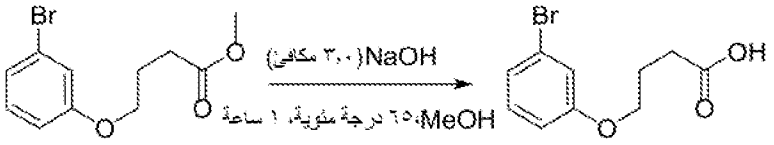
1. تخليق ميثيل 4-(3-برومو فينوكسي) بيوتانوات



إلى محلول من 3-برومو فينول (3.44 جم، 20.0 مللي مول) وميثيل 4-برومو بيوتانوات (4.32 جم، 24.0 مللي مول) في DMF (20 ملليلتر) تم إضافة كربونات البوتاسيوم (POTASSIUM CARBONATE (K2CO3) 5.52 جم، 40.0 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 0.5 ساعة ثم تسخينه بالتقليب عند 90 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. بعد التخفيف بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (200 ملليلتر)، تم غسل الخليط بماء (3 × 50 ملليلتر)، وتجفيفه وتركيزه. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (زيت بترولي/EtOAc = 1:10) لإعطاء ميثيل 4-(3-برومو فينوكسي) بيوتانوات في صورة سائلٍ ذي لونٍ أبيض (5.2 جم، الحصيلة: 96%).

ESI-MS (M+H) +: 273.1.

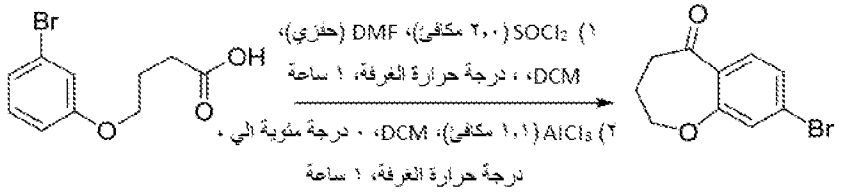
2. تخليق 4-(3-برومو فينوكسي) حمض بيوتانويك



إلى محلول من ميثيل 4-(3-برومو فينوكسي) بيوتانوات (4.9 جم، 19 مللي مول) في MeOH (40 ملليلتر) و H2O (40 ملليلتر) تم إضافة هيدروكسيد الصوديوم Sodium (NaOH) hydroxide (2.3 جم، 57 مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند 65 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. تم بعد ذلك تركيز المذيب تحت ضغط منخفض. تم ضبط المادة المتبقية إلى رقم هيدروجيني = 3 بـ كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (HCl) (1 ع). تم استخلاص الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (3 × 100 ملليلتر × 3). تم تجفيف الطبقات العضوية صوديوم سلفات وتركيزها تحت ضغط منخفض لإعطاء 4-(3-برومو فينوكسي) حمض بيوتانويك (4.8 جم، الحصيلة: 98%). تم استخدام المنتج الخام في الخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية.

ESI-MS (M+H)+: 259.1. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

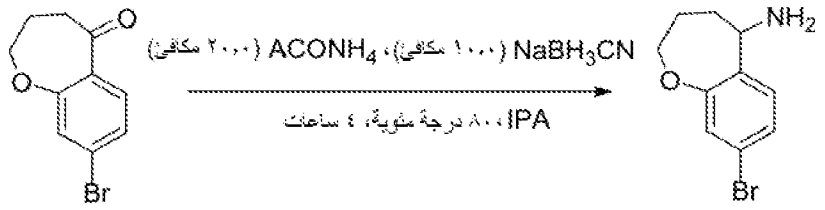
3. تخليق 8-برومو -3، 4-داي هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5(2H)-أون



إلى محلول من 4-(3-برومو فينوكسي) حمض بيوتانويك (1.82 جم، 7.04 مللي مول) في DCM (35 ملليلتر) تم إضافة كلوريد الثيونيل Thionyl chloride (SOCl2) (1.67 جم، 14 مللي مول) وDMF (حفزي). تم تقليب خليط التفاعل عند 40 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. تم إزالة المذيب في ضغط منخفض، وتجفيفه في وسط تفريغ لمدة ساعتين. تم إذابة المادة المتبقية في DCM (35 ملليلتر) وتبريدها بحمام ثلج. تم إضافة AlCl3 (1.02 جم، 80 مللي مول) وتقليب الخليط عند 0 درجة مئوية - درجة حرارة الغرفة لمدة 12 ساعة. تم صب الخليط على كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (HCl) مركز (10 ملليلتر) واستخلاصه بـ EtOAc (2 × 50 ملليلتر). تم غسل الطبقات العضوية بماء (50 ملليلتر)، براين (50 ملليلتر) وتجفيفها فوق صوديوم سلفات. بعد التركيز تحت ضغط منخفض، تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (إيثر بترولي/EtOAc = 1:4) لإعطاء 8-برومو -3، 4-داي هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5(2H)-أون في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض (1.2 جم، الحصيلة: 71%).

ESI-MS (M+H)+: 241.1. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

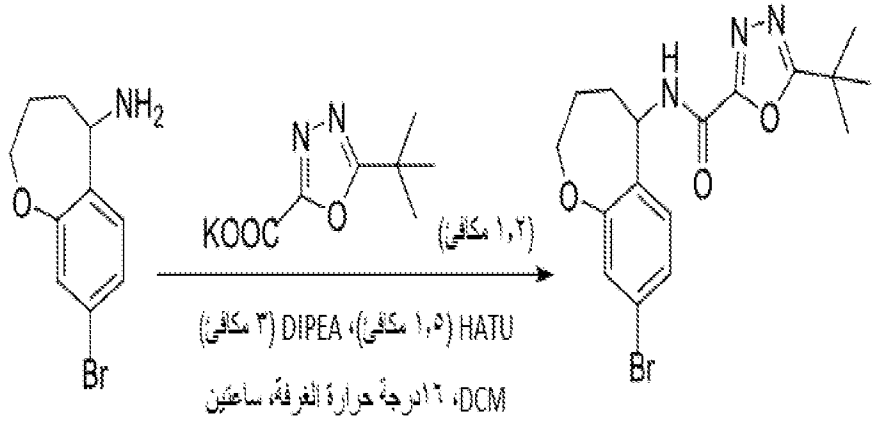
4. تخليق 8-برومو -2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5- أمين



إلى خليط من 8-برومو -3، 4-داي هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5(2H)-أون (1.2 جم، 5.0 ملي مول) في PrOH-i (50 ملليلتر)، تم إضافة NH4OAc (7.63 جم، 100 ملي مول) وسيانوبوروهيدريد الصوديوم Sodium cyanoborohydride (NaBH3CN) (3.15 جم، 50 مول). تم تقليب الخليط عند 80 درجة مئوية لمدة 4 ساعات. بعد التبريد، تم جعل الخليط قاعديًا إلى رقم هيدروجيني أكبر من 12 بـ هيدروكسيد الصوديوم Sodium hydroxide (NaOH)(1 ع). تم استخلاص الخليط بـ DCM (250 ملليلتر × 2). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة وتركيزها. تم تنقية المادة الناتجة المتبقية من خلال عمود هلام سيليكا (DCM: MeOH = 20: 1) لإعطاء 8-برومو -2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5- أمين في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض (900 مجم، الحصيلة: 75%) تم الحصول عليها.

ESI-MS (M+H -NH3) +: 225.1.

5. تخليق N-(8-برومو -2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

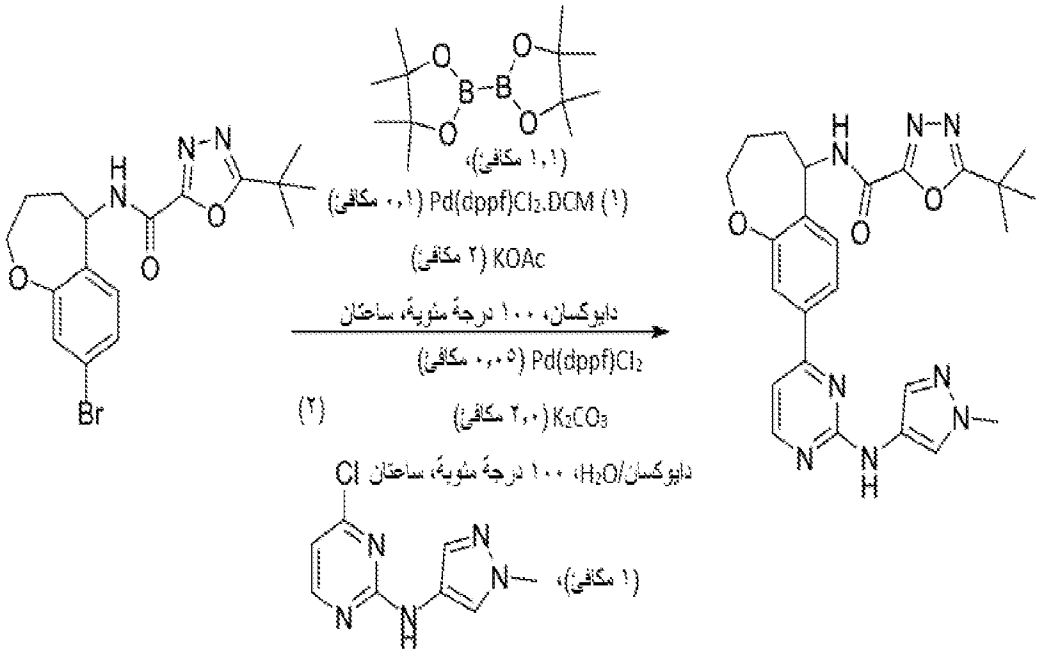


إلى محلول من 8-برومو -2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5- أمين (500 مجم، 2.23 ملي مول، 1.0 مكافئ) في DMF (20 ملليلتر)، تم إضافة بوتاسيوم 5-تيرت-بيوتيل-

1، 3، 4-أوكساديازول-2- كربوكسيلات (557 مجم، 2.68 مللي مول، 1.2 مكافئ)، HATU (1.3 جم، 3.35 مللي مول، 1.5 مكافئ) وتراي إيثيل أمين triethylamine (863 مجم، 6.69 مللي مول، 3.0 مكافئ). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تم تخفيف المحلول بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (150 ملليلتر) وغسله بماء (50 ملليلتر)، براين (2 × 50 ملليلتر). تم تجفيف الطبقة العضوية (كبريتات الصوديوم (Na2SO4) Sodium sulfate)، وترشيحها، وتركيزها من خلال مبخرٍ دوار. تم تنقية المادة المتبقية من خلال الاستشراب في الطور العكسي (H2O/CH3CN مع 0.05% NH3.H2O كطور متحرك) لإعطاء N-(8-برومو -2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (210 مجم، الحصيلة: 30%) في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفرٍ فاتح.

ESI-MS (M+H) +: 394.1.

6. تحضير 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

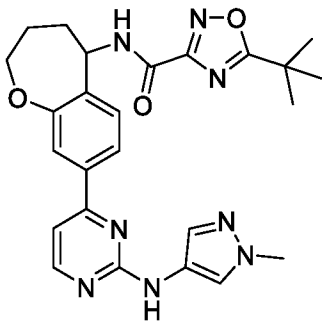


38

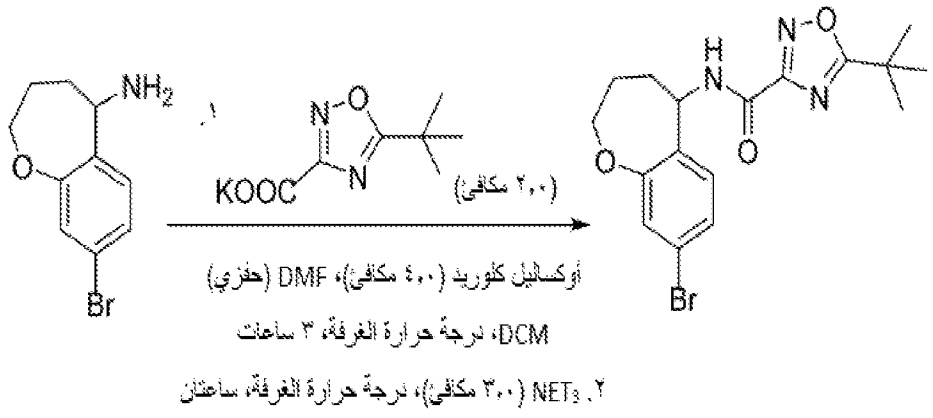
إلى خليط من N-(8-برومو -2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (393 مجم، 1.00 مللي مول) و PinB-BPin (263 مجم، 1.1 مللي مول) في 1، 4-دايوكسان جاف (10 ملليلتر)، KOAc (196 مجم، 2.0 مللي مول)، تم إضافة Pd(dppf)Cl2.DCM (81 مجم، 0.1 مللي مول) في جو من N2. تم تقليب الخليط عند 100 درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من N2. بعد التبريد، تم إضافة 4-كلورو-N-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4--1)-N-chloro-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine(209 مجم، 1.0 مللي مول)، كربونات البوتاسيوم POTASSIUM CARBONATE (K2CO3) (276 مجم، 2.0 مللي مول) والماء WATER (H2O) (2.5 ملليلتر). تم تقليب الخليط عند 100 درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من N2. بعد التبريد، تم تركيز الخليط وتنقيته باستشراب عمود هلام سيليكا (MeOH/DCM = 1:20) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر (50 مجم، الحصيلة: 21%).

ESI-MS (M+H) +: 489.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 39. تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 39)



1. تخليق N-(8-برومو -2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد

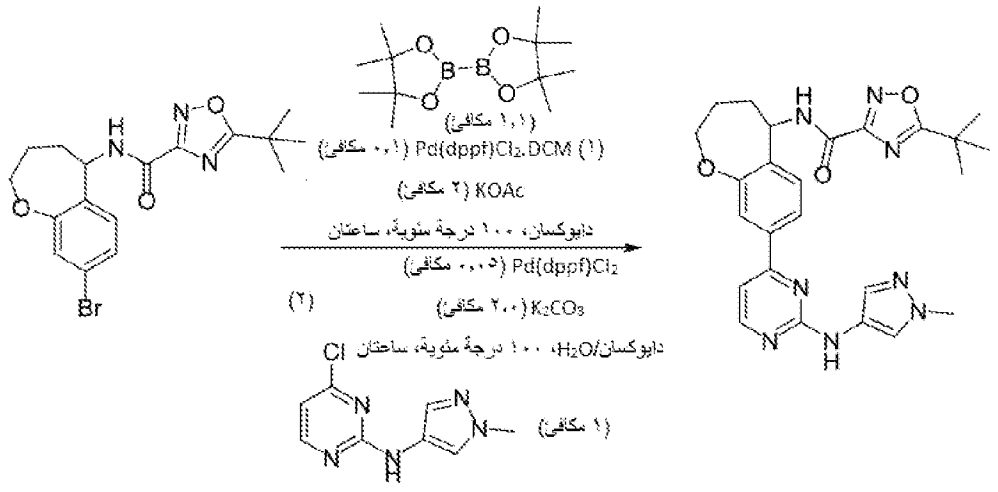


كان تخليق N-(8-برومو -2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل (R)-8-برومو -

5-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-1، 3، 4، 5-تترا هيدرو-2H-بنزو[c]أزيبين-2- كربوكسيلات tert-butyl (R)-8-bromo-5-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[c]azepine-2-carboxylate في المثال 2، الطريقة 2، الخطوة 2. تم تنقية المادة الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (PE: EtOAc = 3: 1) لإعطاء N-(8-برومو -2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكسادياز ول-2-كربوكساميد (610 مجم، الحصيلة: 85%) في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفرٍ فاتح.

ESI-MS (M+H) +: 394.1.

2. تحضير 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكسادياز ول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-2-carboxamide



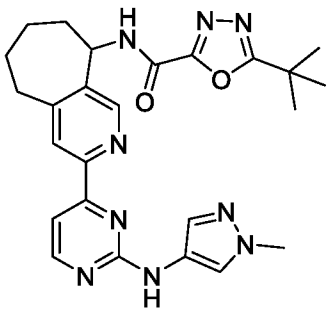
39

إلى خليط من N-(8-برومو -2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (135 مجم، 0.34 مللي مول) و PinB-BPin (96 مجم، 0.38 مللي مول) في 1، 4-دايوكسان جاف (3 ملليلتر)، KOAc (68 مجم، 0.69 مللي مول)، تم إضافة Pd(dppf)Cl2.DCM (24 مجم، 0.03 مللي مول) في جو من N2. تم

تقليب الخليط عند 100 درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من N2. بعد التبريد، تم إضافة 4-كلورو-N-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) بيريميدين -2- أمين 4--1)-N-chloro-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amine(71 مجم، 0.34 مللي مول)، كربونات البوتاسيوم POTASSIUM CARBONATE (K2CO3)(95 مجم، 0.69 مللي مول) و H2O (0.8 ملليلتر). تم تقليب الخليط عند 100 درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من N2. بعد التبريد، تم تركيز الخليط وتنقيته من خلال استشراب هلام سيليكا (DCM: MeOH = 20: 1) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدروبنزو[b]أوكسيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر (77 مجم، الحصيلة: 46%).

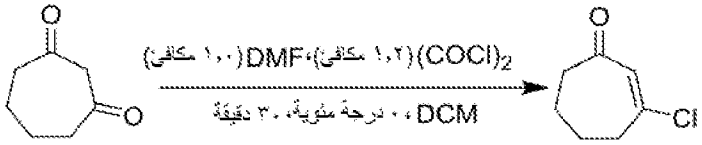
ESI-MS (M+H) +: 489.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.46-5.44 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

المثال 40. 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 40)



40

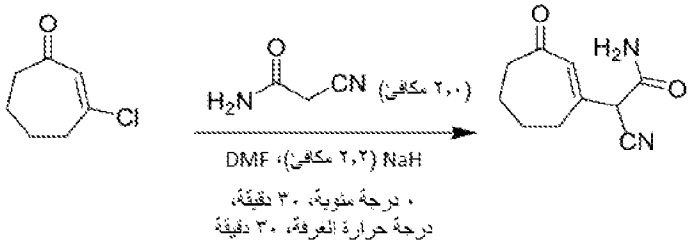
1. تخليق 3-كلورو سيكلو هبت-2-إين-1-أون



إلى محلول من سيكلو هبتان -1، 3-دايون (20.0 جم، 0.16 مول) و DMF (11.6 جم، 0.16 مول) في DCM (500 ملليلتر) تم إضافة أوكساليل كلوريد (24.4 جم، 0.19 مول) قطرةً قطرة عند 0 درجة مئوية. بعد تقليب عند 0 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة، تم غسلر خليط التفاعل بماء (3 × 500 ملليلتر). تم بعد ذلك استخلاص الطور المائي بداي إيثيل إيثر (4 × 300 ملليلتر). تم تجفيف أطوار DCM وداي إيثيل إيثر المجمعة فوق MgSO4 وتركيزها للحصول على 3-كلورو سيكلو هبت-2-إين-1-أون (خام 22.8 جم، تم استخدامه للخطوة التالية) في صورة زيت ذي لونٍ بني.

ESI-MS (M+H) +: 145.1.

2. تخليق 2-سيانو -2-(3-أوكسو سيكلو هبت-1-إين-1-يل) أسيتاميد

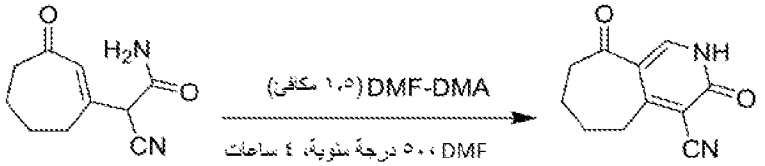


إلى محلول من 2-سيانو أسيتاميد (26.9 جم، 0.32 مول) في DMF (300 ملليلتر) تم إضافة NaH (60 بالمئة في زيت معدني، 14.1 جم، 0.35 مول) في جزءٍ واحد عند 0 درجة مئوية.

بعد التقليب عند 0 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة، تم إضافة محلول من 3-كلورو سيكلو هبت-2-إين-1-أون (22.8 جم، 0.16 مول) في DMF (100 ملليلتر) قطرةً قطرة. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة وإزالة DMF تحت ضغط منخفض. تم إذابة المادة المتبقية في ماء (350 ملليلتر). تم غسل المحلول بإيثيل أسيتات (4 × 150 ملليلتر)، وضبطه بـ 3.0 ع كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (HCl) مائي إلى رقم هيدروجيني 2-3 واستخلاصه بـ 10% DCM/MeOH (6 × 300 ملليلتر). تم تجفيف نواتج الاستخلاص الأخيرة المجمعة فوق MgSO4 وتركيزها. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (EtOAc/إيثر بترولي = 1:4) لإعطاء 2-سيانو -2-(3-أوكسو سيكلو هبت-1-إين-1-يل) أسيتاميد في صورة زيتٍ ذي لونٍ أصفر (22.0 جم، الحصيلة: 73% للخطوتين).

ESI-MS (M+H) +: 193.1.

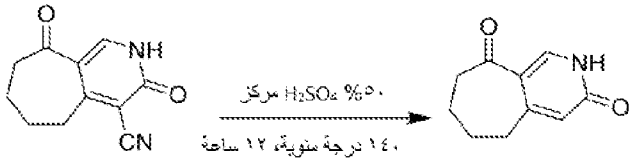
3. تخليق 3، 9-دايوكسو -3، 5، 6، 7، 8، 9- هكسا هيدرو-2H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-4-كربو نيتريل



إلى محلول من 2-سيانو -2-(3-أوكسو سيكلو هبت-1-إين-1-يل) أسيتاميد (22.0 جم، 0.11 مول) في DMF (150 ملليلتر) تم إضافة DMA-DMF (22.8 ملليلتر، 0.17 مول) قطرةً قطرة على مدار 0.5 ساعة. تم تقليب خليط التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 4 ساعات وتركيزه تحت ضغط منخفض. تم إذابة الزيت البني الناتج في هيدروكسيد الصوديوم (NaOH) Sodium hydroxideمائي (1.0 ع، 200 ملليلتر)، وغسله بكلوروفورم (5 × 150 ملليلتر) وتحميضه بـ كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (HCl) (6.0 ع) ببطء عند 0 درجة مئوية إلى رقم هيدروجيني 2-3. تم تجميع المادة الصلبة البنية، 3، 9-دايوكسو -3، 5، 6، 7، 8، 9- هكسا هيدرو-2H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-4- كربو نيتريل (17.0 جم، الحصيلة: 74%)، بالترشيح وتجفيفها في وسط تفريغ.

ESI-MS (M+H) +: 203.1. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

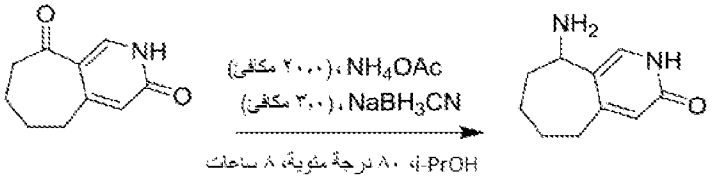
4. تخليق 5، 6، 7، 8-تترا هيدرو-2H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-3، 9-دايون



تم تقليب محلول من 3، 9-دايوكسو -3، 5، 6، 7، 8، 9- هكسا هيدرو-2H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-4- كربو نيتريل (17.0 جم، 0.084 مول) في 50 بالمئة حمض سلفوريك مركز (100 ملليلتر) عند 140 درجة مئوية لمدة 12 ساعة. تم معادلة خليط التفاعل بـ 50 بالمئة صوديوم هيدروكسيد ببطء عند 0 درجة مئوية إلى رقم هيدروجيني 7-8. تم إزالة الماء تحت ضغط منخفض. تم إذابة المادة المتبقية لتدفئة كلوروفورم وإزالة مادة صلبة غير قابلة للذوبان بالترشيح. تم تركيز ناتج الترشيح وتنقيته من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (MeOH/DCM = 1:20) لإعطاء 5، 6، 7، 8-تترا هيدرو-2H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-3، 9-دايون في صورة مادة صلبة ذات لون بني (9.5 جم، الحصيلة: 63%).

ESI-MS (M+H) +: 178.1.

5. تخليق 9- أمينو -2، 5، 6، 7، 8، 9- هكسا هيدرو-3H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-3-أون

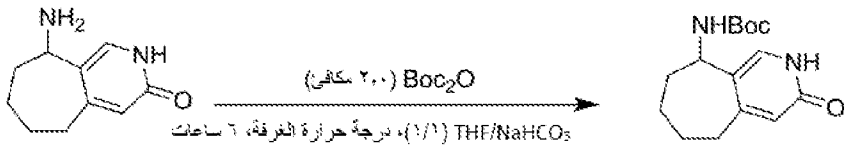


تم تسخين خليط من 5، 6، 7، 8-تترا هيدرو-2H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-3، 9-دايون (7.0 جم، 39.5 ملي مول)، NH4OAc (60.8 جم، 790.0 ملي مول)، وسيانوبوروهيدريد الصوديوم Sodium cyanoborohydride (NaBH3CN) (7.4 جم، 118.5 ملي مول) في

PrOH-i (150 ملليلتر) إلى 80 درجة مئوية لمدة 8 ساعات وتبريدها إلى درجة حرارة الغرفة. تم استخدام المحلول للخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 179.2.

6. تخليق تيرت-بيوتيل (3-أوكسو-3، 5، 6، 7، 8، 9- هكسا هيدرو-2H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات



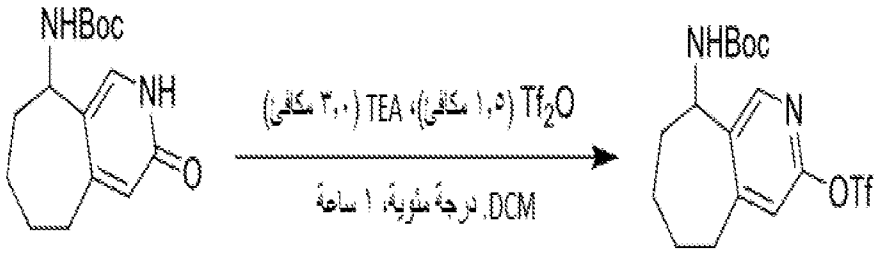
إلى المحلول السابق تم إضافة بيكربونات الصوديوم Sodium bicarbonate (NaHCO3) (مائي، 50 ملليلتر)، THF (50 ملليلتر) وثنائي ثلاثي بيوتيل ديكربونات Di-tert-butyl dicarbonate (Boc2O) (17.2 جم، 79.0 ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 6 ساعات.

بعد التركيز والتخفيف بماء (100 ملليلتر)، تم استخلاص الخليط بـ DCM (3 × 200 ملليلتر). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة ببراين (200 ملليلتر)، وتجفيفها (كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4))، وترشيحها وتركيزها.

تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (MeOH/DCM = 1:20) لإعطاء تيرت-بيوتيل (3-أوكسو-3، 5، 6، 7، 8، 9- هكسا هيدرو-2H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر (6.2 جم، الحصيلة: 56% للخطوتين).

ESI-MS (M+H) +: 279.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.25 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.30 (brs, 1H), 2.65-2.63 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.39-1.35 (m, 2H).

7. تخليق 9-((تيرت-بيوتوكسي كربونيل) أمينو)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-3-يل تراي فلورو ميثان سلفونات



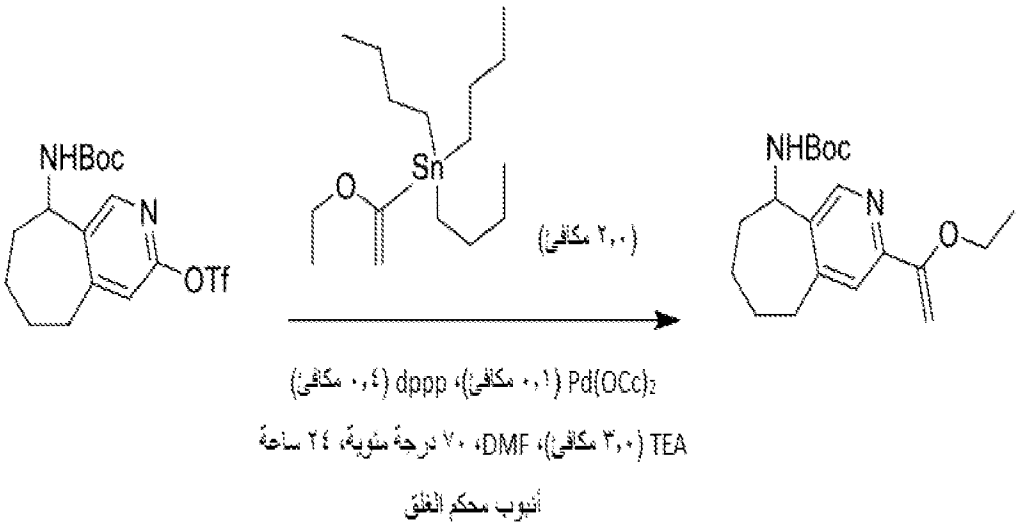
إلى محلول من تيرت-بيوتيل (3-أوكسو-3، 5، 6، 7، 8، 9- هكسا هيدرو-2H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات (6.2 جم، 22.3 مللي مول) وتراي إيثيل أمين triethylamine (6.8 جم، 66.9 مللي مول) في DCM (150 ملليلتر) عند 0 درجة مئوية تم إضافة Tf2O (9.4 جم، 33.5 مللي مول) قطرةً قطرة. تم تقليب الخليط لمدة 1 ساعة.

تم تخفيف المحلول بماء (150 ملليلتر)، واستخلاصه بـ DCM (2 × 200 ملليلتر). تم غسل الطبقات العضوية المجمعة ببراين، وتجفيفها فوق كبريتات الصوديوم Sodium (Na2SO4) sulfate، وترشيحها، وتركيزها.

تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (إيثر بترولي/EtOAc = 1:4) لإعطاء 9-((تيرت-بيوتوكسي كربونيل) أمينو)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-3-يل تراي فلورو ميثان سلفونات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (5.7 جم، Y: 63%).

ESI-MS (M+H) +: 411.1.

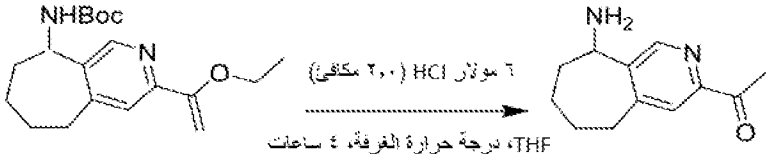
8. تخليق تيرت-بيوتيل (3-(1- إيثوكسي فينيل لتر)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات



تم تقليب خليط من 9-((تيرت-بيوتوكسي كربونيل) أمينو)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-3-يل تراي فلورو ميثان سلفونات (2.4 جم، 5.85 مللي مول)، تراي بيوتيل(1-إيثوكسي فينيل لتر) ستانان (4.3 جم، 11.7 مللي مول)، تراي إيثيل أمين triethylamine (1.8 جم، 17.6 مللي مول)، Pd(OAc)2 (131 مجم، 0.58 مللي مول) وdppp (903 مجم، 2.34 مللي مول) في 50 ملليلتر DMF عند 70 درجة مئوية لمدة ساعتين في جو من النيتروجين في أنبوب مغلق. تم تخفيف الخليط بـ إيثيل الأسيتات Ethyl acetate (EtOAc) (200 ملليلتر) وغسله بماء (3 × 100 ملليلتر). تم تجفيف الطور العضوي بـ كبريتات الصوديوم Sodium sulfate (Na2SO4) وتركيزه. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (إيثر بترولي/EtOAc = 1:4) لإعطاء تيرت-بيوتيل (3-(1- إيثوكسي فينيل لتر)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (1.0 جم، الحصيلة: 51%).

ESI-MS (M+H) +: 333.2.

9. تخليق 1-(9- أمينو -6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-3-يل) إيثان -1-أون

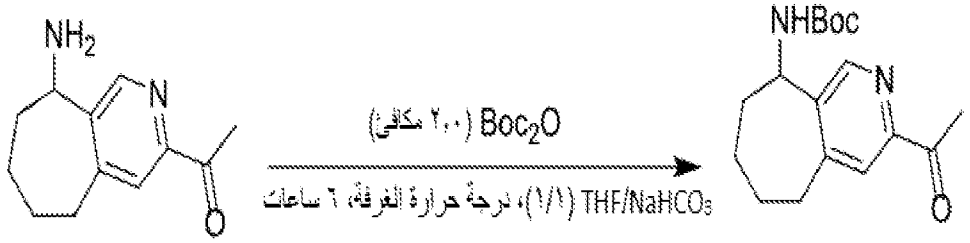


إلى محلول من تيرت-بيوتيل (3-(1- إيثوكسي فينيل لتر)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات (1.0 جم، 3.0 مللي مول) في THF (30 ملليلتر) تم إضافة كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (HCl) (1 ملليلتر، 6.0 مللي مول) قطرةً قطرة.

تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. تم استخدام المحلول للخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

ESI-MS (M+H) +: 205.1.

10. تخليق تيرت-بيوتيل (3- أسيتيل-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات

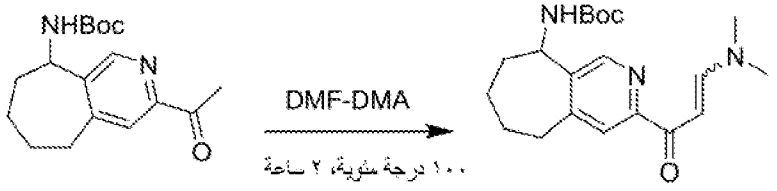


كان تخليق تيرت-بيوتيل (3- أسيتيل-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل (3-أوكسو-3، 5، 6، 7، 8، 9- هكسا هيدرو-2H-سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات (المثال 40، الخطوة 6).

تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (إيثر بترولي/EtOAc = 1:4) لإعطاء تيرت-بيوتيل (3- أسيتيل-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (550 مجم، الحصيلة: 60% للخطوتين).

ESI-MS (M+H) +: 305.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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).

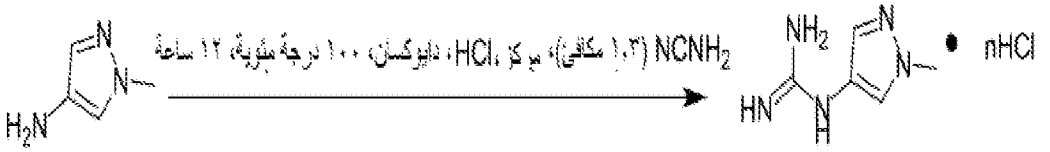
11. تخليق تيرت-بيوتيل (3-(3-(داي ميثيل أمينو)أكريلويل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات



تم تقليب محلول من تيرت-بيوتيل (3- أسيتيل-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات (550 مجم، 1.8 مللي مول) في DMA-DMF (10 ملليلتر) عند 100 درجة مئوية لمدة ساعتين. بعد التركيز، تم تنقية المنتج الخام من خلال HPLC في الطور العكسي (NH3.H2O %0.05/CH3CN في ماء) لإعطاء تيرت-بيوتيل (3-(3-(داي ميثيل أمينو)أكريلويل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات (380 مجم، الحصيلة: 61%).

ESI-MS (M+H)+: 360.2.

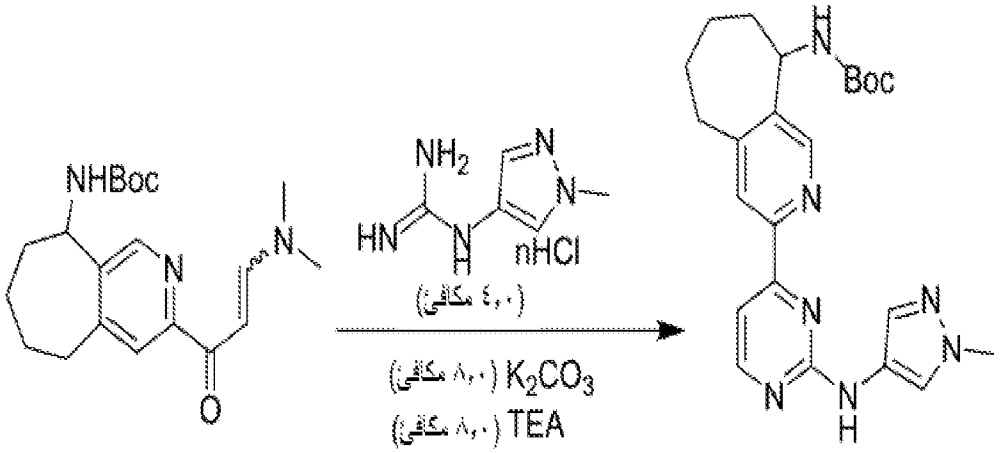
12. تخليق 1-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) جوانيدين هيدروكلوريد



إلى محلول من 1-ميثيل-1H-بيرازول-4- أمين (500 مجم، 5 مللي مول، 1.0 مكافئ) في دايوكسان (10 ملليلتر) تم إضافة سيان أميد (273 جم، 6.5 مللي مول، 1.3 مكافئ) وكلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (HCl) مركز (1 ملليلتر). تم تقليب التفاعل عند 100 درجة مئوية لمدة 12 ساعة. تم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم إعادة بلورة المادة المتبقية من المذيب المشترك لـ MeOH و Et2O. تم الحصول على 1-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) جوانيدين هيدروكلوريد (600 مجم، الحصيلة: 55%) في صورة مادة صلبة ذات لون بني.

ESI-MS (M+H)+: 140.1. 1H NMR (400 MHz, CD3OD)δ: 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.91 (s, 3H).

13. تخليق تيرت-بيوتيل (3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات



تم تقليب خليط من 1-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) جوانيدين هيدروكلوريد (588 مجم، 4.23 مللي مول)، كربونات البوتاسيوم POTASSIUM CARBONATE (K2CO3))(1.2 جم، 8.46 مللي مول)، وتراي إيثيل أمين triethylamine (855 مجم، 8.46 مللي مول) في إيثانول ethanol (EtOH) (10 ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة، ثم إضافة تيرت-بيوتيل (3-(3-(داي ميثيل أمينو)أكريلويل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات (380 مجم، 1.06 مللي مول) وتسخين الخليط إلى 90 درجة مئوية لمدة 12 ساعة. بعد التركيز، تم تنقية المنتج الخام من خلال HPLC في الطور العكسي (NH3.H2O %0.05/CH3CN في ماء) لإعطاء تيرت-بيوتيل (3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات (240 مجم، الحصيلة: 52%).

ESI-MS (M+H)+: 436.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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,

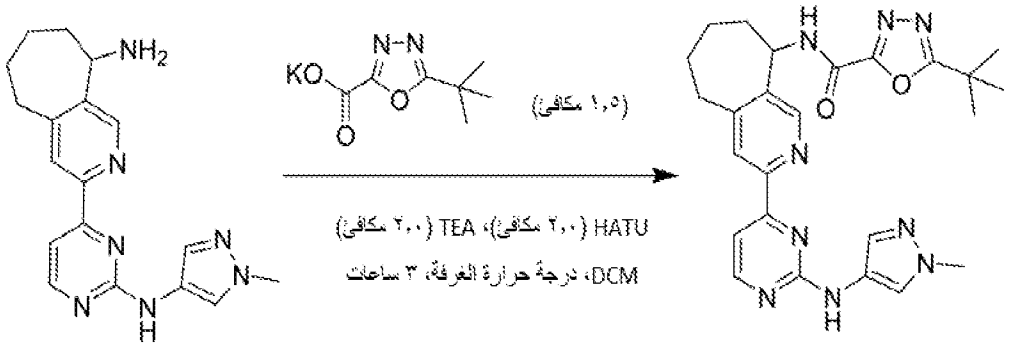
1H), 7.60 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.00 (br, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.01-1.82 (m, 5H), 1.51-1.46 (m, 10H).

14. تخليق 3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9- تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9- أمين

إلى محلول من تيرت-بيوتيل (3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات (240 مجم، 0.55 مللي مول) في DCM (5 ملليلتر) تم إضافة TFA (5 ملليلتر). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. بعد التركيز، تم جعل المادة المتبقية قاعديةً بـ بيكربونات الصوديوم Sodium bicarbonate (NaHCO3) (مائي) واستخلاصها بـ DCM (3 × 30 ملليلتر)، وتجفيفها وتركيزها للحصول على 3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9- أمين في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر (170 مجم، Y: 92%، تم استخدامها للخطوة التالية دون مزيدٍ من التنقية).

ESI-MS (M+H) +: 336.2.

15. تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptа[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide (I-IM_29)



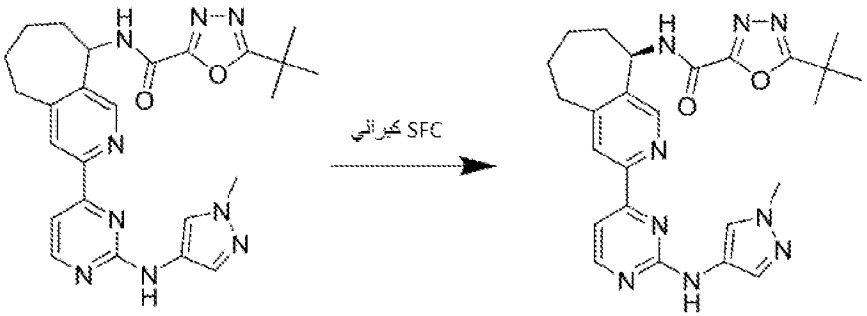
40

إلى محلول من 3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9- أمين (80 مجم، 0.24 مللي مول) وتراي إيثيل أمين triethylamine (49 مجم، 0.48 مللي مول) في DCM (5 ملليلتر) تم إضافة HATU (182 مجم، 0.48 مللي مول) وبوتاسيوم 5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكسيلات (75 مجم، 0.36 مللي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تم بعد ذلك إضافة ماء (30 ملليلتر) واستخلاص الخليط بـ DCM (2 × 50 ملليلتر). تم تجفيف المواد العضوية المجمعة وتركيزها. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (MeOH/DCM = 1:10) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (60 مجم، الحصيلة: 51%).

ESI-MS (M+H) +: 487.9. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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).

المثال 41: (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 3، 4-

(R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H- أوكساديازول-2-كربوكساميد
pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-
cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide (المركب 41)



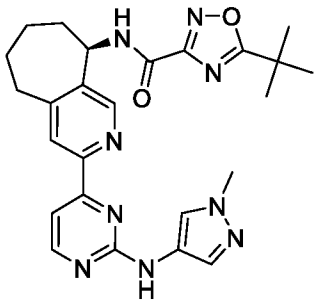
41

تم إخضاع 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide (216 مجم، 0.44 مللي مول) لفصل SFC كيرالي (CHIRALPAK AS-H 30 × 250 مم، 5 ميكرو متر؛ المذيب المشترك: 20% ميثانول + 0.1% DEA في CO2 (معدل التدفق: 100 جم/دقيقة)؛ ضغط النظام الارتجاعي: 120 بار) للحصول على (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide (93 مجم، الحصيلة: 43%) في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض.

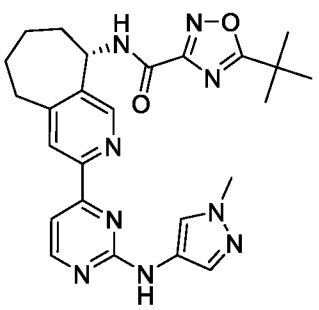
ESI-MS (M+H) +: 488.1. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: ppm 8.52 (s, 1 H), 8.49 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 5.46 (br d, J=9.5 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.07

(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).

المثال 42: (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (المركب a42) & (S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (المركب 42ب)

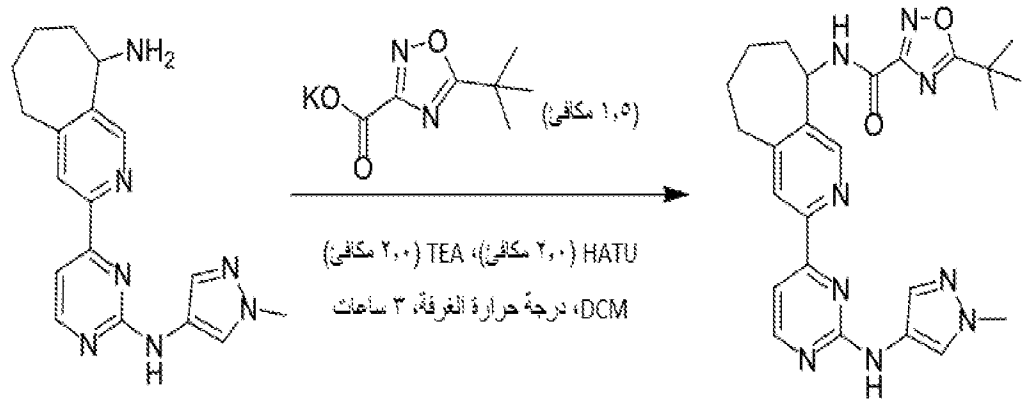


42أ



42ب

1. تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide

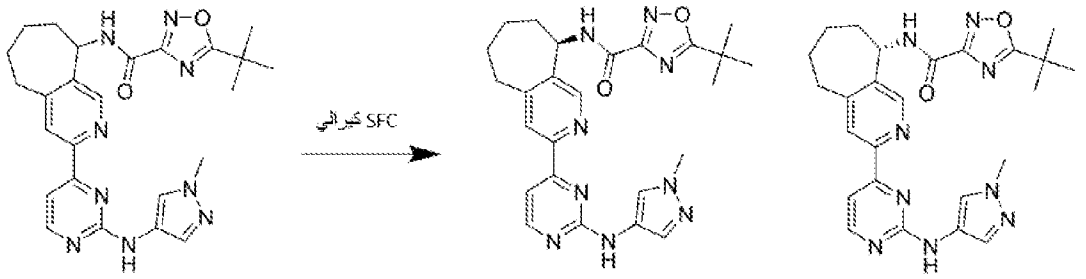


كان تخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide (المثال 40، الخطوة 15). تم تنقية ناتج الترشيح من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (MeOH/DCM = 1:10) لإعطاء 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (55 مجم، الحصيلة: 47%).

ESI-MS (M+H) +: 487.9. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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. تخليق (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (IM_31-I) و (S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (المركب 42)



42ب 42أ

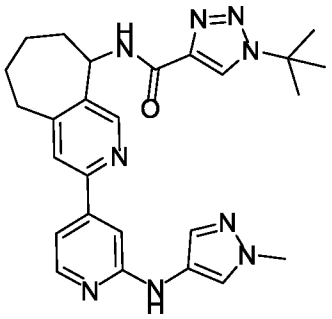
تم إخضاع 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (40 مجم، 0.08 مللي مول) لفصل SFC كيرالي (CHIRALPAK AS-H 30 × 250 مم، 5 ميكرو متر؛ المذيب المشترك: 30% ميثانول + 0.1% DEA في CO2 (معدل التدفق: 100 جم/دقيقة)؛ ضغط النظام الارتجاعي:

120 بار) للحصول على (R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (11 مجم، الحصيلة: 27%) & (S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (10 مجم، 26%) في صورة مواد صلبة ذات لونٍ أبيض.

(R): ESI-MS (M+H) +: 488.1. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.51 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (d, J=5.1 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).

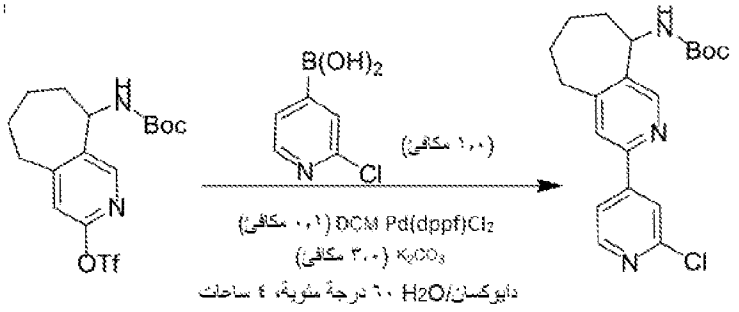
(S): ESI-MS (M+H) +: 488.1. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.50 - 8.51 (m, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.53 - 7.56 (m, 1 H), 5.47 (br d, J=9.5 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.02 - 3.13 (m, 2 H), 1.91 - 2.16 (m, 5 H), 1.50 - 1.52 (m, 10 H).

المثال 43. 1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide (المركب 43)



43

1. تخليق تيرت-بيوتيل (3-(2-كلوروبيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات

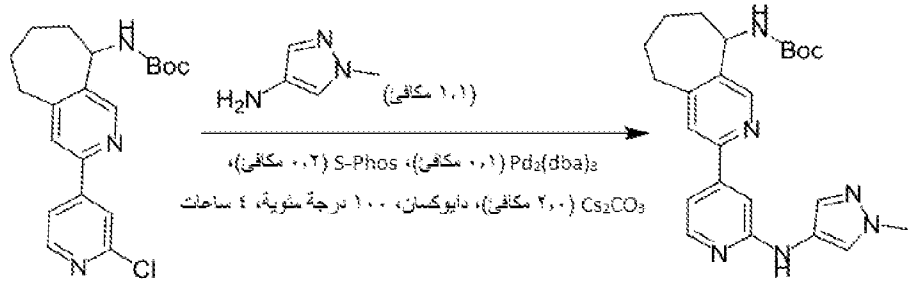


5

كان تخليق تيرت-بيوتيل (3-(2-كلوروبيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل 1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميدو)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-4، 5-داي هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-3(2H)- كربوكسيلات tert-butyl 1-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamido)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepine-3(2H)-carboxylate (المثال 1، الخطوة 12). تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (إيثر بترولي/EtOAc = 1:3) لإعطاء تيرت-بيوتيل (3-(2-كلوروبيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (170 مجم، الحصيلة: 42%).

ESI-MS (M+H) +: 374.2.

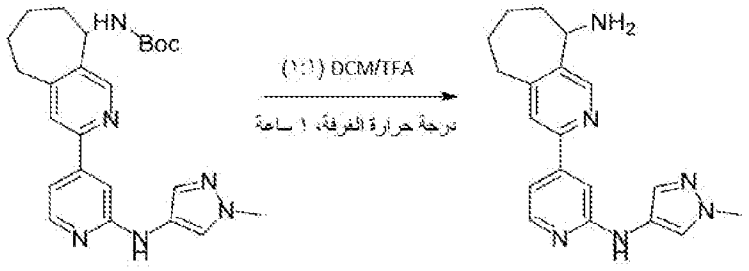
2. تخليق تيرت-بيوتيل (3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات



كان تخليق تيرت-بيوتيل (3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات مشابهًا لتخليق تيرت-بيوتيل (R)-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل) كربامات (المثال 35، الخطوة 2). تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب عمود هلام سيليكا (EtOAc/PE = 1:1) لإعطاء تيرت-بيوتيل (3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل) كربامات في صورة مادة صلبة ذات لون بني (140 مجم، Y: 71%).

ESI-MS (M+H)+: 435.2.

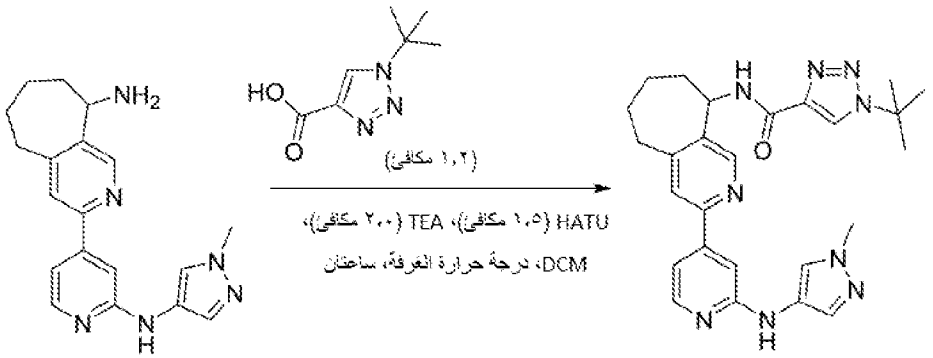
3. تخليق 3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9- أمين



كان تخليق 3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9- أمين مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد -2)-7)-N-(tert-butyl)-5-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (المثال 1، الخطوة 13). المنتج الخام 3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9- أمين تم الحصول عليه في صورة مادة صلبة ذات لونٍ أصفر (100 مجم، الحصيلة: 94%).

ESI-MS (M+H)+: 335.2.

4. تخليق 1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد



43

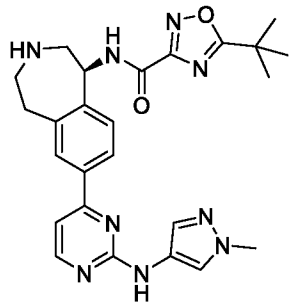
كان تخليق 1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide مشابهًا لتخليق 5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-

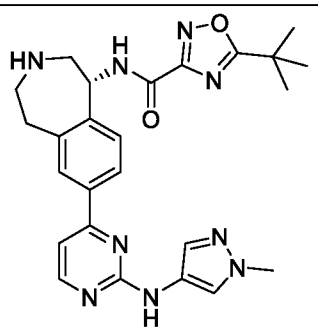
((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد -N-(tert-butyl)-5-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide في المثال 40، الخطوة 15. تم تنقية المنتج الخام من خلال استشراب هلام سيليكا (MeOH/DCM = 1:15) لإعطاء 1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- سيكلو هبتا[c]بيريدين-9-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد-1(methyl-1))-2)-3(-N-(tert-butyl)-1-(3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyridin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[c]pyridin-9-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide في صورة مادة صلبة ذات لون بني (46 مجم، الحصيلة: 32%).

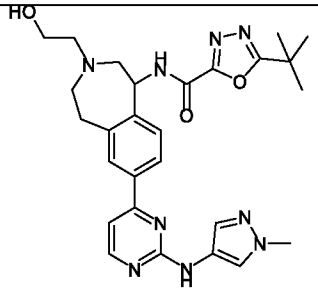
ESI-MS (M+H) +: 486.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.53-8.49 (m, 2H), 8.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 5.45-5.43 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 5H), 1.74 (s, 9H), 1.59-1.50 (m, 1H).

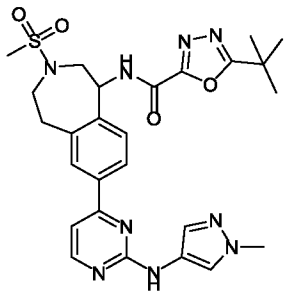
الأمثلة 44-154.

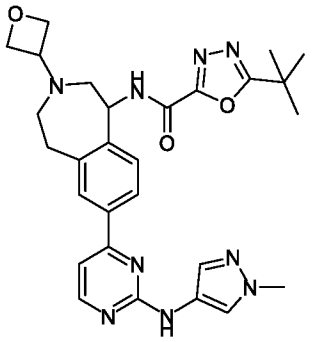
تم تخليق المركبات التالية وفقًا للإجراءات المشابهة لتلك الموصوفة في الأمثلة 1-43.

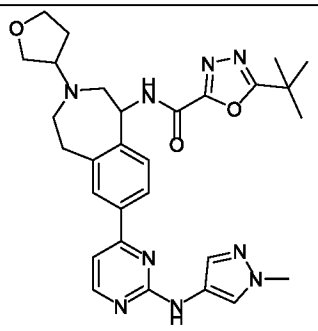
رقم المركب	الاسم الكيميائي	الصيغة البنائية	MS و1H-NMR
44	(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-		LCMS: Rt 0.89 دقيقة، m/z 488.00.

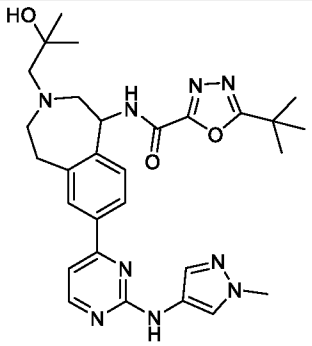
	بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide		1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ: 8.38 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.83 - 8.04 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (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-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد		LCMS: Rt = 0.89 دقيقة، m/z 488.00. 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ: 8.32 - 8.46 (m, 1H),

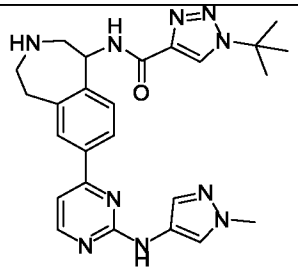
7.89 - 8.05 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.97 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.33 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 6.46 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.91 - 3.28 (m, 6H), 1.45 - .1.55 (m, 9H)		(R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide	
1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-هيدروكسي إيثيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyethyl)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-	46

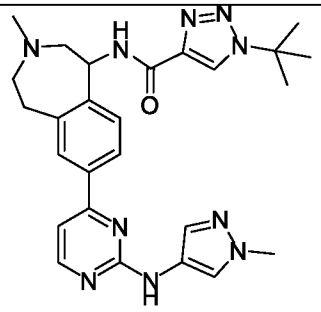
(m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 3H), 2.61-2.57 (m, 1H), 1.34 (s, 9H). ESI-MS (M+H)+: .532.3		yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	
1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, J = 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,		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(ميثيل سلفونيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(methylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-	47

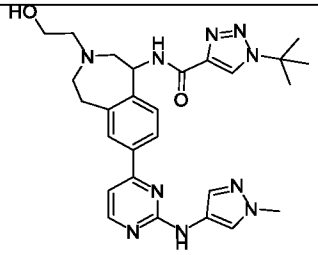
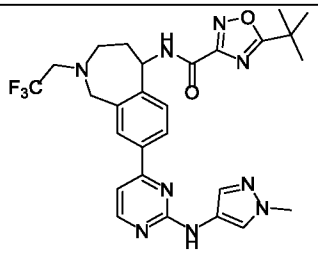
2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). ESI-MS .(M+H)+: 566.2		1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	
1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.16-5.15 (m, 1H), 4.62-4.58 (m, 3H), 4.55-4.51 (m, 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),		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide	48

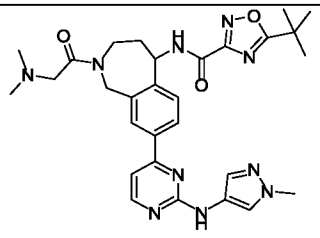
2.70-2.66 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 1.35 (s, 9H). ESI-MS .(M+H)+: 544.3			
1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.24-5.22 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.80-		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-	49

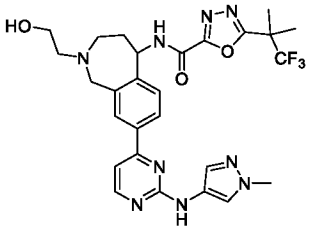
3.70 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.15-2.97 (m, 2H), 2.82-2.62 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.46 (s, 9H). ESI-MS .(M+H)+: 558.3		yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	
1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0, 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,		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-هيدروكسي -2-ميثيل بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-7-(2-((1-methyl-1H-	50

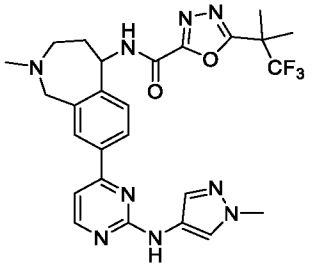
3H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.32-1.31 (m, 6H). ESI-MS (M+H)+: .560.3		pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	
1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.48 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 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 (m, 6H), 1.73 (s, 9H).		1-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-	51

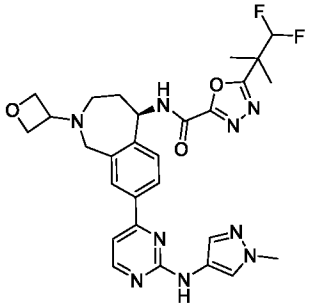
ESI-MS .(M+H)+: 487.2		yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide	
1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.33-5.31 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.92-2.59 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.72 (s, 9H). ESI-MS .(M+H)+: 501.3		1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-ميثيل-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(3-methyl-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide	52

53	1-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(2-هيدروكسي إيثيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(3-(2-hydroxyethyl)-7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide		1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-		ESI-MS (M+H)+: 570.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.31 (d, J =

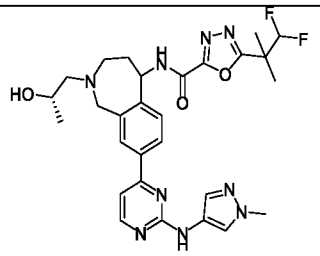
	2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide		4.8 Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (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-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-(داي ميثيل أمينو) أسيتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-		ESI-MS (M+H)+: 573.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.33-8.29 (m, 1H), 8.10

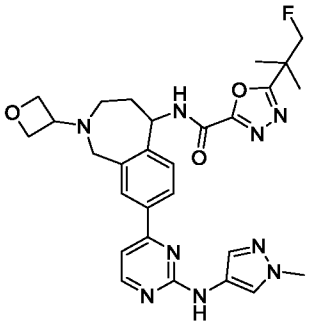
	بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-(dimethylamino)acetyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide		(s, 1H), 8.02-7.86 (m, 2H), 7.56-7.34 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 5.61-5.50 (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-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1، 1، 1- تراي فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-1،		ESI-MS (M+H)+: 586.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03-8.00 (m,

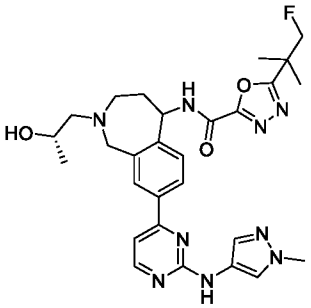
	3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide		2H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.59-5.57 (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-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1، 1، 1- تراي فلورو-2-ميثيل بروبان-2-يل)-		ESI-MS (M+H)+: 556.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.52 (br, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87

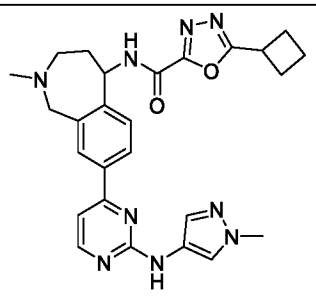
	1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-5-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide		(s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 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-داي فلورو-2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-		ESI-MS (M+H)+: 580.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0

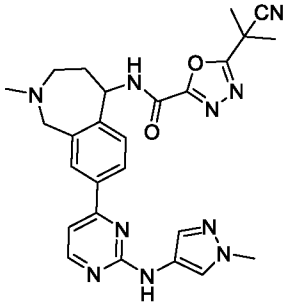
بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(1,1-difluoro-2-methylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide			Hz, 1H), 7.99-7.98 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 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)

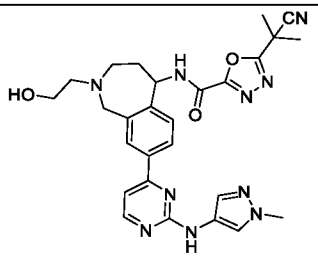
59	5-(1، 1-داي فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(1,1-difluoro-2-methylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide		ESI-MS (M+H)+: 582.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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 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

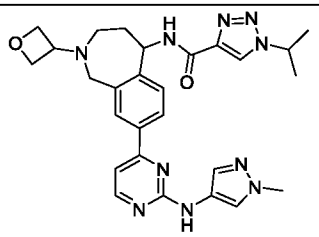
	5-(1- فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(1-fluoro-2-methylpropan-2-yl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide		60
(s, 6H), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, .3H)			
ESI-MS (M+H)+: 562.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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,			

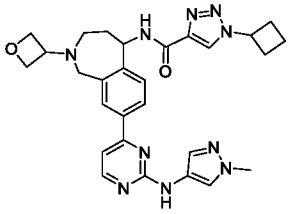
1H), 1.41 (d, J = 2.0 Hz, 6H), .1.19 (m, 2H)			
ESI-MS (M+H)+: 564.3. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8.31-8.29 (m, 1H), 7.89-7.88 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 4.53 (d, J = 47.2 Hz, 2H), 4.11-3.86 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.35-2.17 (m, 3H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.07-.1.03 (m, 3H)		5-(1- فلورو -2-ميثيل بروبان-2-يل)-N-(2-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(1-fluoro-2-methylpropan-2-yl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	61

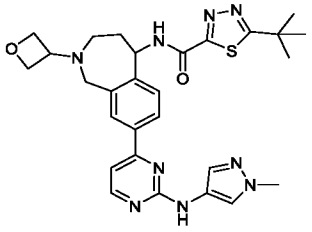
62	5- سيكلو بيوتيل-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-cyclobutyl-N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide		ESI-MS (M+H)+: 500.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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)

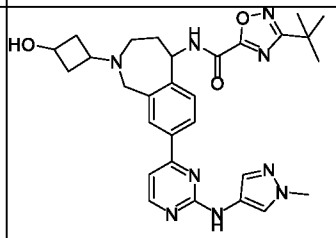
63	5-(2-سيانو بروبان-2-يل)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(2-cyanopropan-2-yl)-N-(2-methyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide		ESI-MS (M+H)+: 513.6. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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)

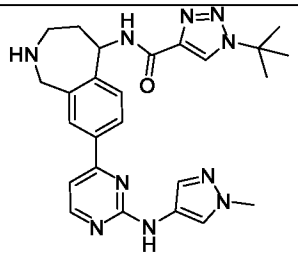
64	5-(2-سيانو بروبان-2-يل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(2-cyanopropan-2-yl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide		ESI-MS (M+H)+: 543.6. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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)

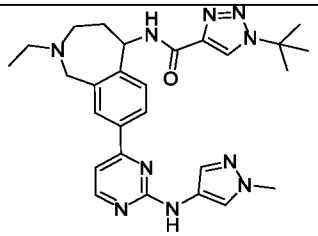
65	1-أيزو بروبيل -N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-isopropyl-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide		ESI-MS (M+H)+: 529.2. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 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

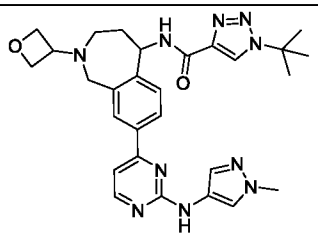
(m, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, .6H)			
ESI-MS (M+H)+: 540.7. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.49 (s, 1H), 9.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 5.25-5.16 (m, 1H), 4.59 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.54-4.47 (m,		1- سيكلو بيوتيل-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-cyclobutyl-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide	66

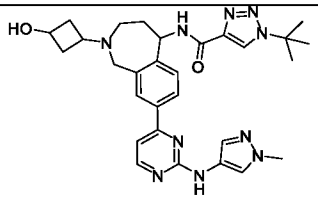
3H), 3.88-3.62 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 4H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.92-1.83 .(m, 3H)			
ESI-MS (M+H)+: 560.0. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, J		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-ثياديازول -2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-	67

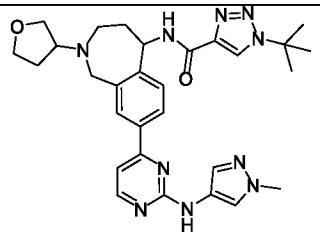
= 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 4.77-4.68 (m, 4H), 3.92-3.86 (m, 6H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), .1.51 (s, 9H)		2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide	
ESI-MS (M+H)+: 558.3. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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		3-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-5-كربوكساميد 3-(tert-butyl)-N-(2-(3-	68

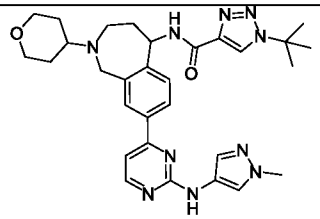
(d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.07-3.73 (m, 6H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.73-2.49 (m, 3H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.12-1.85 (m, 4H), 1.39 .(s, 9H)		hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamide	
ESI-MS (M+H)+: 487.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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		1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-	69

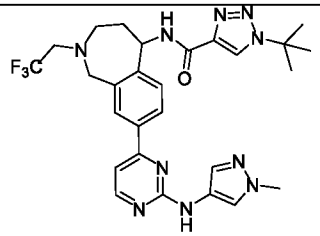
Hz, 1H), 5.63 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.16-4.14 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.71 (s, .9H)		tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide	
ESI-MS (M+H)+: 514.8. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84-7.24 (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		1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-إيثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(2-ethyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-	70

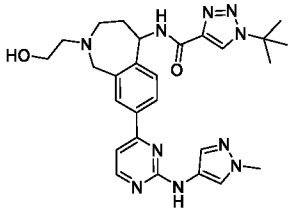
(s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.20 (t, J = 7.2 .Hz, 3H)		1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide	
ESI-MS (M+H)+: 542.7. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 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),		1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-	71

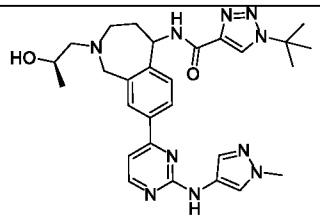
5.60-5.57 (m, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.71-4.69 (m, 3H), 3.99-3.82 (m, 6H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), .1.74 (s, 9H)		2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide	
ESI-MS (M+H)+: 556.7.1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.41 (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		1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-	72

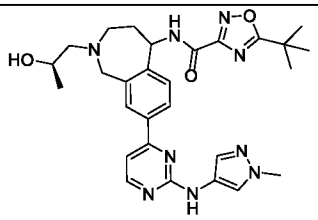
(s, 2H), 5.59 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.03-3.79 (m, 6H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 4H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.15-1.93 (m, 3H), .1.68 (s, 9H)		pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide	
ESI-MS (M+H)+: 556.7. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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		1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-	73

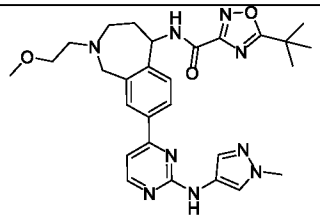
(m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.28-3.06 (m, 3H), 2.32-1.94 (m, 4H), 1.74 .(s, 9H)		yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide	
ESI-MS (M+H)+: 570.7. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 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-		1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-	74

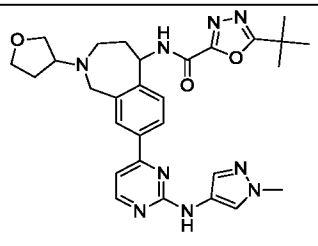
4.05 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 4H), 1.69 (s, .9H)		triazole-4-carboxamide	
ESI-MS (M+H)+: 568.7. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51		1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-	75

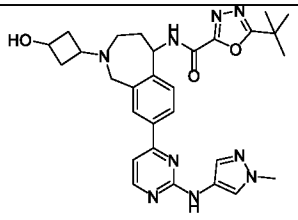
(s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.61 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33-4.12 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.71 (s, .9H)		yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide	
ESI-MS (M+H)+: 531.3. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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		1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد	76

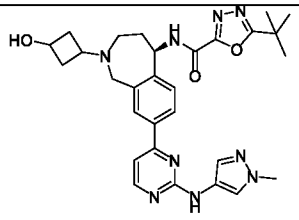
(m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.61 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80-3.79 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), .1.70 (s, 9H)		1-(tert-butyl)-N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide	
ESI-MS (M+H)+: 544.3. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.50 (s, 1H), 9.00 (d, J		1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((R))-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-	77

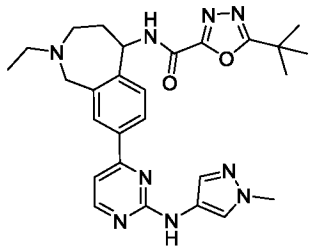
= 7.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 4.35-3.94 (m, 3H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.31-3.13 (m, 2H), 2.36-2.11 (m, 3H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.03 (t, J = 5.2 Hz, .3H)		بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide	
ESI-MS (M+H)+: 546.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.42 (d, J =		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3،	78

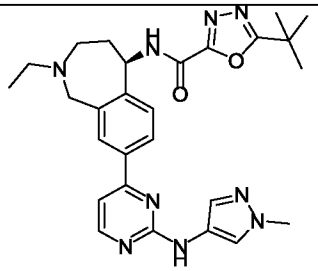
	4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide		5.2 Hz, 1H), 8.03-7.99 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, J = 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-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-ميثوكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1،		ESI-MS (M+H)+: 545.7. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.99 (s,

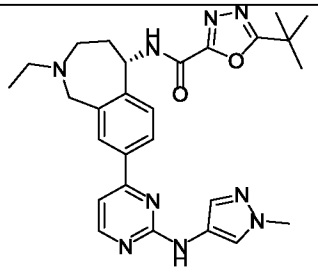
	2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-methoxyethyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide		1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.22-4.11 (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-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1،		ESI-MS (M+H)+: 558.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04-7.99 (m,

	3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-oxadiazole-2-carboxamide		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-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 558.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J

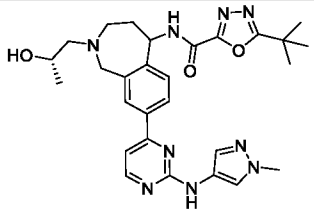
= 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 6H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.64-2.18 (m, 4H), 2.02-1.83 (m, 3H), 1.51 .(s, 9H)		5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	
2.9 Rt :LCMS دقيقة، m/z .558.00 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) 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		(R)-N-(تيرت-بيوتيل)-5-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-(3-hydroxycyclobutyl)-8-(2-((1-methyl-1H-	82

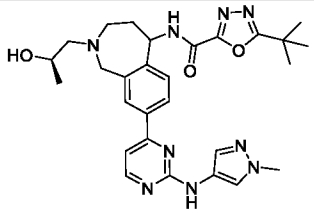
= 5.3 Hz, 1H), 5.54 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 4H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.04-2.78 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.37-2.10 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.98-.0.79 (m, 1H)		pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	
ESI-MS (M+H)+: 516.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.64 (s,		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-إيثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد	83

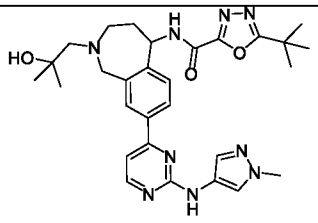
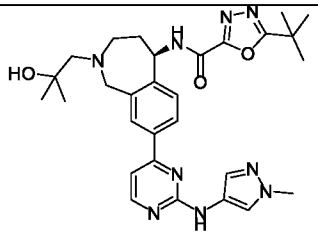
1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.30-3.07 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.28-2.00 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.19 (t, J = 7.2 .Hz, 3H)		5-(tert-butyl)-N-(2-ethyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	
2.7 Rt :LCMS دقيقة، m/z .516.10 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ: 8.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (s,		(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-إيثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(2-ethyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-	84

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)		4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	
3.9 Rt :LCMS دقيقة، m/z .516.10 1H NMR (400 MHz, METHANOL-		(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-إيثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-	85

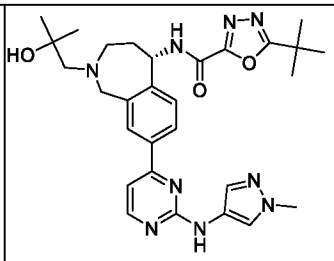
	1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(2-ethyl-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide		d4) δ: 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (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

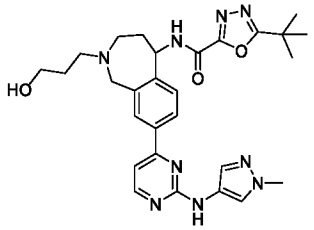
H), 1.18 (t, J = .7.2 Hz, 3H)			
ESI-MS (M+H)+: 546.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 3H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J =5.2, 1.6 Hz, 1H), 5.55-5.52 (m, 1H), 4.12-3.93 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.24-2.22 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.48		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((S))-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-((S)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	86

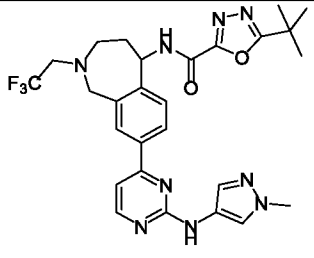
(s, 9H), 1.13-.1.09 (m, 3H)			
ESI-MS (M+H)+: 545.7. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.30-8.28 (m, 1H), 7.91-7.69 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.46 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.11-3.85 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.33-2.14 (m, 3H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.05-.1.00 (m, 3H)		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	87

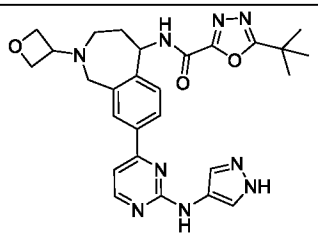
88	5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي -2-ميثيل بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 559.7. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.27-8.25 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.34-7.33 (m, 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)
89أ	5-تيرت-بيوتيل-1، 3، 4-أوكساديازول-2-حمض كربوكسيليك {(R)-2-(2-		LCMS: Rt 0.87 دقيقة، m/z .560.3

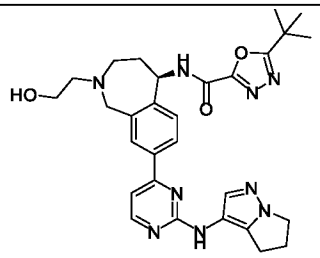
	هيدروكسي -2-ميثيل-بروبيل)-8-[2-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل أمينو)-بيريميدين -4-يل]-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-2-بنزازيبين-5-يل}-أميد		1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ: 8.42 (br. s., 1H), 7.90 - 8.13 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 5.58 (d, J = 9.79 Hz, 1H), 4.07 - 4.34 (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)

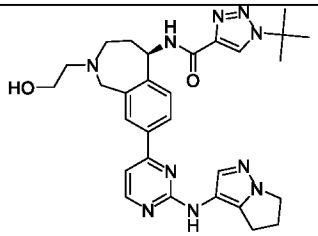
89ب	(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي -2-ميثيل بروبيل)-8-((2-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		LCMS: Rt 0.87 دقيقة، m/z 560.3. 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ: 8.43 (br. s., 1H), 8.02 (s, 3H), 7.64 (s, 1H), 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).

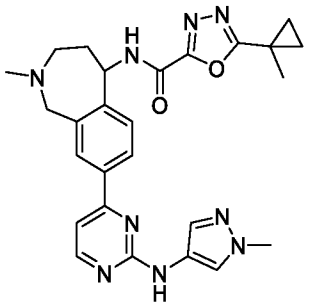
90	5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي بروبيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 545.7. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 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-

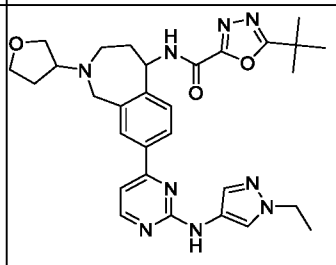
1.68 (m, 2H), .1.38 (s, 9H)			
ESI-MS (M+H)+: 570.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.56-5.52 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.28-3.04 (m, 4H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.40 (s, .9H)		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	91

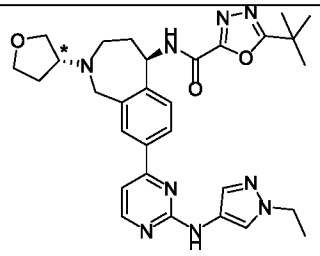
92	N-(8-(2-((1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 530.3. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 9.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 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

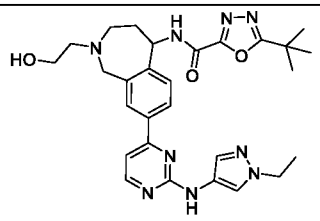
			(m, 1H), 1.88-1.85 (m, 1H), .1.42 (s, 9H)
93	(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 557.7. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.36 (d, 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-

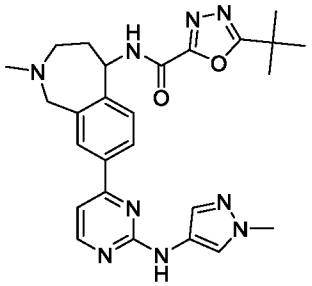
2.28 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.50 (s, .9H)			
ESI-MS (M+H)+: 556.7. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.45 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.13-3.99 (m, 4H), 3.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.62-2.52 (m,		(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد	94

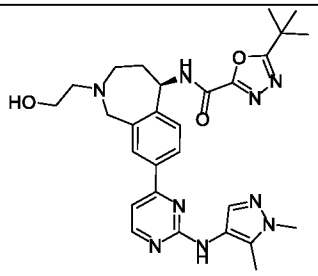
95	N-(2-ميثيل-8-((2-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 530.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 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, 4H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), .1.65 (s, 9H)

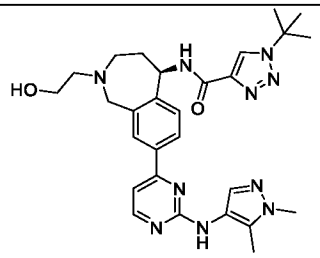
96	5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 572.3.1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 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), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.13-1.10 (m, .2H)

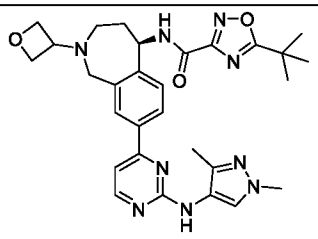
			1.51-1.47 (m, .12H)
97	5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R*)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		0.90 Rt :LCMS دقيقة، m/z .572.10 1H NMR (300 MHz, METHANOL-d4) δ: 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 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

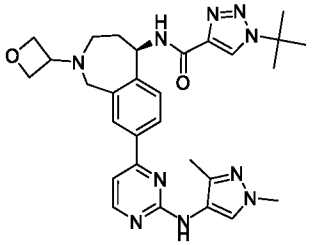
	5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 545.7. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04-8.02 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (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,
			(m, 2H), 2.11-1.90 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, .12H)

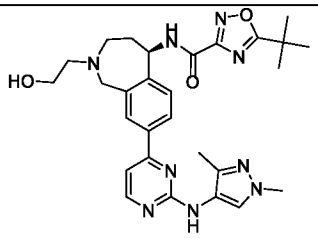
1H), 1.40-1.47 .(m, 12H)			
ESI-MS (M+H)+: 502.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07-8.05 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 1H),		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد	99

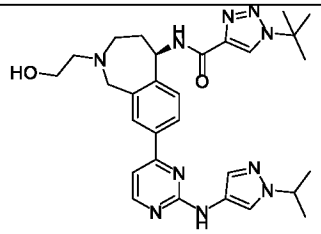
100	-N-(تيرت-بيوتيل)-5-(R)-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 545.7. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (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), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.52 (s, .9H)

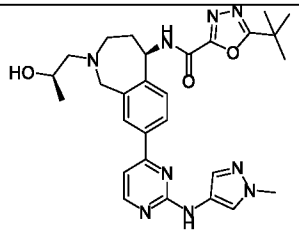
			2.01-1.96 (m, 1H), 1.51 (s, .9H)
101	-N-(تيرت-بيوتيل)-(R)-1-(8-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 544.7. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.47 (br, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 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,

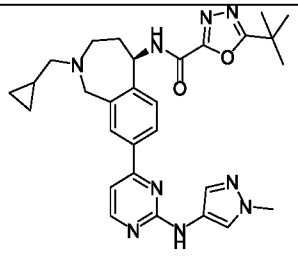
			1H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.70 (s, .9H)
102	(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 558.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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

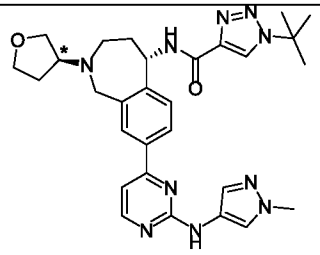
(m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), .1.15 (s, 9H)			
ESI-MS (M+H)+: 557.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.76 (t, J		(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد	103

= 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)			
ESI-MS (M+H)+: 546.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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),		-N-(تيرت-بيوتيل)-5-(R)-(8-(2-(1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد	104

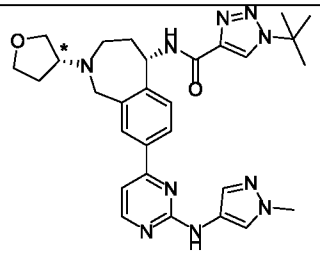
5.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.99-1.96 (m, 1H), .1.52 (s, 9H)			
ESI-MS (M+H)+: 559.3. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.51 (br, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83-7.82 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz,		(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-أيزو بروبيل -1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد	105

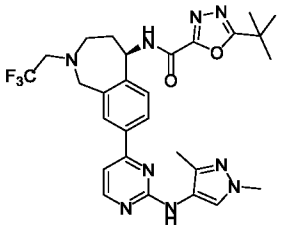
1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.68 (s, 9H), 1.55 (d, J .= 6.4 Hz, 6H)			
ESI-MS (M+H)+: 546.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m,		5-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-2-((R)-2-(2-هيدروكسي بروبيل)-8-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-	106

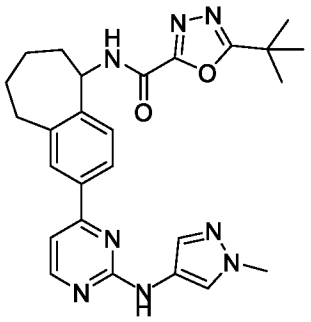
5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-((R)-2-((R)-2-hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide			3H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.57-5.55 (m, 1H), 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)-N-(تيرت-بيوتيل)-5-(2-(سيكلو بروبيل ميثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1،		ESI-MS (M+H)+: 542.1. 1H NMR (300MHz, METHANOL-d4) δ: 8.45 (d, J = 5.3 Hz,

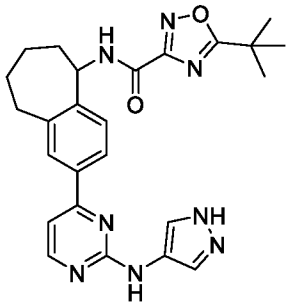
	3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		1H), 8.28-8.23 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.83-4.72 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.67 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.46 (br s, 2H), 1.50 (s, 10H), 1.32-1.17 (m, 1H), 0.85 (br s, 2H), 0.52 (br s, .2H)
108	1-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S*)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-		0.82 Rt :LCMS دقيقة، m/z .557.00 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ: 8.51 (s,

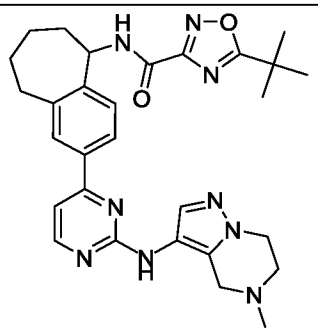
	5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد		1H), 8.41 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.11-8.00 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.66-5.54 (m, 1H), 4.58 (br s, 1H), 4.28-4.108 (m, 2H), 4.03 (td, J = 8.7 Hz, 3.8 Hz, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86-3.70 (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,

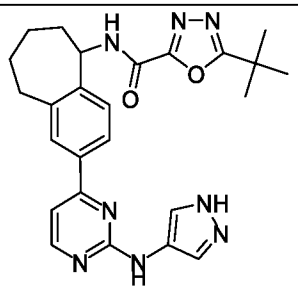
			2H), 1.73 (m, .9H)
109	1-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R*)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد		LCMS: Rt 0.82 دقيقة، m/z 557.10. 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ: 8.51 (s, 1H), 8.46-8.37 (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

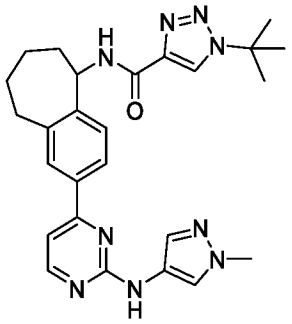
(m, 2H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.36-2.16 (m, 2H), 2.14-1.95 (m, 2H), .1.73 (s, 9H)			
ESI-MS (M+H)+: 584.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.84 (s, 3H),		(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1، 3-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد	110

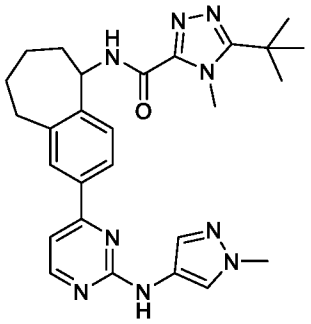
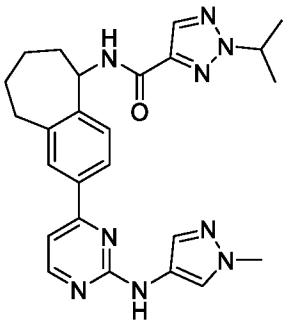
3.46-3.41 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.51 (s, .9H)			
1.23 Rt :LCMS دقيقة؛ (M+H)+ 487.0; 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ: 9.70 (br. s., 1H), 8.34 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.44 (t, J = 8.28 Hz, 1H),		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N-(2-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	111

3.93 (s, 3H), 2.87 - 3.22 (m, 2H), 1.77 - 2.28 (m, 4H), .1.51 (s, 11H)			
ESI-MS (M+H)+: 473.1. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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 (m, 5H), 1.53 (s, 9H), 1.49-1.46 (m, .1H)		N-(2-(2-((1H- بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد	112

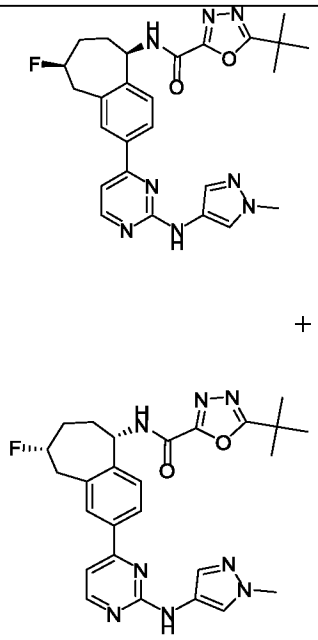
113	5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((5-ميثيل-4، 5، 6، 7-تترا هيدروبيرازولo[1، 5-a] بيرازين -3-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 542.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 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)

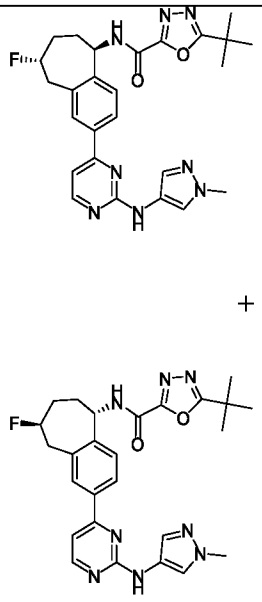
114	N-(2-(2-((1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد N-(2-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl)-5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide		ESI-MS (M+H)+: 472.7. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 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)

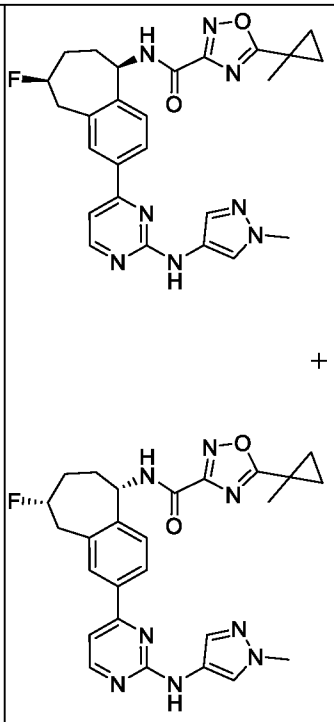
115	1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 486.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, J = 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)

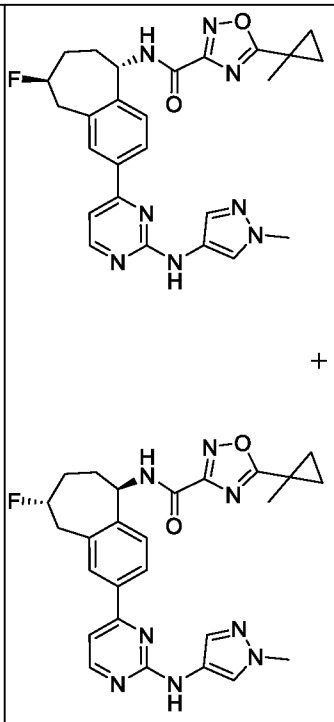
116	5-(تيرت-بيوتيل)-4-ميثيل-N-(2-((2-(1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-4H-1، 2، 4-تريازول-3-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 500.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (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-أيزو بروبيل -N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-		ESI-MS (M+H)+: 472.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.41 (d, J = 5.2

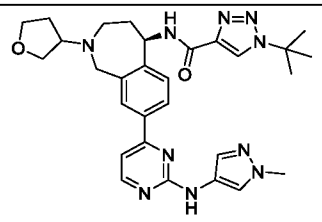
	بنزو[7]أنولين-5-يل)-2H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد		Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.45-5.41 (m, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.03-1.86 (m, 5H), 1.67-1.66 (m, 1H), 1.63 (d, J .= 6.8 Hz, 6H)

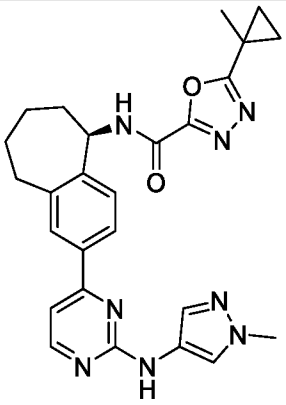
118أ**	خليط راسيمي من 5-(تيرت-بيوتيل)-N-((5R، 8S)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد و5-(تيرت-بيوتيل)-N-((5S، 8R)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 505.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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)

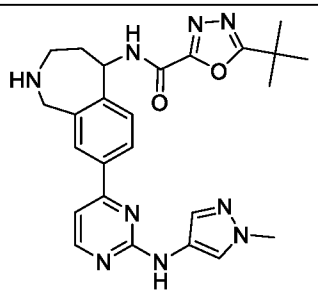
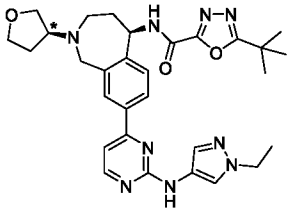
118ب* *	خليط راسيمي من 5-(تيرت-بيوتيل)-N-((5R، 8R)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد و5-(تيرت-بيوتيل)-N-((5S، 8S)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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)

**119	خليط راسيمي من N-((5R، 8S)-8- فلورو -2-(2- ((1-ميثيل-1H-بيرازول- 4-يل) أمينو) بيريميدين - 4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين- 5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4- أوكساديازول-3-كربوكساميد و N-((5S، 8R)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H- بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H- بنزو[7]أنولين-5-يل)-5- (1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3- كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 503.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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)

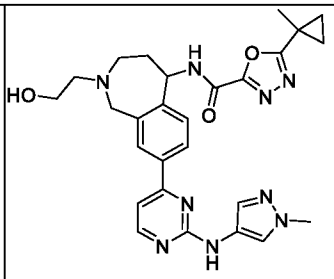
**120	خليط راسيمي من N-((5S، 8S)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد و N-((5R، 8R)-8- فلورو -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 503.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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)

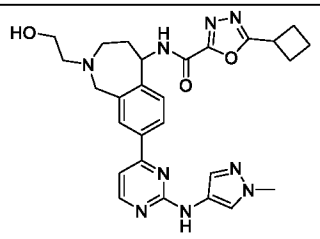
121	1-(تيرت-بيوتيل)-N-((5R)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد 1-(tert-butyl)-N-((5R)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide		ESI-MS (M+H)+: 557.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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,

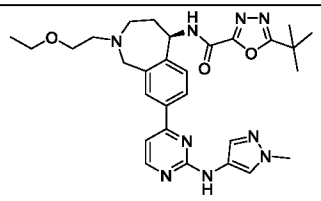
2H), 1.74 (s, .9H)			
ESI-MS (M+H)+: 485.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.10-1.86 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.47-1.43 (m, 3H), 1.13-1.10 (m, .2H)		(R)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد	122

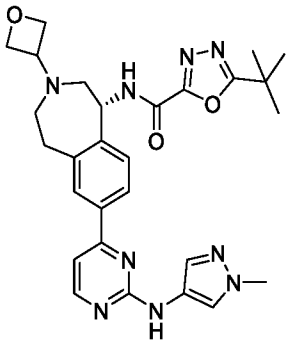
123	5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 488.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, 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-(تيرت-بيوتيل)-N-((R)-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((S*)-تترا هيدرو فيوران-		LCMS: Rt 0.90 دقيقة، m/z .572.10 1H NMR (300 MHz,

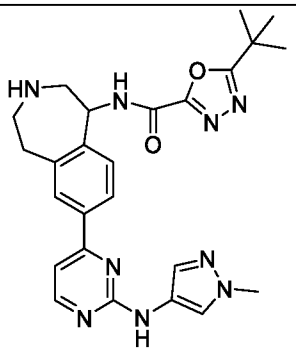
	3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		METHANOL-d4) δ: 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07-7.98 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.56 (br d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.23-4.09 (m, 4H),4.00-3.92 (m, 2H), 3.78-3.69 (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)

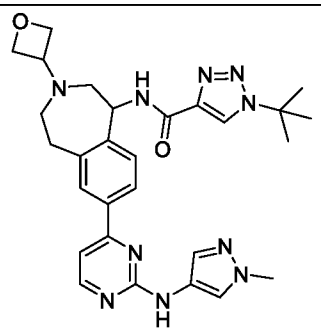
125	N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-5-(1-ميثيل سيكلو بروبيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 530.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (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),

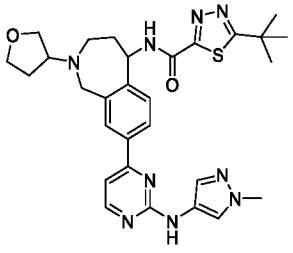
			1.13-1.10 (m, .2H)
126	5- سيكلو بيوتيل-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 529.7. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.80 (br, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 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),

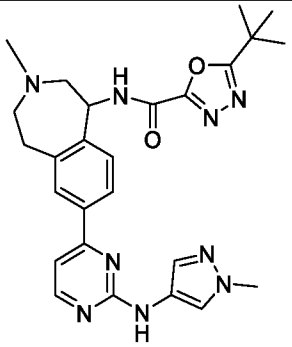
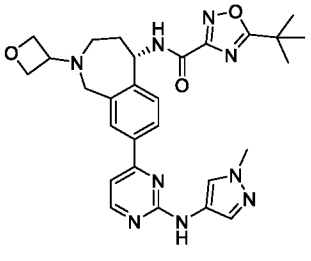
2.96-2.91 (m, 1H), 2.81 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.52-2.32 (m, 5H), 2.17-2.02 (m, 3H), 1.60 .(s, 9H)			
ESI-MS (M+H)+: 560.1. 1H NMR (300MHz, METHANOL-d4) δ: 8.39 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.54 (br d, J=9.1 Hz, 1H), 4.15 (d, J=4.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (t, J=5.7		(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2- إيثوكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد	127

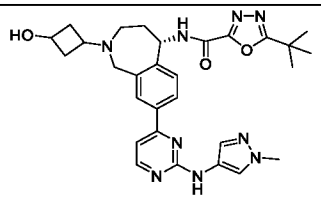
Hz, 2H), 3.50 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.50 - 1.47 (m, 9H), 1.16 (t, J=7.0 .Hz, 3H)			
0.87 Rt :LCMS دقيقة، m/z .544.2 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ: 8.39 (br. s., 1H), 7.81 - 8.04 (m, 3H), 7.64 (br. s., 1H), 7.50 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H),		(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (R)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-	128

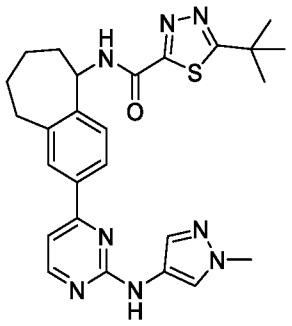
5.25 (d, J = 6.53 Hz, 1H), 4.53 - 4.78 (m, 4H), 3.90 (br. s., 3H), 3.67 - 3.83 (m, 1H), 2.20 - 3.28 (m, 6H), 1.37 - .1.66 (m, 9H)		yl)-3-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	
ESI-MS (M+H)+: 488.00. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 10.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 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		-7)-N-(5-(تيرت-بيوتيل) (2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد	129

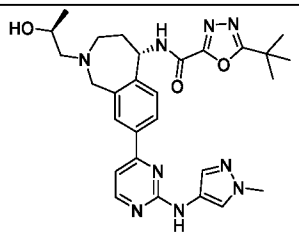
(d, J=5.3 Hz, 1H), 5.62 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.44 - 3.21 (m, 3H), 3.13 (br d, J=9.0 Hz, 1H), .1.43 (s, 9H)			
ESI-MS (M+H)+: 543.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.29-5.27 (m, 1H), 4.81-4.65 (m, 4H),		1-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد	130

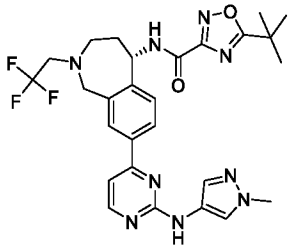
3.90 (s, 3H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.10-2.87 (m, 4H), 2.57-2.37 (m, 2H), .1.72 (s, 9H)			
ESI-MS (M+H)+: 574.0. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (brs, 1H), 7.89-7.81 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.62-5.56 (m, 1H), 4.09-3.92 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.48-3.40		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-ثياديازول -2-كربوكساميد	131

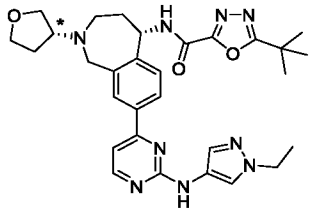
(m, 1H), 3.23-3.08 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.51 (s, .9H)			
ESI-MS .(M+H)+: 502.1		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-ميثيل-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد	132
ESI-MS (M+H)+: 544.0. 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ: 8.40 (d, J = 5.02 Hz, 1H), 7.87 -		(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1،	133

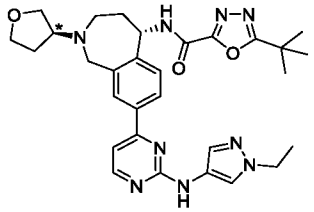
	2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide		8.09 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.55 - 4.77 (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-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(3-هيدروكسي سيكلو بيوتيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		4.5 Rt :LCMS دقيقة، m/z .558.00 1H NMR (400MHz, METHANOL-d4) 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)			
ESI-MS (M+H)+: 503.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.40 (d, J = 5.2		5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-	135

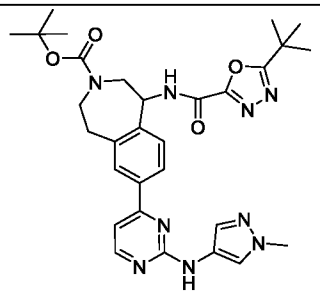
	بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-ثياديازول -2- كربوكساميد		Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 6H), 1.53 (s, .9H)
136	5-(تيرت-بيوتيل)-N- ((S)-2-((S)-2- هيدروكسي بروبيل)-8-(2- ((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4- أوكساديازول-2-كربوكساميد 5-(tert-butyl)-N- ((S)-2-((S)-2-		0.85 Rt :LCMS دقيقة، m/z .546.3 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ: 8.41 (br. s., 1H), 7.91 - 8.12 (m, 3H), 7.64 (br. s., 1H), 7.46 (d, J

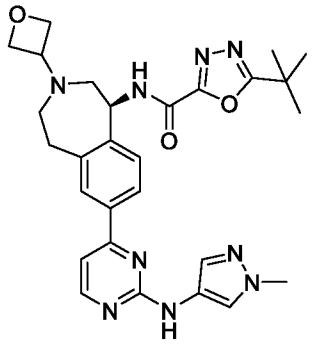
= 7.53 Hz, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 5.57 (d, J = 9.79 Hz, 1H), 4.08 - 4.36 (m, 2H), 4.00 (br. s., 1H), 3.83 - 3.92 (m, 3H), 3.47 - 3.75 (m, 4H), 3.28 (br. s., 2H), 2.37 - 2.62 (m, 2H), 2.26 (br. s., 1H), 1.84 - 2.07 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.95 - 1.24 (m, .4H)		hydroxypropyl)-8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide	
1.36 Rt :LCMS دقيقة، m/z .570.3 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ: 8.40 (br.		(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2، 2، 2- تراي فلورو إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-	137

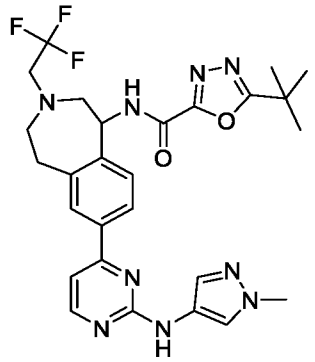
	1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide		s., 1H), 7.98 (d, J = 5.27 Hz, 3H), 7.62 (br. s., 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.18 (br. s., 1H), 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-(تيرت-بيوتيل)-N-((S))-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-((R*))-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا		0.90 Rt :LCMS دقيقة، m/z .572.0 1H NMR (300MHz, METHANOL-

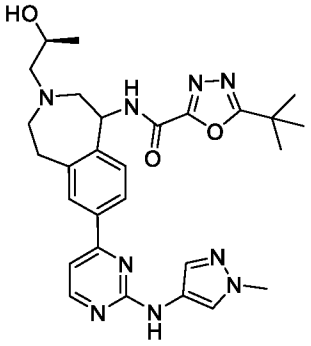
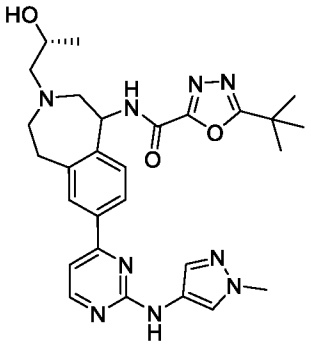
	هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		d4) δ: 8.41 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.56 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 4H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.27 - 3.07 (m, 2H), 2.36 - 2.14 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 12H).
*139	5-(تيرت-بيوتيل)-N-((S)-8-(2-((1-إيثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-		LCMS: Rt 0.90 دقيقة، m/z 572.0.

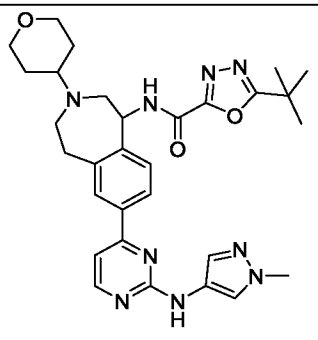
	((S*)-تترا هيدرو فيوران-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		1H NMR (300MHz, METHANOL-d4) δ: 8.41 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.04 – 8.01 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.57 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 4H), 4.04 – 3.93 (m, 2H), 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)

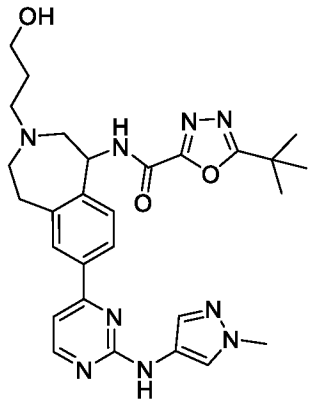
140	تيرت-بيوتيل 1-(5-(تيرت-بيوتيل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميدو)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-1، 2، 4، 5-تترا هيدرو-3H-بنزو[d]أزيبين-3-كربوكسيلات		ESI-MS (M+H)+: 588.10. 1H NMR (400MHz, CHLOROFORM -d) δ: 8.44 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 3H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 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)

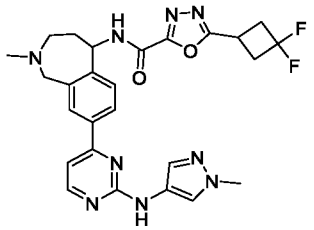
141	(S)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد (S)-5-(tert-butyl)-N-(7-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(oxetan-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide		LCMS: Rt 0.87 دقيقة، m/z 544.3. 1H NMR (400 MHz, METHANOL-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).

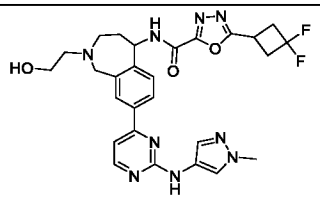
142	5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)-2-(2، 3-بيريميدين -4-يل)-2، 2- تراي فلورو إيثيل)-1، 2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكسادياز ول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 570.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85-7.79 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (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)

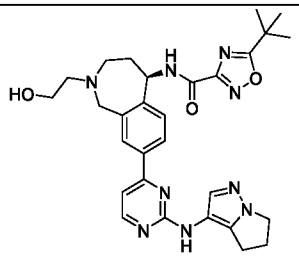
143	5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-((S)-2-هيدروكسي بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 546.3. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.95-8.79 (m, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 3H), 7.56-7.54 (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, 9H), 1.23-1.21 .(m, 3H)
144	5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-((R)-2-هيدروكسي بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3،		ESI-MS (M+H)+: 546.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.40 (d, J =

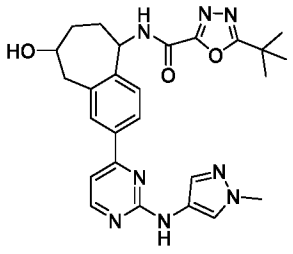
	4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		4.8 Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 5.26-5.24 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.26-.1.23 (m, 3H)
145	5-(تيرت-بيوتيل)-N-(7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-3-(تترا هيدرو-2H-بيران-4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[d]أزيبين-1-يل)-		ESI-MS (M+H)+: 572.3. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 9.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz,

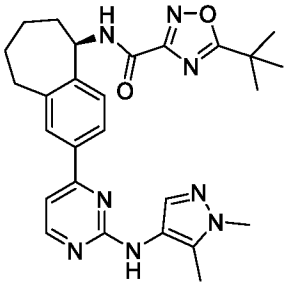
	1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.41-3.25 (m, 5H), 2.92-2.67 (m, 4H), 1.76-1.63 (m, 4H), .1.42 (s, 9H)
146	5-(تيرت-بيوتيل)-N-(3-(3-هيدروكسي بروبيل)-7-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-		ESI-MS (M+H)+: 545.7.1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 9.02 (d, J = 6.8 Hz,

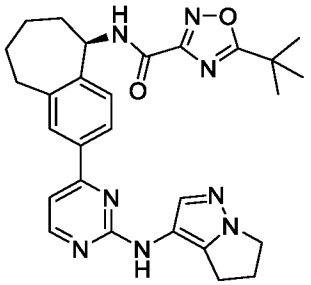
	بنزو[d]أزيبين-1-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.89-7.76 (m, 3H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 5H), 3.32-3.15 (m, 3H), 2.90-2.67 (m, 5H), 2.45-2.42 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.43 (s, .9H)
147	5-(3، 3-داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N-(2-ميثيل-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 536.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.43-8.42 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.46

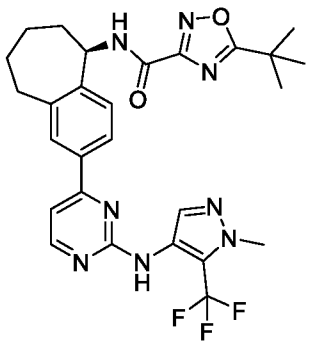
			(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.60-5.56 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 5H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 5H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, .1H)
148	5-(3، 3-داي فلورو سيكلو بيوتيل)-N-(2-(2-هيدروكسي إيثيل)-8-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 566.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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),

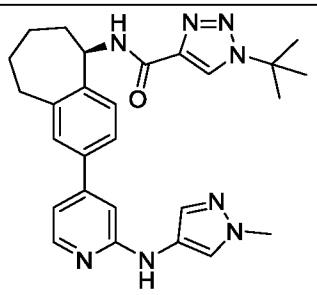
			7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 5.61-5.57 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81-3.60 (m, 3H), 3.38-3.04 (m, 6H), 2.95-2.78 (m, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, .1H)
149	-N-(تيرت-بيوتيل)-5-(R)-(8-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(2-هيدروكسي إيثيل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-1H-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 558.2. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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)			
ESI-MS (M+H)+: 503.2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-هيدروكسي -2-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 3، 4-أوكساديازول-2-كربوكساميد	150

151	-N-(تيرت-بيوتيل)-5-(R)-(2-((1، 5-داي ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 501.3. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) 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 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)

			(s, 3H), 2.09-1.86 (m, 5H), 1.54 (s, 9H), 1.49-1.43 (m, .1H)
152	(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((5، 6-داي هيدرو-4H-بيرولو[1، 2-b]بيرازول-3-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد		ESI-MS (M+H)+: 513.3. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 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)			
ESI-MS (M+H)+: 555.3. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 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),		(R)-5-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-(2-((1-ميثيل-5-(تراي فلورو ميثيل)-1H-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1، 2، 4-أوكساديازول-3-كربوكساميد	153

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)			
ESI-MS (M+H)+: 485.3. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 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		(R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(2-((1-ميثيل-1H-بيرازول-4-يل) أمينو)بيريدين-4-يل)-6، 7، 8، 9-تترا هيدرو-5H-بنزو[7]أنولين-5-يل)-1H-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد	154

			(m, 2H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.71 (s, 9H), 1.63-1.55 (m, 1H).

* يشير إلى تعيين الكيمياء الفراغية عند المركز الكيرالي عشوائيًا.

** يشير إلى تعيين الكيمياء الفراغية النسبية عند المركزين الكيراليين للخليط الراسيمي عشوائيًا، أي، الهيئتين تزانس أو سيس عند مركز كيرالي بالنسبة للمركز الكيرالي الآخر.

المثال 155. تجربة معملية تيروسين كيناز لبروتون BRUTON'S TYROSINE (BTK) KINASE كيناز: تجربة BTK-POLYGAT-LS

يتمثل الغرض من تجربة BTK المعملية في تحديد فاعلية المركب ضد BTK بقياس IC50. يتم قياس تثبيط المركب بعد مراقبة مقدار فسفرة ببتيد polyGAT مرقم بالفلورسين (Invitrogen PV3611) في وجود إنزيم BTK نشط (Upstate 14-552)، ATP، ومثبط. تم إجراء تفاعل كيناز BTK في طبق أسود به 96 عينًا (costar 3694). فيما يتعلق بالتجربة النمطية، يتم إضافة جزء متساوٍ قدره 24 بيكو لتر من خليط ATP/ ببتيد رئيسي (التركيز النهائي؛ 10 ATP ميكرو مولار، polyGAT 100 نانو مولار) في محلول كيناز منظم (10 مللي مولار تريس-كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride (HCl) برقم هيدروجيني 7.5، 10 مللي مولار MgCl2، 200 ميكرو مولار Na3PO4، 5 مللي مولار DTT، 0.01% تريتون مركز 100، و0.2 مجم/ملليلتر كاسيين) إلى كل عين. بعد ذلك، يتم إضافة 1 بيكو لتر أي 4 أضعاف، معايرة مركب مركز 40 مرة من مذيب 100% DMSO، متبوعًا بإضافة 15 ميكرو لتر من خليط إنزيم تيروسين كيناز لبروتون BRUTON'S TYROSINE KINASE (BTK) في محلول كيناز منظم مركز مرةً واحدة (بتركيز نهائي 0.25 نانو مولار). يتم حضانة لمدة 30 دقيقة قبل إيقافها بـ 28 بيكو لتر بحجم 50 مللي مولار من محلول EDTA. تم نقل الأجزاء المتساوية

(5 ميكرو لتر) من تفاعل الكيناز إلى طبق أبيض منخفض الحجم به 384 عينًا (Coming 3674)، وإضافة 5 بيكو لتر من محلول اكتشاف منظم مركز مرتين (Invitrogen PV3574، مع 4 نانو مولار من جسم Tb-PY20 المضاد، Invitrogen PV3552). تم تغطية الطبق وحضانته 45 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. يتم قياس الفلورة المتحللة بمرور الوقت (TRF) باستخدام Molecular Devices M5 (باستثارة 332 نانو متر؛ انبعاث 488 نانو متر؛ انبعاث فلورسين 518 نانو متر). يتم احتساب قيم IC50 باستخدام توافق رباعي المتغيرات مع 100% من نشاط الإنزيم من عينة مقارنة DMSO وصفر% نشاط عينة مقارنة EDTA.

يوضح الجدول 1 نشاط مركبات الاختبار التي تم اختيارها في تجربة Btk كيناز المعملية، حيث يكون كل رقم مركب مناظرًا لرقم المركب الوارد في الأمثلة 1-154 في هذه الوثيقة. "†" يمثل IC50 أقل من أو يساوي 1000 نانو مولار وأكبر من 10 نانو مولار؛ "††" يمثل IC50 أقل من أو يساوي 10 نانو مولار وأكبر من 1 نانو مولار؛ و"†††" يمثل IC50 أقل من أو يساوي 1 نانو مولار.

الجدول 1.

IC50 (نانو مولار)	رقم المركب
†††	1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14أ، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24أ، 25، 26أ، 26ب، 27، 28، 29، 30، 31، 32، 33، 34، 35، 36أ، 37، 38، 39، 40، 41، 42أ، 44، 54، 55، 58، 59، 68، 70، 71، 72، 73، 75، 76، 77، 78، 79، 80، 81، 82، 83، 84، 86، 87، 88، 89أ، 90، 91، 92، 93، 96، 97، 98، 99، 101، 102، 105، 106، 107، 111، 112، 114، 117، 119أ، 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،
†	14ب، 24ب، 36ب، 85، 89ب، 108، 109، 132، 133، 134، 136، 137، 138، 139، 141

المثال 156. تجربة PD المعملية في الدم الكلي البشري

تم شراء دم وريدي بشري معالج بالهيبارين من Bioreclamation, Inc. أو SeraCare Life Sciences وشحنه طوال الليل. تم تجزئة الدم الكلي إلى أجزاء متساوية في طبق به 96 عينًا و"رفعه" بمخففات متتابعة من مركب الاختبار في DMSO أو مع DMSO دون عقار. وقد بلغ تركيز DMSO النهائي في جميع الأعين 0.1%. تم حضانة الطبق عند 37 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة. تم إضافة محلول تحلل منظم يحتوي على مثبطات بروتياز وفوسفاتاز إلى العينات التي تحتوي على العقار وواحدة من عينات بها DMSO فقط (PPi+، عينة مقارنة مرتفعة)، مع إضافة محلول تحلل منظم يحتوي على مثبطات بروتياز إلى العينات الأخرى التي بها DMSO فقط (-PPi، عينة مقارنة منخفضة). تم إخضاع جميع عينات الدم الكلية المتحللة لاحتجاز تيروسين كيناز لبروتون BRUTON'S TYROSINE KINASE (BTK) الكلي وتم وصف طريقة اكتشاف الفوسفو تيروسين في البراءة الأمريكية رقم 2016/0311802، وقد أُدرجت ضمن مراجع هذه الوثيقة. تم عمل مخطط لقيم ECL باستخدام Prism ومنحنى أفضل التوافقات بقيود على الحدود القصوى والدنيا المحددة من خلال عينات مقارنة PPi+ مرتفعة وPPi- منخفضة تم استخدامها لتقدير تركيز مركب الاختبار في تثبيط 50% من إشارة ECL من خلال الاستيفاء.

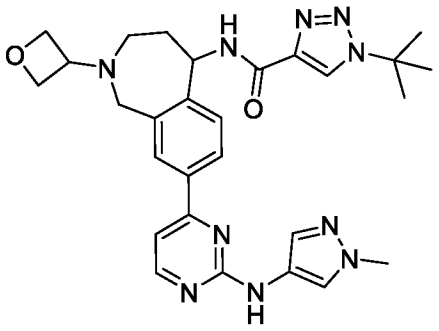
يوضح الجدول 2 نشاط مركبات الاختبار التي تم اختيارها في تجربة pBtk المعملية، حيث يكون كل رقم مركب مناظرًا لرقم المركب الوارد في الأمثلة 1-154 في هذه الوثيقة. "†" يمثل IC50 أقل من أو يساوي 10000 نانو مولار لكن أكبر من 500 نانو متر، "††" يمثل IC50 أقل من أو يساوي 500 نانو مولار لكن أكبر من 100 نانو مولار؛ و"†††" يمثل IC50 أقل من أو يساوي 100 نانو مولار.

الجدول 2

IC50 (نانو مولار)	رقم المركب
†††	2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، a14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، a24، 25، a26، 26ب، 27، 28، 29، 30، 31، 32، 33، 34، 35، a36، 37، 39، 40، 41، a42، 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، a89، 90، 91، 92، 93، 94، 95، 96، 97، 98، 99، 100، 101، 104، 105، 106، 107، 110، 111، 112، 113، 114، a119، 120، 121، 122، 123، 124، 125، 126، 152،
††	38، 42ب، 45، 46، 47، 48، 49، 51، 52، 53، 57، 59، 61، 66، 69، 70، 74، 102، 103، 115، 117، a118، 118ب، 127، 128، 129، 130، 131، 132
†	14ب، 24ب، 36ب، 43، 50، 85، 89ب، 108، 109، 116، 133، 134، 135، 136، 137، 138، 139، 140، 141، 153،

عناصر الحماية

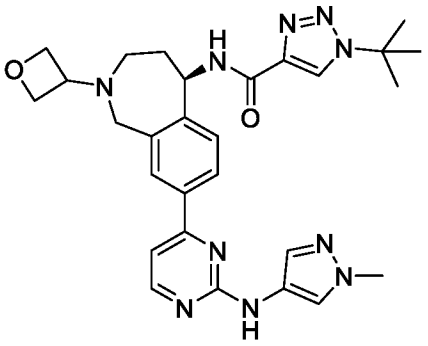
1. مركب ممثلًا بواسطة الصيغة التالية:



،

أو ملح مقبول صيدلانيا منه.

2. المركب وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث يكون المركب ممثلًا بواسطة الصيغة التالية:



،

أو ملح مقبول صيدلانيا منه.

3. صورة بلورية A crystalline Form للمركب: (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-H1-1، 2، 3-ترايازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide وفقًا لعنصر الحماية 2، حيث تتسم الصورة البلورية بثلاثة ذرى على الأقل لحيود الأشعة السينية في المسحوق powder X-ray diffraction (PXRD) عند زوايا 2 ثيتا (θ) مختارة من 5.7°، 7.9°، 9.7°، 18.2°، 19.0° و22.4°.

4. الصورة البلورية A crystalline Form وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث تتميز الصورة البلورية بأربع على الأقل من ذرى حيود الآشعة السينية في المسحوق powder X-ray (PXRD) diffraction عند زوايا 2 ثيتا (θ) مختارة من 5.7°، 7.9°، 9.7°، 18.2°، 19.0° و22.4°.

5. الصورة البلورية A crystalline Form وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث تتميز الصورة البلورية بخمس على الأقل من ذرى حيود الآشعة السينية في المسحوق powder X-ray (PXRD) diffraction عند زوايا 2 ثيتا (θ) مختارة من 5.7°، 7.9°، 9.7°، 18.2°، 19.0° و22.4°.

6. الصورة البلورية A crystalline Form وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث تتميز الصورة البلورية بذرى حيود الآشعة السينية في المسحوق powder X-ray diffraction (PXRD) عند زوايا 2 ثيتا (θ) مختارة من 5.7°، 7.9°، 9.7°، 18.2°، 19.0° و22.4°.

7. الصورة البلورية A crystalline Form وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث تتميز الصورة البلورية بذرى حيود الآشعة السينية في المسحوق powder X-ray diffraction (PXRD) عند زوايا 2 ثيتا (θ) مختارة من 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°، و25.6°.

8. الصورة البلورية A crystalline Form وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث تتميز الصورة البلورية A بنقطة انصهار melting temperature تبلغ 186.0 درجة مئوية ± 2 درجة مئوية يتم تحديدها من خلال تحليل قِياس الكالورِيّ التَّفَرُّسِيّ التَّفْرِيقِيّ differential scanning (DSC) calorimetry.

9. الصورة البلورية A crystalline Form وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث يكون للصورة البلورية منحنى قِياس الكالورِيّ التَّفَرُّسِيّ التَّفْرِيقِيّ differential scanning calorimetry (DSC) يكون نفس منحنى DSC المبيَّن في الشكل 2.

10. الصورة البلورية crystalline Form A وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث تكون الصورة البلورية A عبارةً عن هيدرات hydrate.

11. الصورة البلورية crystalline Form A وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية crystalline Form A على الأقل 70%.

12. الصورة البلورية crystalline Form A وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية crystalline Form A على الأقل 80%.

13. الصورة البلورية crystalline Form A وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية crystalline Form A على الأقل 85%.

14. الصورة البلورية crystalline Form A وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية crystalline Form A على الأقل 90%.

15. الصورة البلورية crystalline Form A وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية crystalline Form A على الأقل 95%.

16. الصورة البلورية crystalline Form A وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية crystalline Form A على الأقل 97%.

17. الصورة البلورية crystalline Form A وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية crystalline Form A على الأقل 99%.

18. الصورة البلورية crystalline Form A وفقًا لعنصر الحماية 3، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية crystalline Form A على الأقل 99.5%.

19. صورة بلورية G crystalline Form للمركب: (R)-1-(تيرت-بيوتيل)-N-(8-(2-((1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل) أمينو) بيريميدين -4-يل)-2-(أوكسيتان-3-يل)-2، 3، 4، 5-تترا هيدرو-H1-بنزو[c]أزيبين-5-يل)-H1-1، 2، 3-تريازول-4-كربوكساميد (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-methyl-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-triazole-4-carboxamide وفقا لعنصر الحماية رقم 2، حيث تتميز الصورة البلورية بثلاث على الأقل من ذرى حيود الآشعة السينية في المسحوق powder X-ray diffraction (PXRD) عند زوايا 2 ثيتا (θ) مختارة من 3.6°، 8.9°، 10.9°، 12.6°، 20.2° و21.8°.

20. الصورة البلورية G crystalline Form وفقًا لعنصر الحماية 19، حيث تتميز الصورة البلورية crystalline Form بأربع على الأقل من ذرى حيود الآشعة السينية في المسحوق powder X-ray diffraction (PXRD) عند زوايا 2 ثيتا (θ) مختارة من 3.6°، 8.9°، 10.9°، 12.6°، 20.2° و21.8°.

21. الصورة البلورية G crystalline Form وفقًا لعنصر الحماية 19، حيث تتميز الصورة البلورية بذرى حيود الآشعة السينية في المسحوق powder X-ray diffraction (PXRD) عند زوايا 2 ثيتا (θ) مختارة من 3.6°، 8.9°، 10.9°، 12.6°، 20.2° و21.8°.

22. الصورة البلورية G crystalline Form وفقًا لعنصر الحماية 19، حيث تتميز الصورة البلورية بذرى حيود الآشعة السينية في المسحوق powder X-ray diffraction (PXRD) عند زوايا 2 ثيتا (θ) مختارة من 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°، و34.2°.

23. الصورة البلورية G crystalline Form وفقًا لعنصر الحماية 19، حيث يكون للصورة البلورية G نقطة انصهار melting temperature تبلغ 217.3 درجة مئوية ± 2 درجة مئوية

يتم تحديدها من خلال تحليل قِياس الكالورِيّ التَّفَرُّسِيّ التَّفْرِيقِيّ (DSC) differential scanning calorimetry.

24. الصورة البلورية crystalline Form G وفقًا لعنصر الحماية 19، حيث يكون للصورة البلورية G منحنى قِياس الكالورِيّ التَّفَرُّسِيّ التَّفْرِيقِيّ differential scanning (DSC) calorimetry يكون نفس منحنى DSC المبيَّن في الشكل 5.

25. الصورة البلورية crystalline Form G وفقًا لعنصر الحماية 19، حيث تكون الصورة البلورية G عبارةً عن هيدرات anhydrate.

26. الصورة البلورية crystalline Form G وفقًا لعنصر الحماية 19، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية G على الأقل 70%.

27. الصورة البلورية crystalline Form G وفقًا لعنصر الحماية 19، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية G على الأقل 80%.

28. الصورة البلورية crystalline Form G وفقًا لعنصر الحماية 19، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية G على الأقل 85%.

29. الصورة البلورية crystalline Form G وفقًا لعنصر الحماية 19، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية G على الأقل 90%.

30. الصورة البلورية crystalline Form G وفقًا لعنصر الحماية 19، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية G على الأقل 95%.

31. الصورة البلورية crystalline Form G وفقًا لعنصر الحماية 19، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية G على الأقل 97%.

32. الصورة البلورية crystalline Form G وفقًا لعنصر الحماية 19، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية G على الأقل 99%.

33. الصورة البلورية crystalline Form G وفقًا لعنصر الحماية 19، حيث يبلغ نقاء الصورة البلورية G على الأقل 99.5%.

34. تركيبة صيدلية تشتمل على (1) مركب وفقًا لأي من عنصري الحماية 1-2، أو ملح منه مقبول صيدلانيا، أو (2) الصورة البلورية crystalline Form A وفقًا لأي من عناصر الحماية 3-18، أو (3) الصورة البلورية G وفقًا لأي من عناصر الحماية 19-33، وسواغ مقبول صيدلانيا pharmaceutically acceptable excipient.

35. مركب وفقًا لأي من عنصري الحماية 1-2 أو ملح منه مقبول صيدليًا لعلاج اضطراب مستجيب لتثبيط كيناز تيروسين بروتون Bruton's tyrosine kinase في أي خاضع.

36. المركب وفقًا لعنصر الحماية 35، حيث يكون الاضطراب عبارةً عن اضطراب ذاتي المناعة autoimmune disorder.

37. المركب وفقًا لعنصر الحماية 36، حيث يكون الاضطراب ذاتي المناعة autoimmune disorder عبارةً عن تصلب متعدد multiple sclerosis.

38. صورة بلورية crystalline Form A وفقًا لأي من عناصر الحماية 3-18 لعلاج اضطراب مستجيب لتثبيط كيناز تيروسين بروتون Bruton's tyrosine kinase في أي خاضع.

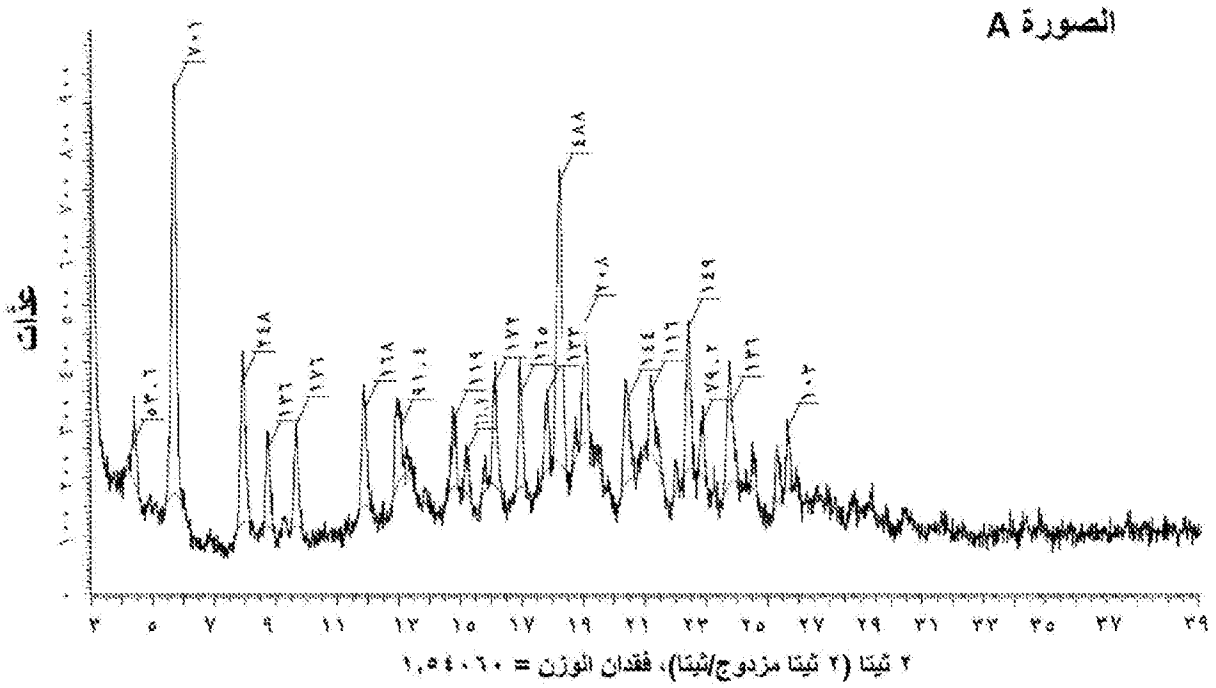
39. الصورة البلورية A crystalline Form وفقًا لعنصر الحماية 38، حيث يكون الاضطراب عبارةً عن اضطراب ذاتي المناعة autoimmune disorder.

40. الصورة البلورية A crystalline Form وفقًا لعنصر الحماية 39، حيث يكون الاضطراب ذاتي المناعة autoimmune disorder عبارةً عن تصلب متعدد multiple sclerosis.

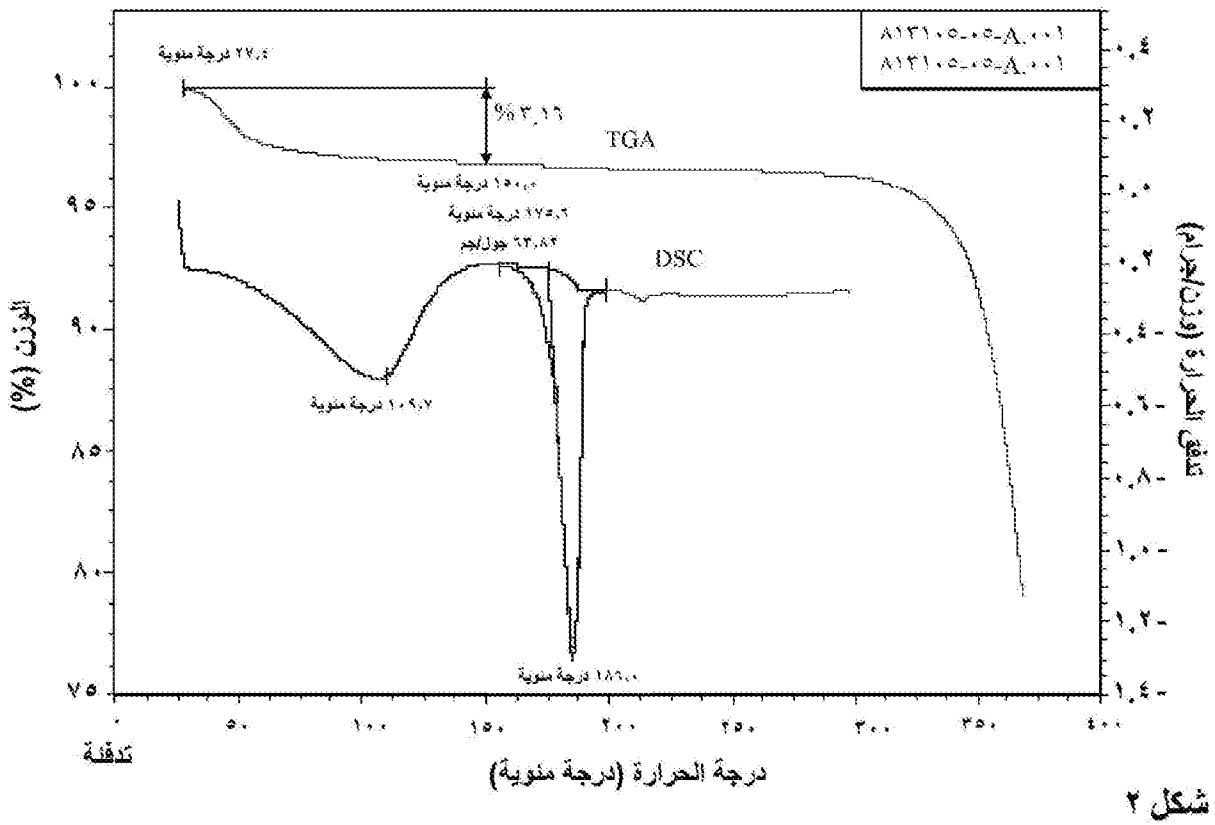
41. صورة بلورية G crystalline Form وفقًا لأي من عناصر الحماية 19-33 لعلاج اضطراب مستجيب لتثبيط كيناز تيروسين بروتون Bruton's tyrosine kinase في أي خاضع.

42. الصورة البلورية G crystalline Form وفقًا لعنصر الحماية 41، حيث يكون الاضطراب عبارةً عن اضطراب ذاتي المناعة autoimmune disorder.

43. الصورة البلورية G crystalline Form وفقًا لعنصر الحماية 42، حيث يكون الاضطراب ذاتي المناعة autoimmune disorder عبارةً عن تصلب متعدد multiple sclerosis.

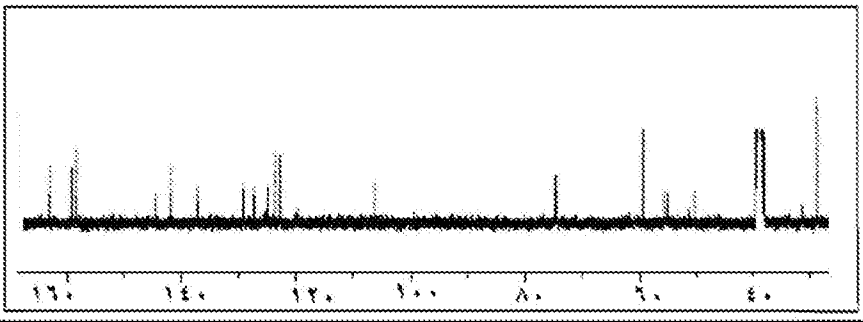

الصورة A
عدّات
٢٠٦
٢٤٨
٢٨٨
٢٠٨
٢٤٩
٢٠٢
٣ ٥ ٧ ٩ ١١ ١٣ ١٥ ١٧ ١٩ ٢١ ٢٣ ٢٥ ٢٧ ٢٩ ٣١ ٣٣ ٣٥ ٣٧ ٣٩
٢ ثيتا (٢ ثيتا مزدوج)/ثيتا)، فقدان الوزن = ١,٥٤٠٦٠

شكل ١

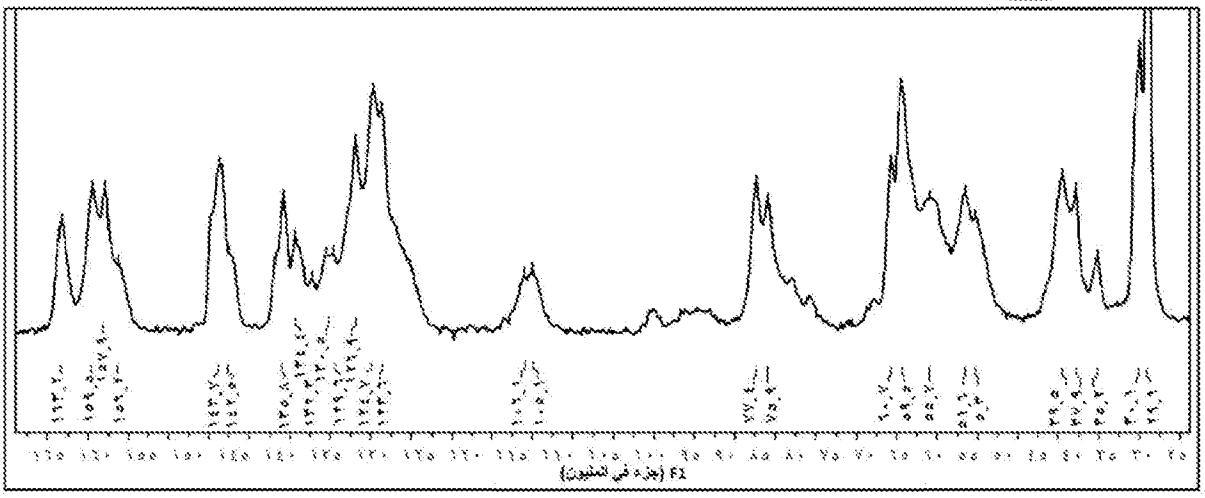

A1310505-005-A001.001
A1310505-005-A001.001
TGA
DSC
%٣,١٦
٢٧,٤ درجة مئوية
١٥٠,٠ درجة مئوية
١٧٥,٩ درجة مئوية
٦٣,٨٢ جول/جم
١٠٩,٧ درجة مئوية
١٨٦,٠ درجة مئوية
الوزن (%)
تدفق الحرارة (وات/جرام)
درجة الحرارة (درجة مئوية)
تدفئة

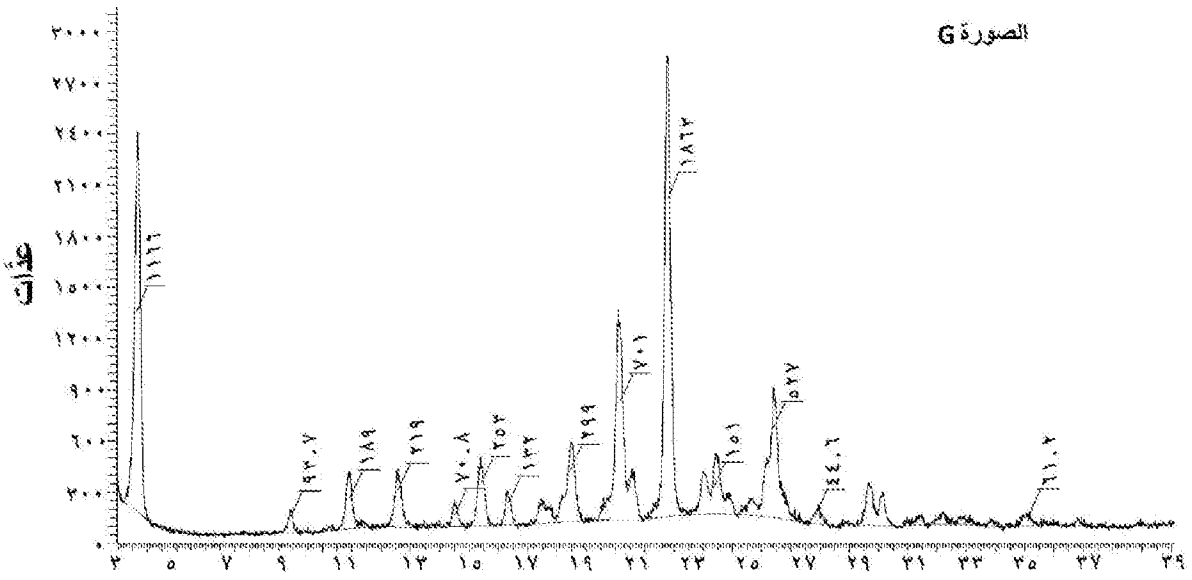
شكل ٢

شكل ٣أ



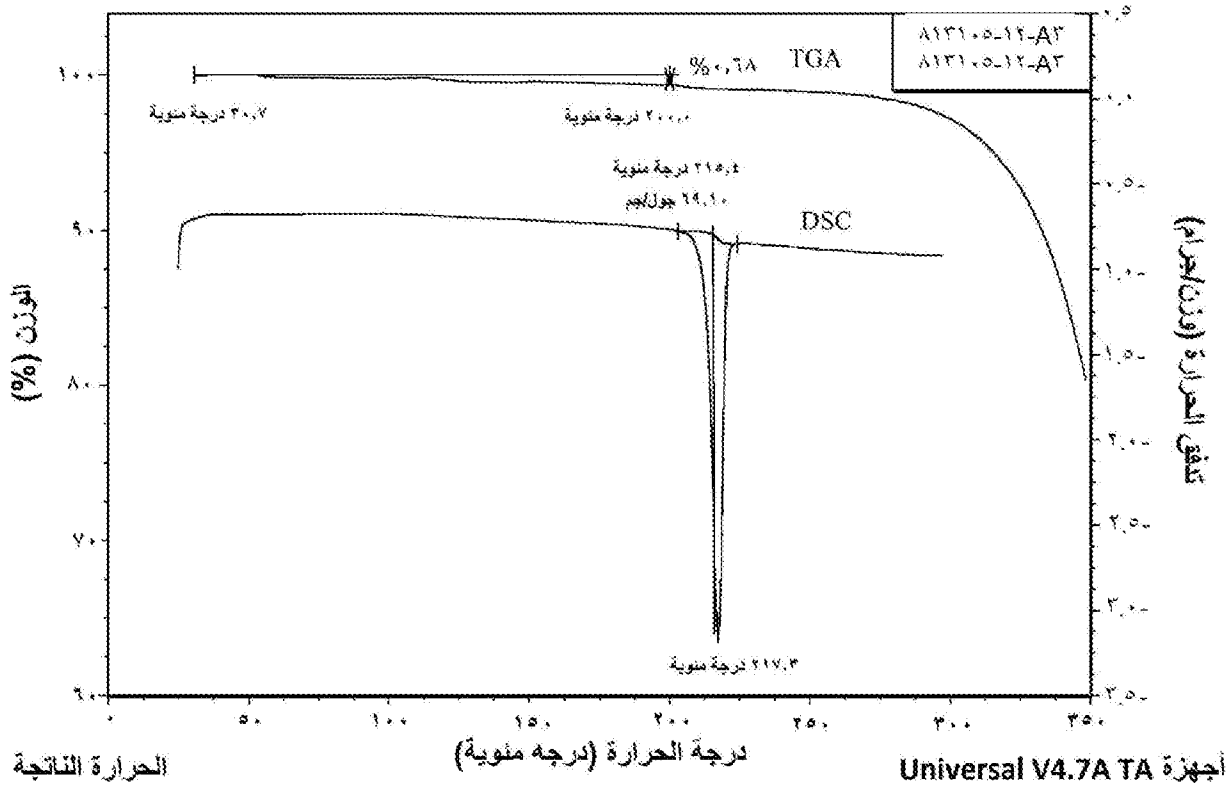
شكل ٣ب





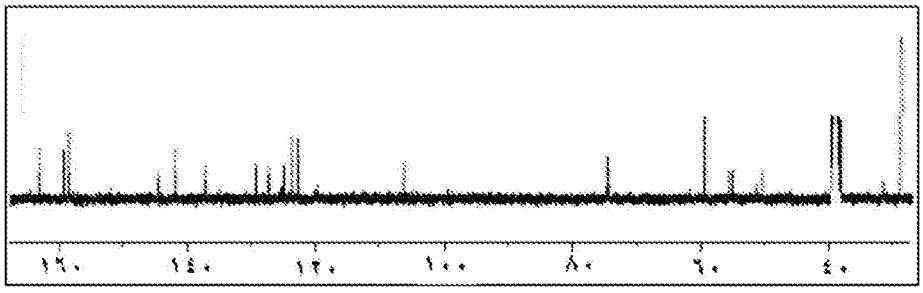
٢ ثيتا (٢ ثيتا مزدوج/ثيتا)، فقدان الوزن = ١,٥٤٠٦٠

شكل ٤

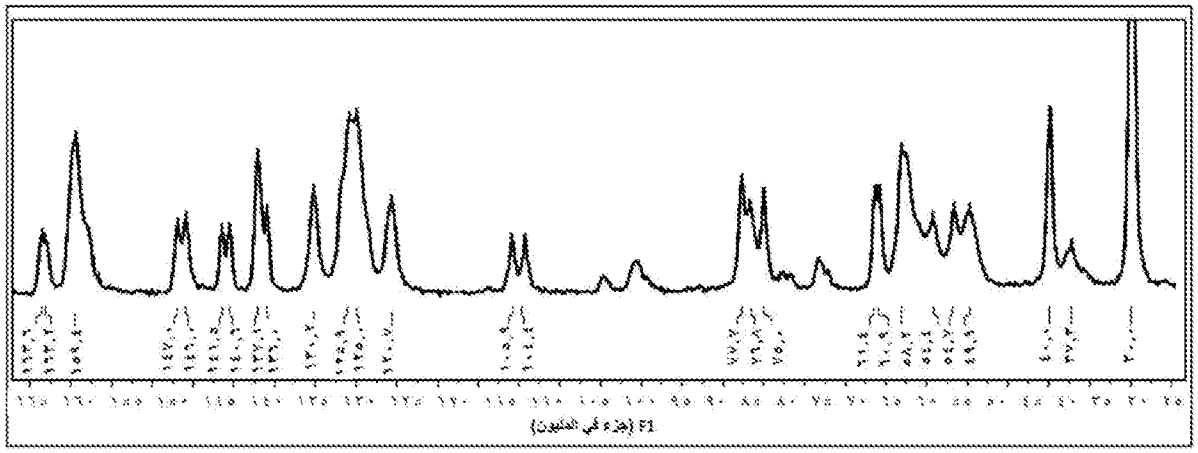

TGA
DSC
%٠,٦٨
٢٠٠,٠ درجة مئوية
٢١٥,٤ درجة مئوية
٦٩,١٠ جول/جم
٢١٧,٣ درجة مئوية
الوزن (%)
تدفق الحرارة (وات/جرام)
درجة الحرارة (درجه مئوية)
الحرارة الناتجة
أجهزة Universal V4.7A TA

شكل ٥

شكل ٦أ



شكل ٦ب



مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشـرط تسـديد المقابل المالي السـنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سـقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية.

صادرة عن

الهيئة السعودية للملكية الفكرية

ص ب ٦٥٣١ ، الرياض ١٣٣٢١ ، المملكة العربية السعودية

SAIP@SAIP.GOV.SA