



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

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

(11)



1-0028550

(51)⁷ C07D 401/14; A61P 35/00; A61P 37/00; (13) B
C07D 519/00; C07D 403/14; C07D
405/14; C07D 487/08; A61K 31/506

(21) 1-2017-00927

(22) 07/08/2015

(86) PCT/IB2015/056021 07/08/2015

(87) WO2016/027195 25/02/2016

(30) 62/039,969 21/08/2014 US

(45) 25/06/2021 399

(43) 25/05/2017 350A

(73) Pfizer Inc. (US)

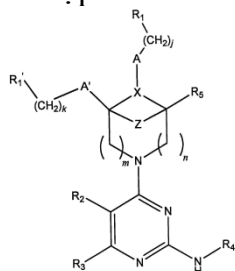
235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America

(72) FENSOME, Andrew (GB); GOPALSAMY, Ariamala (US); GERSTENBERGER, Brian S. (US); EFREMOV, Ivan Viktorovich (US); WAN, Zhao-Kui (US); PIERCE, Betsy (US); TELLIEZ, Jean-Baptiste (US); TRUJILLO, John I (US); ZHANG, Liying (CN); XING, Li (US); SAIAH, Eddine (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT AMINOPYRIMIDINYL VÀ DƯỢC PHẨM HOẶC THUỐC THÚ Y CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X; A; A'; Z; R₁; R₁'; R₂; R₃; R₄; R₅; j; k; m và n như được xác định trong bản mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm hoặc thuốc thú y chứa hợp chất theo sáng chế và tổ hợp với các chất điều trị khác. Hợp chất theo sáng chế hữu dụng để ức chế Janus Kinaza (JAK).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất aminopyrimidinyl có hoạt tính dược lý và các chất tương tự. Hợp chất như vậy hữu dụng để ức chế Janus kinaza (JAK). Sáng chế cũng hướng đến chế phẩm chứa các hợp chất này và phương pháp điều chế các hợp chất này. Hợp chất theo sáng chế hữu dụng để điều trị và ngăn ngừa các tình trạng bệnh lý qua trung gian JAK.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza là họ các enzym có khả năng xúc tác việc phosphoryl hóa các gốc đặc hiệu trên protein, thường được phân loại thành tyrosin và serin/threonin kinaza. Hoạt tính kinaza không thích hợp, phát sinh do đột biến, biểu hiện quá mức, hoặc điều hòa không đúng, loạn điều hòa hoặc mất điều hòa, cũng như sản sinh quá mức hoặc dưới mức các yếu tố sinh trưởng hoặc các xytokin có liên quan trong nhiều bệnh, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư, các bệnh tim mạch, dị ứng, hen và các bệnh hô hấp khác, các bệnh tự miễn, các bệnh viêm, các bệnh ở xương, các bệnh chuyển hóa, và các rối loạn thần kinh và thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer. Hoạt tính kinaza không thích hợp gây ra nhiều đáp ứng sinh học tế bào liên quan đến sự sinh trưởng tế bào, biệt hóa tế bào, chức năng tế bào, sống sót tế bào, sự chết tế bào theo chương trình, và sự di chuyển của tế bào liên quan đến các bệnh nêu trên và các bệnh liên quan.

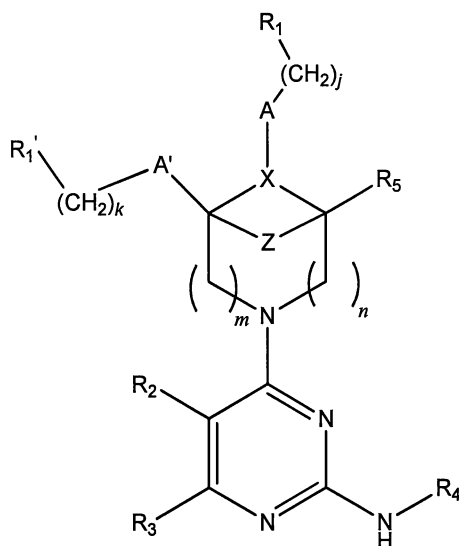
Do đó, các protein kinaza đã nổi lên như là nhóm enzym quan trọng làm đích trong nhiều loại can thiệp điều trị. Cụ thể, họ JAK của các protein tyrosin kinaza tế bào (JAK1, JAK2, JAK3, và Tyk2) đóng vai trò trung tâm trong truyền tín hiệu xytokin (Kisseleva *et al.*, *Gene*, 2002, 285, 1; Yamaoka *et al.* *Genome Biology* 2004, 5, 253)). Khi liên kết với các thụ thể của chúng, các xytokin hoạt hóa JAK mà sau đó phosphoryl hóa thụ thể xytokin, nhờ đó tạo ra các vị trí gắn kết cho các phân tử truyền tín hiệu, đặc biệt là các thành viên thuộc họ chất truyền tín hiệu và hoạt hóa phiên mã (signal transducer and activator of transcription - STAT) mà cuối cùng dẫn đến biểu hiện gen. Nhiều xytokin được biết là hoạt hóa họ JAK. Các xytokin này bao gồm, họ

interferon (IFN) (IFN-alpha, IFN-beta, IFN-omega, Limitin, IFN-gamma, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), họ gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, Leptin, IL-12, IL-23), họ gamma C (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), họ IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), họ chuỗi đơn (EPO, GH, PRL, TPO), các tyrosin kinaza thụ thể (EGF, PDGF, CSF-1, HGF), và các thụ thể kết hợp G-protein (AT1).

Vẫn còn nhu cầu về các hợp chất mới mà ức chế hiệu quả và chọn lọc các enzym JAK đặc hiệu: Cụ thể là TYK2 và JAK1. TYK2 là thành viên của họ JAK kinaza, và quan trọng trong truyền tín hiệu các interferon typ I (IFN α , IFN β) IL-6, IL-10, IL-12 và IL-23 (Liang, Y. *et al.*, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 18, 5, 571-580 (2014)). Như vậy, TYK2 trao đổi tín hiệu với các thành viên khác thuộc họ JAK kinaza trong các tổ hợp sau: TYK2/JAK1, TYK2/JAK2, TYK2/JAK1/JAK2. TYK2 đã thể hiện là quan trọng trong quá trình biệt hóa và chức năng của nhiều loại tế bào quan trọng trong bệnh viêm và bệnh tự miễn bao gồm các loại tế bào giết tự nhiên, tế bào B, và tế bào T hỗ trợ. Sự biểu hiện TYK2 lạc chỗ có liên quan đến nhiều tình trạng bệnh tự miễn hoặc viêm. JAK1 là thành viên thuộc họ Janus của các protein kinaza bao gồm JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2. JAK1 được biểu hiện ở nhiều mức khác nhau trong tất cả các mô. Nhiều thụ thể xytokin truyền tín hiệu thông qua cặp JAK kinaza trong các tổ hợp sau: JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/TYK2 hoặc JAK2/JAK2. JAK1 là JAK kinaza được kết cặp rộng nhất trong ngữ cảnh này và cần thiết để truyền tín hiệu bằng thụ thể γ -common (IL-2R γ) xytokin, họ thụ thể IL-6, các họ thụ thể typ I, II và III và họ thụ thể IL-10. Các nghiên cứu trên động vật đã thể hiện rằng JAK1 cần thiết cho sự phát triển, chức năng và nội cân bằng của hệ miễn dịch. Việc điều biến hoạt tính miễn dịch thông qua ức chế hoạt tính JAK1 kinaza có thể chứng tỏ là hữu dụng trong điều trị nhiều rối loạn miễn dịch (Murray, P.J., *J. Immunol.*, 178, 2623–2629 (2007); Kisseleva, T., *et al.*, *Gene*, 285, 1–24 (2002); O'Shea, J. J., *et al.*, *Cell*, 109 (suppl.), S121–S131 (2002)) trong khi đó không truyền tín hiệu erythropoietin (EPO) và thrombopoietin (TPO) phụ thuộc JAK2 (Neubauer H., *et al.*, *Cell*, 93(3), 397-409 (1998); Parganas E., *et al.*, *Cell*, 93(3), 385-95 (1998)).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I có công thức cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là N hoặc CR, trong đó R là hydro, đoteri, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), CN, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, hoặc hydroxyl;

A được chọn từ nhóm gồm liên kết, C=O, --SO₂--, --(C=O)NR₀--, và --(CR_aR_b)_q--, trong đó R₀ là H hoặc C₁-C₄ alkyl, và R_a và R_b độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl)heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), và dị vòng(C₁-C₆ alkyl);

A' được chọn từ nhóm gồm liên kết, C=O, --SO₂--, --(C=O)NR₀', --NR₀'(C=O)--, và --(CR_a'R_b')_q--, trong đó R₀' là H hoặc C₁-C₄ alkyl, và R_a' và R_b' độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl)heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), và dị vòng(C₁-C₆ alkyl);

Z là --(CH₂)_h-- hoặc liên kết, trong đó một hoặc nhiều đơn vị metylen tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₃ alkyl, CN, OH, metoxy, hoặc halo, và trong đó alkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R₁ và R₁' độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), CN, amino, alkylamino, dialkylamino, floalkyl, alkoxy, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), dị vòng và dị vòng(C₁-C₆ alkyl), trong đó alkyl, aryl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl đã nêu tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C₁-C₆ alkyl, halo, CN, hydroxy,

metoxy, amino, C₁-C₄ alkyl amino, di(C₁-C₄ alkyl)amino, CF₃, --SO₂-(C₁-C₆ alkyl), và C₃-C₆ xycloalkyl;

R₂ được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, halo, và xyano, trong đó alkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R₃ được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, và amino;

R₄ là aryl một vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl một vòng hoặc hai vòng trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C₁-C₆ alkyl, heteroxycloalkyl, halo, CN, hydroxy, --CO₂H, C₁-C₆ alkoxy, amino, --N(C₁-C₆ alkyl)(CO)(C₁-C₆ alkyl), --NH(CO)(C₁-C₆ alkyl), --(CO)NH₂, --(CO)NH(C₁-C₆ alkyl), --(CO)N(C₁-C₆ alkyl)₂, --(C₁-C₆ alkyl)amino, --N(C₁-C₆ alkyl)₂, --SO₂-(C₁-C₆ alkyl), --(SO)NH₂, và C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkoxy, hoặc heteroxycloalkyl đã nêu có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₆ alkyl, halo, CN, OH, alkoxy, amino, --CO₂H, --(CO)NH₂, --(CO)NH(C₁-C₆ alkyl), hoặc --(CO)N(C₁-C₆ alkyl)₂, và trong đó alkyl này có thể được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R₅ độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, và hydroxyl;

h là 1, 2 hoặc 3; *j* và *k* độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3; *m* và *n* độc lập là 0, 1 hoặc 2; và *q* là 0, 1 hoặc 2.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa chất mang dược dụng và hợp chất này.

Hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn bao gồm viêm cơ, viêm mạch, bệnh pemphigut, bệnh Crohn, bệnh lupus, viêm thận, bệnh vẩy nến, đa xơ cứng, rối loạn trầm cảm nặng, dị ứng, hen, bệnh Sjogren, hội chứng khô mắt, thải loại mảnh ghép, ung thư, bệnh viêm ruột, sốc nhiễm khuẩn, loạn năng tim phổi, bạch biến, rụng tóc, bệnh hô hấp cấp, viêm cột sống dính khớp, viêm gan tự miễn, viêm xơ đường mật nguyên phát, xơ gan mật nguyên phát, bệnh Alzheimer, hoặc suy mòn.

Hợp chất theo sáng chế cũng được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn bao gồm viêm da cơ địa, eczema, bệnh vẩy nến, bệnh cứng bì, lupus, ngứa, các tình trạng ngứa khác, các phản ứng dị ứng bao gồm viêm da dị ứng ở động vật có vú, bệnh dị ứng ở ngựa bao gồm phản ứng quá mẫn khi bị cắn, eczema mùa hè, bệnh

ngừa sweet ở ngựa, bệnh thở gấp ở ngựa, bệnh viêm đường thở, tắc nghẽn đường thở tái phát, tăng đáp ứng đường thở, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được hiểu hơn từ phần mô tả sau đây được đưa ra chỉ nhằm làm ví dụ. Sáng chế hướng đến nhóm dẫn xuất aminopyrimidin. Cụ thể, sáng chế hướng đến các hợp chất aminopyrimidin hữu dụng làm chất ức chế JAK, và cụ thể là TYK2 và JAK1. Trong khi sáng chế không bị giới hạn, có thể thấy rằng nhiều khía cạnh khác nhau của sáng chế có thể đạt được thông qua phần thảo luận và các ví dụ sau đây.

Thuật ngữ “alkyl”, đơn độc hoặc kết hợp, nghĩa là nhóm hydrocarbon no không vòng có công thức C_nH_{2n+1} mà có thể thẳng hoặc phân nhánh. Ví dụ về các gốc như vậy bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-amyl và hexyl. Trừ khi có quy định khác, nhóm alkyl gồm từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Thành phần nguyên tử cacbon của alkyl và các gốc chứa hydrocarbon khác được chỉ ra bằng tiền tố quy định số nguyên tử cacbon giới hạn dưới và giới hạn trên của gốc, tức là, tiền tố C_i-C_j chỉ gốc gồm số nguyên “i” đến số nguyên “j” nguyên tử cacbon, bao gồm cả i và j. Do đó, chẳng hạn, C_1-C_6 alkyl chỉ alkyl có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, bao gồm cả một và sáu.

Thuật ngữ “hydroxy,” như được sử dụng trong bản mô tả, nghĩa là nhóm OH. Thuật ngữ “dị vòng” chỉ dị vòng no hoặc no một phần (*tức là không thơm*) mà chứa năm đến mười nguyên tử trong vòng trong đó một hoặc nhiều, tốt hơn là một, hai hoặc ba nguyên tử trong vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, còn lại là cacbon, và mà có thể được gắn thông qua nguyên tử nitơ của vòng hoặc nguyên tử cacbon của vòng. Tương tự, khi được thể, phần tử thể có thể nằm ở nguyên tử nitơ của vòng (nếu phần tử thể được gắn vào thông qua nguyên tử cacbon) hoặc nguyên tử cacbon của vòng (trong mọi trường hợp). Ví dụ cụ thể bao gồm oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, piperazinyl, azepanyl, oxepanyl, oxazepanyl và diazepinyl.

Thuật ngữ “aryl” chỉ hydrocarbon thơm một vòng hoặc hai vòng chứa sáu đến mười nguyên tử cacbon trong vòng mà có thể gắn thông qua một trong số các nguyên tử cacbon của vòng. Tương tự, nếu được thể, phần tử thể có thể nằm trên nguyên tử cacbon của vòng. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl,

toluyl, xylyl, trimethylphenyl, và naphtyl. Ví dụ về phần tử thể aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alkyl, hydroxyl, halo, nitril, alkoxy, triflometyl, carboxamido, SO_2Me , benzyl, và benzyl được thế.

Thuật ngữ “heteroaryl” chỉ dị vòng thơm một vòng hoặc hai vòng hóa trị một gồm năm đến mười nguyên tử trong vòng trong đó một hoặc nhiều, tốt hơn là một, hai hoặc ba nguyên tử trong vòng là (các) nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, còn lại là cacbon, và mà có thể gắn thông qua nguyên tử cacbon của vòng hoặc nguyên tử nitơ của vòng với hóa trị thích hợp. Tương tự, nếu được thế, phần tử thể có thể nằm trên nguyên tử cacbon của vòng hoặc nguyên tử nitơ của vòng với hóa trị thích hợp. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thienyl, furanyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl và pyrazinyl. Thuật ngữ “xycloalkyl” nghĩa là nhóm hydrocarbon no, một vòng có công thức $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl. Trừ khi có quy định khác, nhóm xycloalkyl gồm từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon.

Các thuật ngữ “halo” và “halogen” chỉ florua (F), clorua (Cl), bromua (Br) hoặc iodua (I).

Thuật ngữ “động vật có vú” chỉ người, gia súc hoặc động vật đồng hành.

Thuật ngữ “động vật đồng hành” hoặc “các động vật đồng hành” chỉ các động vật được nuôi làm thú nuôi hoặc động vật nuôi trong nhà. Ví dụ về động vật đồng hành bao gồm chó, mèo, và loài gặm nhấm bao gồm chuột đồng, chuột lang, chuột nhảy và tương tự, thỏ, chồn sương và chim.

Thuật ngữ “gia súc” chỉ động vật được chăn hoặc nuôi trong cơ sở nông nghiệp để tạo ra sản phẩm như thực phẩm hoặc sợi, hoặc để lấy sức lao động. Theo một số phương án, gia súc thích hợp để động vật có vú, ví dụ người, tiêu thụ. Ví dụ về gia súc bao gồm trâu bò, dê, ngựa, lợn, cừu, bao gồm cừu non, và thỏ, cũng như chim, như gà, vịt và gà tây.

Thuật ngữ “điều trị” hoặc “phép điều trị” nghĩa là làm thuyên giảm triệu chứng có liên quan đến bệnh, rối loạn hoặc tình trạng, hoặc làm ngừng sự tiến triển tiếp hoặc sự xấu đi của các triệu chứng này. Tùy thuộc vào bệnh và tình trạng của bệnh nhân, thuật ngữ “phép điều trị” như được sử dụng trong bản mô tả có thể bao gồm một hoặc

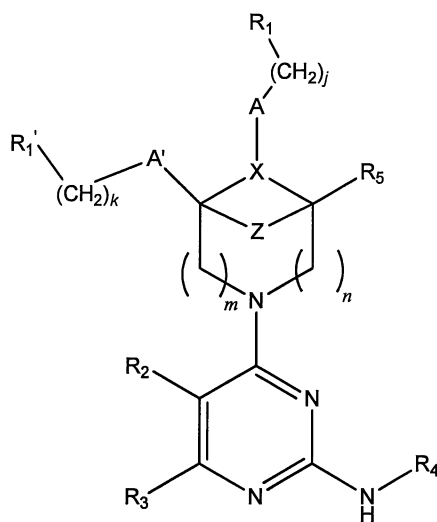
hiệu pháp điều trị cứu chữa, làm giảm và dự phòng. Việc điều trị cũng có thể bao gồm việc sử dụng dược phẩm theo sáng chế kết hợp với các liệu pháp khác.

Thuật ngữ "hữu hiệu điều trị" cho thấy khả năng của tác nhân trong ngăn ngừa, hoặc cải thiện độ nghiêm trọng, rối loạn, trong khi tránh được các tác dụng phụ bất lợi thường có liên quan đến các liệu pháp khác. Cụm từ "hữu hiệu điều trị" cần được hiểu là tương đương với cụm từ "hữu hiệu để điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm thuyên giảm", và cả hai cụm từ này đều được dự định để định lượng từng tác nhân để sử dụng trong liệu pháp kết hợp mà sẽ đạt được mục đích cải thiện mức độ nghiêm trọng của bệnh ung thư, bệnh tim mạch, hoặc đau và viêm và tần suất tác động trong quá trình điều trị của từng tác nhân, trong khi tránh được các tác dụng phụ bất lợi thường có liên quan đến các liệu pháp khác.

“Dược dụng” nghĩa là thích hợp để sử dụng ở động vật có vú, động vật đồng hành hoặc gia súc.

Nếu các phân tử thể được mô tả là “độc lập được chọn” từ nhóm, thì mỗi phân tử thể này được chọn độc lập với phân tử thay thế khác. Do đó, mỗi phân tử thể có thể giống hoặc khác với (các) phân tử thể khác.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới là các chất điều biến TYK2 và JAK1 hữu dụng để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh lý có liên quan đến sự loạn điều hòa TYK2 và JAK1. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa các chất điều biến enzym JAK như vậy cũng như phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh và tình trạng bệnh lý như vậy. Theo đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I có công thức cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là N hoặc CR, trong đó R là hydro, đoteri, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), CN, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, hoặc hydroxyl;

A được chọn từ nhóm gồm liên kết, C=O, --SO₂--, --(C=O)NR₀--, và --(CR_aR_b)_q--, trong đó R₀ là H hoặc C₁-C₄ alkyl, và R_a và R_b độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl)heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), và dị vòng(C₁-C₆ alkyl);

A' được chọn từ nhóm gồm liên kết, C=O, --SO₂--, --(C=O)NR₀', --NR₀'(C=O)--, và --(CR_a'R_b')_q--, trong đó R₀' là H hoặc C₁-C₄ alkyl, và R_a' và R_b' độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl)heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), và dị vòng(C₁-C₆ alkyl);

Z là --(CH₂)_n-- hoặc liên kết, trong đó một hoặc nhiều đơn vị metylen tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₃ alkyl, CN, OH, metoxy, hoặc halo, và trong đó alkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R₁ và R₁' độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), CN, amino, alkylamino, dialkylamino, floalkyl, alkoxy, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), và dị vòng(C₁-C₆ alkyl), trong đó alkyl, aryl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C₁-C₆ alkyl, halo, CN, hydroxy, metoxy, amino, C₁-C₄ alkyl amino, di(C₁-C₄ alkyl)amino, CF₃, --SO₂-(C₁-C₆ alkyl), và C₃-C₆ xycloalkyl;

R₂ được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, halo, và xyano, trong đó alkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R₃ được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, và amino;

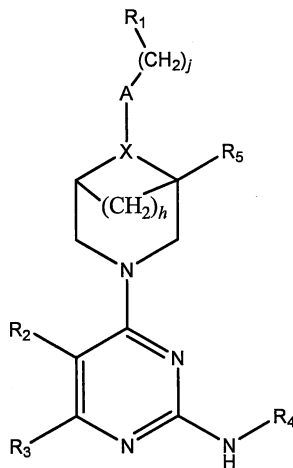
R₄ là aryl một vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl một vòng hoặc hai vòng trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C₁-C₆ alkyl, heteroxycloalkyl, halo, CN, hydroxy, --CO₂H, C₁-C₆ alkoxy, amino, --N(C₁-C₆ alkyl)(CO)(C₁-C₆ alkyl), --NH(CO)(C₁-C₆ alkyl), --(CO)NH₂, --(CO)NH(C₁-C₆ alkyl), --(CO)N(C₁-C₆ alkyl)₂, --(C₁-C₆ alkyl)amino, --N(C₁-C₆ alkyl)₂, --SO₂-(C₁-C₆ alkyl), --(SO)NH₂, và C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkoxy, hoặc heteroxycloalkyl đã nêu có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₆ alkyl, halo, CN, OH, alkoxy, amino, --CO₂H, --(CO)NH₂, --(CO)NH(C₁-C₆

alkyl), hoặc $-(CO)N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, và trong đó alkyl này có thể được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R_5 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, và hydroxyl;

h là 1, 2 hoặc 3; j và k độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3; m và n độc lập là 0, 1 hoặc 2; và q là 0, 1 hoặc 2.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là N;

A được chọn từ nhóm gồm liên kết, $C=O$, $--SO_2--$, $-(C=O)NR_0--$, và $-(CR_aR_b)_q--$, trong đó R_0 là H hoặc C_1-C_4 alkyl, và R_a và R_b độc lập là hydro, đoteri, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, aryl, aryl(C_1-C_6 alkyl), heteroaryl, (C_1-C_6 alkyl)heteroaryl, heteroaryl(C_1-C_6 alkyl), và dị vòng(C_1-C_6 alkyl);

R_1 được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C_1-C_6 alkyl), CN, amino, alkylamino, dialkylamino, floalkyl, alkoxy, heteroaryl(C_1-C_6 alkyl), và dị vòng(C_1-C_6 alkyl), trong đó alkyl, aryl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm $C_1 - C_6$ alkyl, halo, CN, hydroxy, metoxy, amino, C_1-C_4 alkyl amino, di(C_1-C_4 alkyl)amino, CF_3 , $--SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, và C_3-C_6 xycloalkyl;

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, halo, và xyano, trong đó alkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

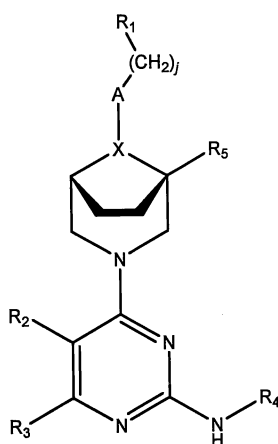
R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro và đoteri;

R_4 là aryl một vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl một vòng hoặc hai vòng trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế

được chọn từ nhóm gồm C₁-C₆ alkyl, heteroxycloalkyl, halo, CN, hydroxy, --CO₂H, C₁-C₆ alkoxy, amino, --N(C₁-C₆ alkyl)(CO)(C₁-C₆ alkyl), --NH(CO)(C₁-C₆ alkyl), --(CO)NH₂, --(CO)NH(C₁-C₆ alkyl), --(CO)N(C₁-C₆ alkyl)₂, --(C₁-C₆ alkyl)amino, --N(C₁-C₆ alkyl)₂, --SO₂-(C₁-C₆ alkyl), --(SO)NH₂, và C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkoxy, hoặc heteroxycloalkyl đã nêu có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₆ alkyl, halo, CN, OH, alkoxy, amino, --CO₂H, --(CO)NH₂, --(CO)NH(C₁-C₆ alkyl), hoặc --(CO)N(C₁-C₆ alkyl)₂, và trong đó alkyl này có thể được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

h là 1, *j* là 1, 2, hoặc 3; và *q* là 0, 1 hoặc 2.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là N;

A được chọn từ nhóm gồm liên kết, C=O, --SO₂--, --(C=O)NR₀--, và --(CR_aR_b)_q--, trong đó R₀ là H hoặc C₁-C₄ alkyl, và R_a và R_b độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl)heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), và dị vòng(C₁-C₆ alkyl);

R₁ được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), CN, amino, alkylamino, dialkylamino, floalkyl, alkoxy, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), và dị vòng(C₁-C₆ alkyl), trong đó alkyl, aryl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C₁-C₆ alkyl, halo, CN, hydroxy, metoxy, amino, C₁-C₄ alkyl amino, di(C₁-C₄ alkyl)amino, CF₃, --SO₂-(C₁-C₆ alkyl), và C₃-C₆ xycloalkyl;

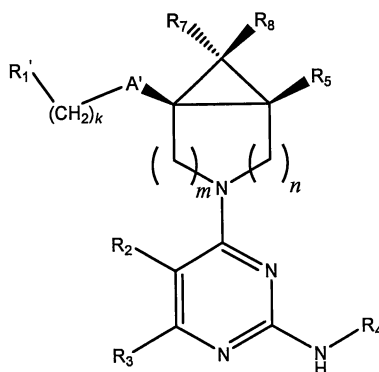
R₂ được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, halo, và xyano, trong đó alkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro và đơteri;

R_4 là aryl một vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl một vòng hoặc hai vòng trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C_1 - C_6 alkyl, heteroxycloalkyl, halo, CN, hydroxy, $--CO_2H$, C_1 - C_6 alkoxy, amino, $--N(C_1-C_6 \text{ alkyl})(CO)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $--NH(CO)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $--(CO)NH_2$, $--(CO)NH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $--(CO)N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $--(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ amino, $--N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $--SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $--(SO)NH_2$, và C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkoxy, hoặc heteroxycloalkyl đã nêu có thể được thế bằng một hoặc nhiều C_1 - C_6 alkyl, halo, CN, OH, alkoxy, amino, $--CO_2H$, $--(CO)NH_2$, $--(CO)NH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $--(CO)N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, và trong đó alkyl này có thể được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R_5 được chọn từ nhóm gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, và hydroxyl; j là 0, 1, 2, hoặc 3; và q là 0, 1 hoặc 2.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

A' được chọn từ nhóm gồm liên kết, $C=O$, $--SO_2--$, $--(C=O)NR_0'$, $--NR_0'(C=O)--$, và $--(CR_a'R_b')_q--$, trong đó R_0' là H hoặc C_1 - C_4 alkyl, và R_a' và R_b' độc lập là hydro, đơteri, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_6 alkyl), heteroaryl, (C_1 - C_6 alkyl)heteroaryl, heteroaryl(C_1 - C_6 alkyl), và dị vòng(C_1 - C_6 alkyl);

R_1' được chọn từ nhóm gồm hydro, đơteri, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C_1 - C_6 alkyl), CN, amino, alkylamino, dialkylamino, floalkyl, alkoxy, heteroaryl(C_1 - C_6 alkyl), và dị vòng(C_1 - C_6 alkyl), trong đó alkyl, aryl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C_1 - C_6 alkyl, halo, CN, hydroxy, metoxy, amino, C_1 - C_4 alkyl amino, di(C_1 - C_4 alkyl)amino, CF_3 , $--SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R₂ được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, halo, và xyano, trong đó alkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R₃ được chọn từ nhóm gồm hydro và đoteri;

R₄ là aryl một vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl một vòng hoặc hai vòng trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C₁-C₆ alkyl, heteroxycloalkyl, halo, CN, hydroxy, --CO₂H, C₁-C₆ alkoxy, amino, --N(C₁-C₆ alkyl)(CO)(C₁-C₆ alkyl), --NH(CO)(C₁-C₆ alkyl), --(CO)NH₂, --(CO)NH(C₁-C₆ alkyl), --(CO)N(C₁-C₆ alkyl)₂, --(C₁-C₆ alkyl)amino, --N(C₁-C₆ alkyl)₂, --SO₂-(C₁-C₆ alkyl), --(SO)NH₂, và C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkoxy, hoặc heteroxycloalkyl đã nêu có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₆ alkyl, halo, CN, OH, alkoxy, amino, --CO₂H, --(CO)NH₂, --(CO)NH(C₁-C₆ alkyl), hoặc --(CO)N(C₁-C₆ alkyl)₂, và trong đó alkyl này có thể được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R₇ và R₈ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, aryl, heteroaryl, (aryl)C₁-C₆ alkyl, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl, (dị vòng)C₁-C₆ alkyl, (C₁-C₆ alkyl)aryl, (C₁-C₆ alkyl)heteroaryl, hoặc (C₁-C₆ alkyl)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

k là 0, 1, 2, hoặc 3; *m* và *n* đều là 1; và *q* là 0, 1 hoặc 2.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

[(1S)-2,2-difloxyclopropyl]{(1R,5S)-3-[2-({5-flo-6-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

(1R,5S)-N-etyl-3-[2-(1,2-thiazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;

4-{(1R,5S)-8-[(2,2-difloxyclopropyl)metyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin;

(1R,5S)-3-(2-{[5-clo-6-(metylcarbamoyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-N-etyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;

xyclopropyl[(1R,5S)-3-(2-{[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-((1R,5S)-8-[1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-amin;
 4-((4-[(1R,5S)-8-((1S)-2,2-difloxypropyl)carbonyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-N,6-dimetylpyridin-2-carboxamit;
 5-((4-[(1R,5S)-8-((1R,2S)-2-floxypropyl)carbonyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit;
 xyclopropyl[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;
 3-((1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}butannitril;
 5-((4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-N-etyl-3-metylpyridin-2-carboxamit;
 3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]butannitril;
 5-((4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-3-metylpyridin-2-carboxamit;
 (1R,5S)-N-etyl-3-(2-{[5-flo-6-(metylcarbamoil)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;
 3-clo-5-((4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamit;
 (1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-N-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;
 (3,3-difloxylobutyl)[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;
 1-((1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metyl)xyclopropancarbonitril;
 3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]butannitril;
 (1S,2R)-2-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl}xyclopropancarbonitril;
 (1R,2S)-2-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl}xyclopropancarbonitril;

[(1R,2R)-2-floxypropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanone;

[(1R,2R)-2-floxypropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanone

(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamide;

(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-N-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamide;

N,3-dimethyl-5-[(4-{(1R,5S)-8-[(3-methoxytetrahydro-3H-pyran-3-yl)methyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl)amino]pyridin-2-carboxamide;

{3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl}acetonitrile;

4-({4-[8-(cyanomethyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-ethylbenzamide;

(1R,5S)-N-(cyanomethyl)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamide;

5-({4-[(1R,5S)-8-[(1S,2R)-2-floxypropyl]carbonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl)amino)-N,3-dimethylpyridin-2-carboxamide;

5-({4-[(1R,5S)-8-(cis-3-cyanoxycyclobutyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimethylpyridin-2-carboxamide;

5-({4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-difloxypropyl]carbonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl)amino)-3-fluoropyridin-2-carboxamide

5-({4-[(1R,5S)-8-[(1R)-2,2-difloxypropyl]methyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl)amino)-N,3-dimethylpyridin-2-carboxamide;

N,3-dimethyl-5-({4-[(1R,5S)-8-(1,2-oxazol-5-ylmethyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)pyridin-2-carboxamide;

2-[5-({4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-difloxypropyl]carbonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl]-2-methylpropanenitrile;

3-{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}propanenitrile;

(1R,5S)-N-ethyl-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamide;

4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]methyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin;

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl][(1R,5S)-3-(2-{[5-flo-6-(2-hydroxyethyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl][(1R,5S)-3-(2-{[5-flo-6-(3-hydroxyazetidin-1-yl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

[(1R,5S)-3-(2-{[5-clo-6-(2-hydroxyetoxy)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl][(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]metanon;

{3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]oxetan-3-yl}axetonitril;

[(1R,5S)-3-(2-{[5-clo-6-(2-hydroxyethyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl][(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]metanon;

2-[(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]pyridin-4-carbonitril;

3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]xyclobutancarbonitril;

2-[(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1,3-oxazol-5-carbonitril;

(1R,5S)-N-(2-xvanoetyl)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;

N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-oxazol-4-ylmethyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin;

4-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-6-(hydroxymethyl)-N-methylpyridin-2-carboxamit;

(1-floxycyclopropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin;

xyclopropyl{(1R,5S)-3-[2-(1,2-thiazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]{(1R,5S)-3-[2-({5-flo-6-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;
 5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit;
 4-[(1R,5S)-8-{[(1R)-2,2-difloxycyclopropyl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin;
 6-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxamit;
 5-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)pyridin-2-sulfonamit;
 5-({4-[(1R,5S)-8-(trans-3-xyanoxyclobutyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit;
 1,2-oxazol-5-yl{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;
 N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(metylsulfonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin;
 (1S,2S)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metyl}xyclopropancarbonitril;
 3-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)-N-propyl-1H-pyrazol-5-carboxamit;
 (1S,2S)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metyl}xyclopropancarbonitril;
 xyclopropyl{(1R,5S)-3-[5-flo-2-(pyridazin-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;
 4-({4-[6-(2,2-diflopropanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)-N-etyl-2-metylbenzamit;
 (1S,2S)-2-xyano-N-[(1S,5R,6R)-3-(2-{[6-(2-hydroxyetoxy)pyridin-3-yl]amino}-5-metylpyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropancarboxamit;
 N-[(1S,5R)-3-(5-clo-2-{[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropancarboxamit;

(1S)-2,2-diflo-N-[(1S,5R,6R)-3-(5-flo-2-{[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

(1S)-2,2-diflo-N-[(1S,5S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

N-{(1S,5R,6R)-3-[5-flo-2-({6-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl}xyclopropanecarboxamit;

5-[(4-{(1S,5R,6R)-1-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-3-yl}-5-flopyrimidin-2-yl)amino]-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit;

N-{(1S,5R,6R)-3-[2-({5-clo-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyridin-3-yl}amino)-5-flopyrimidin-4-yl]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl}xyclopropanecarboxamit;

(1R)-2,2-diflo-N-[(1R,5S,6S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

5-[(4-{(1R,5S,6S)-1-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-3-yl}-5-flopyrimidin-2-yl)amino]-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit;

N-[(1R,5S)-3-(5-clo-2-{[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit; và

(1S)-2,2-diflo-N-[(1R,5S,6S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án nhất định khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

N-etyl-4-({5-flo-4-[6-(2-flo-2-metylpropanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-2-metylbenzamid;

N-etyl-2-metyl-4-({4-[6-(trifloaxetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)benzamid; và

4-({4-[6-(2,2-diflopropanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-etylbenzamid;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

4-({4-[8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)-N-etylbenzamid;

N-etyl-4-({5-flo-4-[8-(trifloaxetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-2-metylbenzamid;

(1R,5S)-3-(2-{[5-metyl-6-(metylcarbamoyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid;

(1R,5S)-N-(xyanometyl)-3-(2-{[5-metyl-6-(metylcarbamoyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid;

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamid;

tert-butyl 3-(2-{[4-(etylcarbamoyl)-3-metylphenyl]amino}-5-flopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat;

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1R,2R)-2-xyanoxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamid;

3-clo-5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamid;

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-thiazol-5-ylmetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin;

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-3-metylpyridin-2-carboxamid;

[(1S)-2,2-difloxyclopropyl]({(1R,5S)-3-[2-({6-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

3-clo-5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1R,2R)-2-xyanoxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamid;

[(1S)-2,2-difloxyclopropyl][(1R,5S)-3-(2-{[5-flo-6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

5-[(4-({(1R,5S)-8-[(2,2-difloxyclopropyl)carbonyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl)amino)-3-metylpyridin-2-carboxamid;

5-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamid;

(1R,5S)-N-etyl-3-(2-{[5-metyl-6-(metylcarbamoyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;

[(1S)-2,2-difloxyclopropyl]{(1R,5S)-3-[2-({6-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-oxazol-5-ylmetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin;

xyclopropyl{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1R,2R)-2-xyanoxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-3-flo-N-metylpyridin-2-carboxamit;

[(1R)-2,2-difloxyclopropyl]{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon; và

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1R)-2,2-difloxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-3-flo-N-metylpyridin-2-carboxamit;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

(1R)-2,2-diflo-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

N-[(1S,5R,6R)-3-[5-flo-2-({6-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

N-[(1S,5R,6R)-3-(2-{[5-clo-6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]amino}-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit; và

N-[(1S,5R,6R)-3-(5-flo-2-{[6-(2-hydroxyetyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất [(1S)-2,2-difloxyclopropyl]{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon; hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất [(1S)-2,2-difloxyclopropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon; hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất 5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxypropyl]carbonyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-3-fluoro-N-methylpyridin-2-carboxamid; hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất (1R,5S)-N-ethyl-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid; hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất [(1R)-2,2-difloxypropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon; hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất (1S)-2,2-difluoro-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-fluoro-2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamid, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án nhất định khác, sáng chế đề xuất hợp chất (1R,2R)-2-xyano-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-fluoro-2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamid hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất (1R,2R)-2-xyano-N-[(1S,5S)-3-{5-fluoro-2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-(hydroxymethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamid; hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất (1R,2R)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl}xyclopropanecarbonitril; hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án nhất định khác, sáng chế đề xuất hợp chất 4-{(1R,5S)-8-[(2,2-difloxypropyl)methyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin; hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm hoặc thuốc thú y chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ viêm, bệnh tự miễn, viêm thần kinh, viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, bệnh lý khớp cột sống, viêm khớp lupus ban đỏ hệ thống, viêm thận lupus, viêm xương khớp, viêm khớp gút, đau, sốt, bệnh sarcoid phổi, bệnh bụi phổi, bệnh tim mạch, xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim, huyết khối, suy tim xung huyết và thương

tổn tái tưới máu tim, bệnh cơ tim, đột quỵ, thiếu máu cục bộ, thương tổn tái tưới máu, phù não, chấn thương não, thoái hóa thần kinh, bệnh gan, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, viêm thận, viêm võng mạc, bệnh võng mạc, thoái hóa điểm vàng, tăng nhãn áp, bệnh tiểu đường (typ 1 và typ 2), bệnh thần kinh do đái tháo đường, nhiễm virus và vi khuẩn, đau cơ, sốc nội độc tố, hội chứng sốc do độc tố, bệnh tự miễn, bệnh loãng xương, đa xơ cứng, lạc nội mạc tử cung, đau bụng kinh, viêm âm đạo, nhiễm nấm candida, bệnh ung thư, xơ hóa, bệnh béo phì, phì đại cơ, viêm đa cơ, viêm da cơ, viêm gan tự miễn, xơ gan mật nguyên phát, viêm xơ đường mật nguyên phát, bạch biến, rụng tóc, bệnh Alzheimer, ban đỏ trên da, eczema, bệnh vẩy nến, viêm da cơ địa và chấy ngứa, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp trên đây trong đó hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

4-({4-[8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)-N-etylbenzamid;

N-etyl-4-({5-flo-4-[8-(trifloaxetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-2-metylbenzamid;

(1R,5S)-3-(2-{[5-metyl-6-(metylcarbamoyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid;

(1R,5S)-N-(xyanometyl)-3-(2-{[5-metyl-6-(metylcarbamoyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid;

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamid;

tert-butyl 3-(2-{[4-(etylcarbamoyl)-3-metylphenyl]amino}-5-flopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat;

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1R,2R)-2-xyanoxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamid;

3-clo-5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamid;

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-thiazol-5-ylmetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin;

5-({4-[(1R,5S)-8-{{(1S)-2,2-difloxycyclopropyl}carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-3-methylpyridin-2-carboxamit;

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]{{(1R,5S)-3-[2-({6-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

3-clo-5-({4-[(1R,5S)-8-{{(1R,2R)-2-xyanoxycyclopropyl}carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-N-methylpyridin-2-carboxamit;

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl][(1R,5S)-3-(2-{{5-flo-6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl}amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

5-[(4-{{(1R,5S)-8-[(2,2-difloxycyclopropyl)carbonyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-3-methylpyridin-2-carboxamit;

5-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimethylpyridin-2-carboxamit;

(1R,5S)-N-etyl-3-(2-{{5-metyl-6-(metylcarbamoyl)pyridin-3-yl}amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]{{(1R,5S)-3-[2-({6-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-oxazol-5-ylmetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin;

xyclopropyl{{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

5-({4-[(1R,5S)-8-{{(1R,2R)-2-xyanoxycyclopropyl}carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-3-flo-N-methylpyridin-2-carboxamit;

[(1R)-2,2-difloxycyclopropyl]{{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

5-({4-[(1R,5S)-8-{{(1R)-2,2-difloxycyclopropyl}carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-3-flo-N-methylpyridin-2-carboxamit;

N-etyl-4-({5-flo-4-[6-(2-flo-2-metylpropanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-2-metylbenzamit;

(1R)-2,2-diflo-N-[(1S,5R,6R)-3-{{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl}xyclopropan-carboxamit;

N-etyl-2-metyl-4-({4-[6-(trifloaxetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)benzamit;

4-({4-[6-(2,2-diflopropanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-etylbenzamid;

4-({4-[6-(xyclopropylcarbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-etyl-2-metylbenzamid;

N-({(1S,5R,6R)-3-[5-flo-2-({6-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl}xyclopropanocarboxamid;

N-[(1S,5R,6R)-3-(2-{[5-clo-6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]amino}-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanocarboxamid; và

N-[(1S,5R,6R)-3-(5-flo-2-{[6-(2-hydroxyetyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanocarboxamid;

hoặc muối được dụng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh vảy nến, bạch biến, rụng tóc, hoặc viêm da cơ địa bằng cách cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

[(1S)-2,2-difloxyclopropyl]{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

[(1S)-2,2-difloxyclopropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-3-flo-N-metylpyridin-2-carboxamid;

(1R,5S)-N-etyl-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid;

[(1R)-2,2-difloxyclopropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

(1S)-2,2-diflo-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanocarboxamid;

(1R,2R)-2-xyano-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanocarboxamid;

(1R,2R)-2-xyano-N-[(1S,5S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanocarboxamid;

(1R,2R)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl}xyclopropanecarbonitril; và
 4-{(1R,5S)-8-[(2,2-difloxycyclopropyl)metyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin;
 hoặc muối được dùng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lupus ban đỏ hệ thống hoặc viêm thận lupus bằng cách cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-3-flo-N-metylpyridin-2-carboxamit;

(1R,5S)-N-etyl-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;

[(1R)-2,2-difloxycyclopropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

(1S)-2,2-diflo-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

(1R,2R)-2-xyano-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

(1R,2R)-2-xyano-N-[(1S,5S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

(1R,2R)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl}xyclopropanecarbonitril; và

4-{(1R,5S)-8-[(2,2-difloxycyclopropyl)metyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin;
 hoặc muối được dùng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa xơ gan mật nguyên phát, viêm gan tự miễn, viêm xơ đường mật nguyên phát bằng cách cho động

vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-3-flo-N-metylpyridin-2-carboxamit;

(1R,5S)-N-etyl-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;

[(1R)-2,2-difloxycyclopropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

(1S)-2,2-diflo-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

(1R,2R)-2-xyano-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

(1R,2R)-2-xyano-N-[(1S,5S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-(hydroxymetyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

(1R,2R)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl}xyclopropanecarbonitril; và

4-{(1R,5S)-8-[(2,2-difloxycyclopropyl)metyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin;

hoặc muối được dụng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, hoặc viêm loét đại tràng bằng cách cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-3-flo-N-metylpyridin-2-carboxamit;
 (1R,5S)-N-etyl-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;
 [(1R)-2,2-difloxycyclopropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;
 (1S)-2,2-diflo-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;
 (1R,2R)-2-xyano-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;
 (1R,2R)-2-xyano-N-[(1S,5S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;
 (1R,2R)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl}xyclopropanecarbonitril; và
 4-{(1R,5S)-8-[(2,2-difloxycyclopropyl)metyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin;
 hoặc muối được dụng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa đa xơ cứng bằng cách cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;
 [(1S)-2,2-difloxycyclopropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;
 5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-3-flo-N-metylpyridin-2-carboxamit;
 (1R,5S)-N-etyl-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;
 [(1R)-2,2-difloxycyclopropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

(1S)-2,2-diflo-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;
 (1R,2R)-2-xyano-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;
 (1R,2R)-2-xyano-N-[(1S,5S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;
 (1R,2R)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl}xyclopropanecarbonitril; và
 4-{(1R,5S)-8-[(2,2-difloxyclopropyl)metyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin;
 hoặc muối dược dụng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn hoặc tình trạng được chọn từ bệnh bạch cầu tủy cấp, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho T cấp, đa u tủy, ung thư tuyến tụy, u não, u thần kinh đệm bao gồm u não tế bào hình sao, u tế bào thần kinh đệm ít gai, và u nguyên bào thần kinh đệm, thương tổn CNS cấp bao gồm chấn thương não, viêm não, đột quy, và chấn thương tủy sống, động kinh, cơn động kinh, PD, ALS, sa sút trí tuệ thùy trán-thái dương, và với các rối loạn thần kinh-tâm thần bao gồm tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm, trầm cảm kháng điều trị, PTSD, lo âu, và các bệnh não qua trung gian tự kháng thể, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat dược dụng của hợp chất hoặc muối này.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà chất ức chế JAK được chỉ định để điều trị, ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc solvat dược dụng của hợp chất hoặc muối này.

Lượng hữu hiệu điều trị được sử dụng trong phương pháp này có thể từ 0,01 mg/kg thể trọng/ngày đến 100 mg/kg thể trọng/ngày. Lượng hữu hiệu điều trị được sử dụng trong phương pháp này có thể từ 0,1 mg/kg thể trọng/ngày đến 10 mg/kg thể trọng/ngày.

Các hợp chất theo sáng chế mà có cùng công thức phân tử nhưng khác nhau về bản chất hoặc trình tự liên kết các nguyên tử của chúng hoặc trật tự sắp xếp các

nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là "đồng phân". Các chất đồng phân khác về trật tự sắp xếp các nguyên tử của chúng gọi là "chất đồng phân lập thể". Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ thấy được rằng hợp chất có công thức I có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân không đối quang *đối xứng cis-* và *trans-*.

Tất cả các chất đồng phân (ví dụ, *cis-*, *trans-*, hoặc các chất đồng phân không đối quang) của hợp chất được mô tả trong bản mô tả đơn độc cũng như hỗn hợp bất kỳ đều thuộc phạm vi của các hợp chất được mô tả. Tất cả các dạng này, bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, solvat (bao gồm hydrat), chất đồng phân hõ biến, và hỗn hợp của chúng đều thuộc phạm vi của các hợp chất được mô tả. Các hỗn hợp đồng phân lập thể, ví dụ, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, có thể tách được thành các chất đồng phân tương ứng của chúng bằng các phương pháp tách thích hợp đã biết. Ví dụ, các hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ bằng cách kết tinh phân đoạn, sắc kí, phân bố dung môi, và các quy trình tương tự. Việc tách có thể thực hiện ở cấp độ một trong số các hợp chất ban đầu hoặc ở hợp chất có công thức I. Các chất đồng phân đối ảnh có thể tách được thông qua việc tạo thành muối đồng phân không đối quang, ví dụ bằng cách tạo muối với axit bất đối tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, hoặc bằng cách sắc kí, ví dụ HPLC, sử dụng cơ chất sắc kí với phối tử bất đối. Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng đồng vị được dùng trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng các nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối chiếm ưu thế trong tự nhiên.

Ví dụ về các chất đồng vị thích hợp để đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm, các chất đồng vị của hydro, như ^2H , và ^3H , cacbon, như ^{11}C , ^{13}C , và ^{14}C , clo, như ^{36}Cl , flo, như ^{18}F , iot, như ^{123}I và ^{125}I , nitơ, như ^{13}N và ^{15}N , oxy, như ^{15}O , ^{17}O , và ^{18}O , phospho, như ^{32}P , và lưu huỳnh, như ^{35}S .

Các hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng đồng vị nhất định, ví dụ, các hợp chất kết hợp đồng vị có hoạt tính phóng xạ, là hữu dụng trong các nghiên cứu về phân phối thuốc và/hoặc mô cơ chất. Các chất đồng vị phóng xạ triti, tức là ^3H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , đặc biệt hữu dụng cho mục đích này xét theo quan điểm về sự kết hợp dễ dàng và phương tiện phát hiện dễ dàng.

Việc thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri, tức là ^2H , có thể tạo ra một số ích lợi về mặt chữa bệnh do độ bền chuyển hóa cao, ví dụ, thời gian bán hủy in vivo cao hoặc yêu cầu về liều lượng thấp, và do đó có thể nên tiến hành trong một số trường hợp. Việc thế bằng các chất đồng vị phát positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể hữu dụng trong các nghiên cứu về chụp cắt lớp phát positron (PET) để kiểm tra sự chiếm chỗ của thụ thể nền. Các hợp chất có công thức I đánh dấu đồng vị thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trong phần điều chế và phần ví dụ kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không đánh dấu được sử dụng trước đây.

Trong việc sử dụng trong điều trị các rối loạn ở động vật có vú, hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa hợp chất này có thể được sử dụng đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, khu trú, đường trực tràng, qua niêm mạc, đường ruột. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm không trực tiếp để tạo ra tác dụng hệ thống hoặc tiêm trực tiếp vào vùng bị đau. Việc sử dụng khu trú bao gồm điều trị da hoặc cơ quan dễ tiếp cận bằng cách dùng cục bộ, ví dụ, mắt hoặc tai. Đường dùng này cũng bao gồm phân phối qua da để tạo ra tác dụng hệ thống. Việc sử dụng đường trực tràng bao gồm các dạng thuốc đạn. Các đường dùng được ưu tiên là đường miệng và ngoài đường tiêu hóa.

Muối được dùng của các hợp chất có công thức I bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ của hợp chất này. Các muối cộng axit thích hợp được điều chế từ các axit mà để điều chế các muối không độc. Ví dụ bao gồm các muối axetat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, borat, camsylat, xitrat, xyclamat, edisylat, esylat, format, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulfat, naphtylat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, pyroglutamat, sacarat, stearat, succinat, tanat, tartrat, tosylat, trifloaxetat và xinofloat.

Các muối bazơ thích hợp được tạo ra từ các bazơ tạo muối không độc. Ví dụ bao gồm các muối nhôm, arginin, benzathin, canxi, cholin, dietylamín, diolamin, glyxin, lysin, magie, meglumin, olamin, kali, natri, tromethamin và kẽm.

Muối hemi của các axit và bazơ cũng có thể được tạo ra, ví dụ, muối hemisulfat và hemicanxi. Về các muối thích hợp, xem tài liệu *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* của Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Muối được dụng của các hợp chất có công thức I lần lượt có thể được điều chế theo một hoặc nhiều trong số ba phương pháp sau: (i) bằng cách cho hợp chất có công thức I phản ứng với axit hoặc bazơ mong muốn; (ii) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ axit hoặc bazơ không bền từ tiền chất thích hợp của hợp chất có công thức I hoặc bằng cách mở vòng tiền chất vòng thích hợp, ví dụ, lacton hoặc lactam, bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ mong muốn; hoặc (iii) bằng cách chuyển một muối của hợp chất có công thức I thành muối khác bằng phản ứng với axit hoặc bazơ thích hợp hoặc bằng cột trao đổi ion thích hợp. Cả ba phản ứng này thường được thực hiện trong dung dịch. Muối thu được có thể kết tủa và được thu gom bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi. Mức độ ion hóa trong muối thu được có thể thay đổi từ ion hóa hoàn toàn đến hầu như không ion hóa.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng cách trộn, hòa tan, nghiền mịn, tạo viên trứng, tán bột, nhũ hóa, bao nang, sấy, các quy trình đông khô hoặc sấy phun thông thường.

Các dược phẩm để sử dụng theo sáng chế có thể được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang dược dụng bao gồm các tá dược và chất phụ trợ, mà tạo thuận lợi cho việc xử lý hoạt chất thành chế phẩm, mà có thể được sử dụng trong lĩnh vực dược. Việc phối chế chính xác tùy thuộc vào đường dùng được lựa chọn. Các tá dược và chất mang dược dụng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này và do đó thuộc phạm vi của sáng chế. Các tá dược và chất mang như vậy được mô tả, ví dụ, trong *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Pub. Co., New Jersey (1991). Các dạng bào chế theo sáng chế có thể hoạt động trong thời gian ngắn, giải phóng nhanh, hoạt động trong thời gian dài, và giải phóng kéo dài. Do đó, các dược phẩm cũng có thể được bào chế để giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng chậm.

Các dược phẩm thích hợp để sử dụng theo sáng chế bao gồm các dược phẩm trong đó các hoạt chất có mặt với lượng đủ để đạt được mục đích đã định, tức là, kiểm soát hoặc điều trị rối loạn hoặc bệnh. Cụ thể hơn, lượng hữu hiệu điều trị nghĩa là

lượng hợp chất hữu hiệu để ngăn ngừa, làm chậm hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng/dấu hiệu của bệnh hoặc kéo dài thời gian sống của bệnh nhân được điều trị.

Lượng hoạt chất, là hợp chất theo sáng chế, trong dược phẩm và dạng liều đơn vị của nó, có thể thay đổi hoặc điều chỉnh được trong phạm vi rộng tùy thuộc vào cách sử dụng, hiệu lực của hợp chất cụ thể và nồng độ mong muốn. Việc xác định lượng hữu hiệu điều trị thuộc về khả năng của người có kỹ năng trong lĩnh vực này. Nói chung, lượng hoạt chất sẽ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 99% trọng lượng chế phẩm.

Nói chung, lượng hữu hiệu điều trị của liều hoạt chất sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 100 mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn là khoảng 0,1 đến khoảng 10 mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn nữa là khoảng 0,3 đến 3 mg/kg thể trọng/ngày, còn tốt hơn là khoảng 0,3 đến 1,5 mg/kg thể trọng/ngày. Cần hiểu rằng liều có thể thay đổi tùy thuộc vào nhu cầu của từng đối tượng và mức độ nghiêm trọng của rối loạn hoặc bệnh cần điều trị.

Liều dùng mong muốn có thể có một cách thuận tiện ở dạng liều đơn hoặc liều chia nhỏ được dùng ở các khoảng cách thích hợp, ví dụ, là hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn các phân liều trên một ngày. Liều phụ, bản thân nó có thể chia được tiếp, ví dụ, thành một số dạng sử dụng phân tách lỏng lẻo riêng rẽ; như dạng hít nhiều lần từ bơm hoặc bằng cách dùng nhiều giọt nhỏ mắt.

Tương tự, cần hiểu rằng liều ban đầu được sử dụng có thể tăng quá mức giới hạn trên để nhanh chóng đạt được nồng độ mong muốn trong huyết tương. Mặt khác, liều ban đầu có thể nhỏ hơn mức tối ưu và liều hằng ngày có thể tăng dần trong khóa điều trị tùy thuộc vào tình trạng cụ thể. Nếu muốn, liều hằng ngày cũng có thể được chia thành nhiều liều để sử dụng, ví dụ, hai đến bốn lần một ngày.

Các hợp chất theo sáng chế hướng đến các hợp chất aminopyrimidinyl hữu dụng làm chất ức chế Janus kinaza (JAK-i). Các hợp chất này hữu dụng làm tác nhân điều trị để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn hoặc tình trạng được chọn từ viêm khớp dạng thấp, viêm cơ, viêm mạch, bệnh pemphigut, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, bệnh Alzheimer, bệnh lupus, viêm thận, bệnh vẩy nến, viêm da cơ địa, các rối loạn tuyến giáp tự miễn, đa xơ cứng, rối loạn trầm cảm nặng, dị ứng, hen, bệnh Sjogren, hội chứng khô mắt, thải loại mảnh ghép cơ quan, ghép dị chủng, bệnh tiểu đường typ I và các biến chứng bệnh tiểu đường, ung thư, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho T cấp, bệnh bạch cầu tế bào T ở người trưởng thành giống tế bào B hoạt hóa, u

lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh viêm ruột, sốc nhiễm khuẩn, loạn năng tim phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh hô hấp cấp, suy mòn, và các chỉ định khác trong đó việc ức chế miễn dịch/điều biến miễn dịch có thể cần thiết, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế.

Có các nhu cầu chủ yếu về tác nhân an toàn và hữu hiệu để kiểm soát các rối loạn liên quan đến JAK, như viêm da cơ địa, cả ở người và động vật. Thị trường điều trị viêm da cơ địa ở động vật hiện chủ yếu là các corticosteroid, mà gây ra đau đớn và các tác dụng phụ không mong muốn ở động vật, đặc biệt ở các động vật đồng hành như chó. Các chất chống histamin cũng được sử dụng, nhưng kém hiệu quả. Chế phẩm dùng cho chó chứa cyclosporin (ATOPICA™) hiện có bán trên thị trường để chống viêm da cơ địa, nhưng chế phẩm này đắt và có hiệu quả chậm. Ngoài ra, việc sử dụng ATOPICA™ cũng gây ra các vấn đề về dung nạp ở GI. Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế JAK có hiệu quả chọn lọc chống lại JAK1. Các hợp chất này được trọng vọng là tạo ra biện pháp thay thế cho việc sử dụng steroid và giải quyết được chứng ngứa kinh niên và viêm dai dẳng ở bệnh viêm da cơ địa hoặc từ từ làm chậm sau khi loại bỏ dị nguyên hoặc nguyên nhân, như bộ chết ở bệnh viêm da dị ứng do bộ chết.

Bản mô tả cùng bộc lộ việc sử dụng, phương pháp hoặc chế phẩm bất kỳ được xác định trên đây trong đó hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này, được sử dụng kết hợp với hợp chất có hoạt tính được lý khác, cụ thể là hợp chất thuộc nhóm đã xác định chức năng hoặc các hợp chất cụ thể được liệt kê dưới đây. Các tác nhân này có thể được sử dụng dưới dạng một phần của cùng dạng liều hoặc các dạng liều riêng rẽ, theo cùng một đường dùng hoặc theo các đường dùng khác nhau, và theo cùng phác đồ sử dụng hoặc theo các phác đồ sử dụng khác nhau theo thực hành được chuẩn mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết.

Các chất thích hợp để sử dụng trong liệu pháp kết hợp với hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, hoặc solvat được dụng của hợp chất hoặc muối này, cụ thể trong điều trị bệnh hô hấp, bao gồm: chất đối kháng protein hoạt hóa 5-lipoxygenaza (FLAP); chất đối kháng leukotrien (LTRA) như chất đối kháng LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, CysLT₁ hoặc CysLT₂, ví dụ montelukast hoặc zafirlukast; chất đối kháng thụ thể histamin, như chất đối kháng thụ thể histamin typ 1 hoặc chất đối kháng

thụ thể histamin typ 2, ví dụ, loratidine, fexofenadine, desloratidine, levocetirizine, methapyrilene hoặc cetirizine; chất chủ vận thụ thể nhận adrenalin $\alpha 1$ hoặc chất chủ vận thụ thể nhận adrenalin $\alpha 2$, ví dụ phenylephrine, methoxamine, oxymetazoline hoặc metylnorephrine; chất đối kháng thụ thể muscarin M3, ví dụ tiotropium hoặc ipratropium; chất đối kháng/chất chủ vận $\beta 2$ thụ thể muscarin M3 kép; chất ức chế PDE, như chất ức chế PDE3, chất ức chế PDE4 hoặc chất ức chế PDE5, ví dụ theophylline, sildenafil, vardenafil, tadalafil, ibudilast, cilomilast hoặc roflumilast; natri cromoglycate hoặc natri nedocromil; chất ức chế xyclooxygenaza (COX), như chất ức chế không chọn lọc (ví dụ, aspirin hoặc ibuprofen) hoặc chất ức chế có chọn lọc (ví dụ celecoxib hoặc valdecoxib); glucocorticosteroid, ví dụ, fluticasone, mometasone, dexamethasone, prednisolone, budesonide, ciclesonide hoặc beclamethasone; kháng thể đơn dòng kháng viêm, ví dụ infliximab, adalimumab, tanezumab, ranibizumab, bevacizumab hoặc mepolizumab; chất chủ vận $\beta 2$, ví dụ, salmeterol, albuterol, salbutamol, fenoterol hoặc formoterol, cụ thể chất chủ vận $\beta 2$ tác dụng kéo dài; chất đối kháng integrin, ví dụ natalizumab; chất ức chế phân tử gắn kết, như chất đối kháng VLA-4 ; chất đối kháng thụ thể kinin B₁ hoặc B₂; chất ức chế miễn dịch, như chất ức chế con đường IgE (ví dụ omalizumab) hoặc cyclosporine; chất ức chế metalloprotease nền (MMP), như chất ức chế MMP-9 hoặc MMP-12; chất đối kháng thụ thể tachykinin NK₁, NK₂ hoặc NK₃; chất ức chế proteaza, như chất ức chế elastaza, chymaza hoặc catheopsin G; chất chủ vận thụ thể adenosin A_{2a}; chất đối kháng thụ thể adenosin A_{2b}; chất ức chế urokinaza; chất chủ vận thụ thể dopamin (ví dụ ropinirole), cụ thể là chất chủ vận thụ thể dopamin D₂ (ví dụ, bromocriptine); chất điều biến con đường NF κ B, chất ức chế IKK; chất điều biến đường truyền tín hiệu xytokin khác như chất ức chế JAK kinaza, syk kinaza, p38 kinaza, SPHK-1 kinaza, Rho kinaza, EGF-R hoặc MK-2; chất tiêu niêm dịch, chất loãng đờm hoặc chất trị ho; chất kháng sinh; chất kháng virus; vaccin; chemokin; chất phong bế kênh natri biểu mô (ENaC) hoặc chất ức chế kênh natri biểu mô (ENaC); chất chủ vận thụ thể nucleotit, chất chủ vận P₂Y₂; chất ức chế thromboxan; niacin; chất ức chế 5-lipoxygenaza (5-LO), ví dụ Zileuton; yếu tố gắn kết, như VLAM, ICAM hoặc ELAM; thụ thể CRTH₂ (DP₂) chất đối kháng; chất đối kháng thụ thể prostaglandin D₂ (DP₁); chất ức chế prostaglandin D₂ synthaza tạo huyết (HPGDS); interferon- β , thụ thể TNF hòa tan của người, ví dụ Etanercept; chất ức chế HDAC; chất ức chế phosphoinositotit 3-kinaza

gama (PI3K γ); chất ức chế phosphoinositit 3-kinaza delta (PI3K δ); chất đối kháng thụ thể CXCR-1 hoặc CXCR-2 ; chất ức chế IRAK-4; và chất ức chế TLR-4 hoặc TLR-9 , bao gồm muối được dụng của các hợp chất được nêu tên cụ thể và solvat được dụng của các hợp chất được nêu tên cụ thể và muối này.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn liên quan đến JAK ở đối tượng, như người hoặc động vật có vú không phải người, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả. Các đối tượng thích hợp mà có thể điều trị được bao gồm động vật nuôi trong nhà hoặc động vật hoang, động vật đồng hành, như chó, mèo, ngựa và tương tự; gia súc bao gồm, bò và các động vật nhai lại khác, lợn, gia cầm, thỏ và tương tự; động vật linh trưởng, ví dụ khỉ, như khỉ rhesus và khỉ cynomolgus (còn gọi là khỉ ăn cua hoặc khỉ đuôi dài), khỉ đuôi sóc, khỉ tamarin, khỉ chimpanzee, khỉ macaque và tương tự; và động vật gặm nhấm, như chuột cống, chuột nhắt, chuột nhảy, chuột lang và tương tự. Theo một phương án, hợp chất này được sử dụng ở dạng được dụng, tùy ý trong chất mang được dụng.

Các tình trạng bệnh trong đó việc hướng đích có chọn lọc con đường JAK hoặc điều biến các JAK kinaza, cụ thể là JAK1 được dự định là hữu dụng trong điều trị bao gồm, viêm khớp, hen, các bệnh tự miễn, ung thư hoặc khối u, bệnh tiểu đường, các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý mất nhất định, viêm, viêm ruột, dị ứng hoặc các tình trạng, bệnh thoái hoá thần kinh, bệnh vẩy nến, và thải loại mảnh ghép. Các tình trạng bệnh lý mà có thể có lợi từ việc ức chế chọn lọc JAK1 sẽ được thảo luận chi tiết hơn sau đây.

Theo đó, hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó, và được phẩm chứa hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị nhiều tình trạng hoặc bệnh như các tình trạng hoặc bệnh sau:

Viêm khớp, bao gồm viêm khớp dạng thấp, viêm khớp tuổi thiếu niên, và viêm khớp vẩy nến;

Bệnh hoặc rối loạn tự miễn, bao gồm các bệnh hoặc rối loạn gọi là rối loạn tự miễn loại đơn tế bào hoặc đơn cơ quan, ví dụ bệnh tuyến giáp Hashimoto, thiếu máu huyết tán tự miễn, viêm dạ dày teo tự miễn ở bệnh thiếu máu ác tính, viêm não tuỷ tự miễn, viêm tinh hoàn tự miễn, bệnh Goodpasture, giảm tiểu cầu tự miễn, viêm mắt giao cảm, nhược cơ, bệnh Graves, xơ gan mật nguyên phát, viêm gan xâm lấn mạn

tính, viêm loét đại tràng và bệnh tiểu cầu thận màng, các bệnh liên quan đến rối loạn tự miễn hệ thống, ví dụ lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, hội chứng Reiter, viêm đa cơ - viêm da cơ, xơ cứng hệ thống, viêm đa động mạch nút, đa xơ cứng và pemphigoid bong nước, và các bệnh tự miễn khác, mà có thể trên cơ sở tế bào O (dịch thể) hoặc tế bào T, bao gồm hội chứng Cogan, viêm cột sống dính khớp, u hạt Wegener, rụng tóc tự miễn, bệnh tiểu đường typ I hoặc bệnh tiểu đường khởi phát ở tuổi thiếu niên, hoặc viêm tuyến giáp;

Các bệnh ung thư hoặc khối u, bao gồm ung thư ống tiêu hóa/dạ dày ruột, ung thư đại tràng, ung thư gan, ung thư da bao gồm khối u dưỡng bào và carcinom tế bào vảy, ung thư vú và tuyến vú, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, u lymphom, bệnh bạch cầu, bao gồm bệnh bạch cầu sinh tủy cấp và bệnh bạch cầu sinh tủy mạn tính, ung thư thận, ung thư phổi, ung thư cơ, ung thư xương, ung thư bàng quang, ung thư não, u hắc tố bao gồm u hắc tố ở miệng và u hắc tố di căn, sarcom Kaposi, u tủy bao gồm đa u tủy, rối loạn tăng sinh tủy, bệnh vồng mạc do tiểu đường tăng sinh, hoặc rối loạn có liên quan đến tạo mạch bao gồm các khối u rắn;

Bệnh tiểu đường, bao gồm bệnh tiểu đường typ I hoặc biến chứng bệnh tiểu đường;

Các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý ở mắt, bao gồm các bệnh tự miễn ở mắt, viêm kết giác mạc, viêm kết mạc mùa xuân, viêm màng bồ đào bao gồm viêm màng bồ đào có liên quan đến bệnh Behcet và viêm màng bồ đào do kính gây ra, viêm giác mạc, viêm giác mạc do herpes, viêm giác mạc hình chớp, loạn dưỡng nội mô giác mạc, sẹo đục giác mạc, bệnh premphigut ở mắt, loét Mooren, viêm màng cứng, bệnh mắt Grave, hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada, viêm khô kết giác mạc (khô mắt), mụn rộp giác mạc, viêm móng mắt thể mi, bệnh sarcoidosis, bệnh mắt do nội tiết, viêm mắt đồng cảm, viêm kết mạc dị ứng, hoặc sự tạo mạch mới ở mắt;

Các chứng viêm, dị ứng hoặc tình trạng bệnh lý ở ruột bao gồm bệnh Crohn và/hoặc viêm loét đại tràng, bệnh viêm ruột, các bệnh ở bụng, viêm trực tràng, viêm dạ dày ruột ưa eosin, hoặc tăng sinh dưỡng bào;

Các bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh tế bào thần kinh vận động, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Huntington, thiếu máu não, hoặc bệnh thoái hóa thần kinh do chấn thương, va đập, độc thần kinh do glutamat hoặc giảm oxy huyết; thương tổn thiếu máu/tái tưới máu ở bệnh đột quỵ, thiếu máu cục bộ

cơ tim, thiếu máu thận, đau tim, phì đại tim, xơ vữa động mạch và xơ cứng động mạch, giảm oxy huyết ở cơ quan, hoặc kết tụ tiểu cầu;

Các bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn ở da bao gồm viêm da cơ địa, eczema, bệnh vẩy nến, bệnh cứng bì, ngứa hoặc các tình trạng ngứa khác, bạch biến, rụng tóc;

Các phản ứng dị ứng bao gồm viêm da dị ứng ở động vật có vú (bao gồm các bệnh dị ứng ở ngựa như quá mẫn với vết cắn), eczema mùa hè, bệnh ngứa sweet ở ngựa, bệnh thở gấp của ngựa, bệnh viêm đường thở, tắc nghẽn đường thở tái phát, đáp ứng quá mức ở đường thở, hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính;

Hen và bệnh tắc nghẽn đường thở khác bao gồm hen mạn tính hoặc lưu cữu, hen muộn, viêm phế quản, hen phế quản, hen dị ứng, hen nội sinh, hen ngoại sinh, hoặc hen do bụi;

Thải loại mảnh ghép, bao gồm thải loại mảnh ghép tiểu đảo tụy, thải loại mảnh ghép tủy xương, bệnh ghép chống chủ, thải loại mảnh ghép cơ quan và tế bào như tủy xương, sụn, giác mạc, tim, đĩa gian đốt sống, tiểu đảo, thận, chi, gan, phổi, cơ, nguyên bào cơ, dây thần kinh, tụy, da, ruột non, hoặc khí quản, hoặc ghép dị chủng.

Tổng hợp hóa học

Các sơ đồ và phần mô tả sau đưa ra những chi tiết chung về việc điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực điều chế hợp chất có công thức cấu trúc tương tự. Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình được mô tả theo các sơ đồ sau, hoặc bằng các phương pháp cụ thể được mô tả trong các ví dụ, hoặc bằng các quy trình tương tự.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ thấy được rằng các điều kiện thử nghiệm đưa ra trong các sơ đồ sau đây là để minh họa cho các điều kiện thích hợp để thực hiện các biến đổi được thể hiện, và có thể cần hoặc muốn thay đổi các điều kiện chính xác được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức (I).

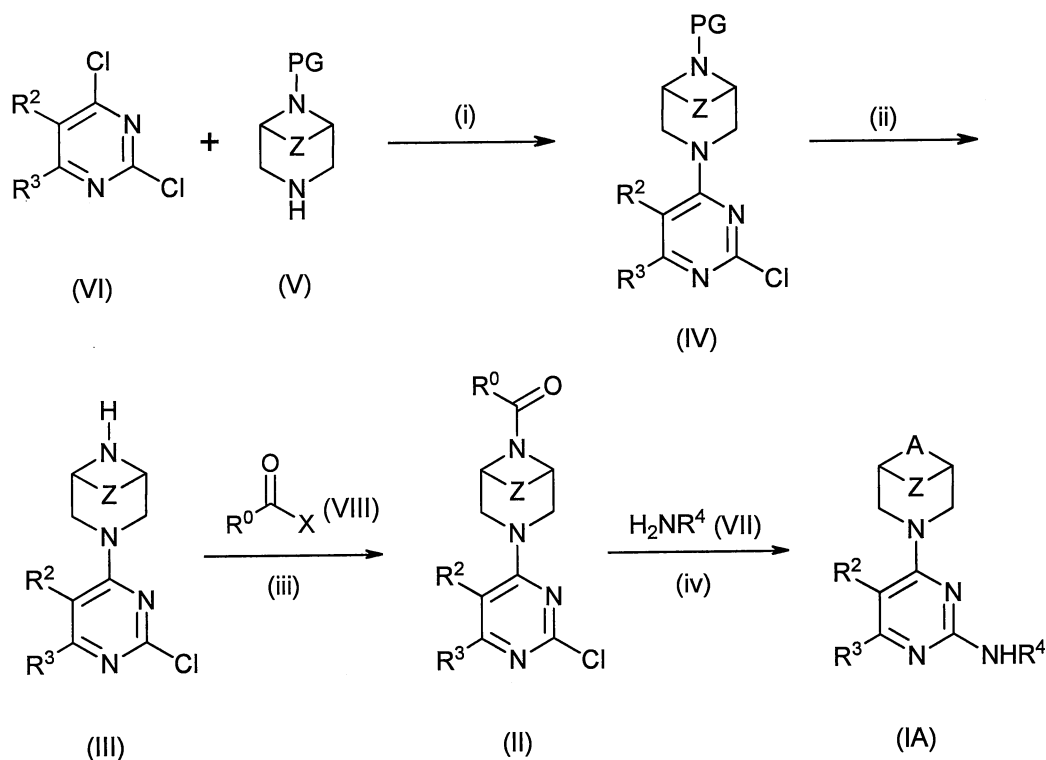
Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ thấy rằng có thể cần hoặc muốn bảo vệ to một hoặc nhiều nhóm nhạy cảm, để ngăn các phản ứng phụ xảy ra ở giai đoạn bất kỳ trong quá trình tổng hợp hợp chất theo sáng chế. Cụ thể, có thể

cần hoặc muốn bảo vệ các nhóm amino hoặc axit carboxylic. Các nhóm bảo vệ được sử dụng trong việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo cách thông thường. Xem, ví dụ, các nhóm bảo vệ được mô tả trong tài liệu *Protective Groups in Organic Synthesis* của Theodora W. Greene và Peter G. M. Wuts, tái bản lần thứ ba, (John Wiley và Sons, 1999), cụ thể là chương 7 (“Protection for the Amino Group”) và 5 (“Protection for the Carboxyl Group”), được kết hợp ở đây bằng cách biện dẫn, tài liệu này cũng mô tả các phương pháp để loại các nhóm bảo vệ như vậy.

Tất cả các dẫn xuất có công thức I có thể được điều chế bằng quy trình được mô tả trong các phương pháp chung được thể hiện dưới đây hoặc bằng các thay đổi thông thường từ đó. Sáng chế cũng bao gồm một hoặc nhiều quy trình bất kỳ như vậy để điều chế các dẫn xuất có công thức (I), ngoài các hợp chất trung gian mới được sử dụng trong đó. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ thấy được rằng các phản ứng sau có thể được đun nóng bằng nhiệt hoặc bằng bức xạ vi sóng.

Cũng sẽ thấy được rằng có thể cần hoặc muốn tiến hành các biến đổi theo trật tự khác với trật tự được mô tả trong các sơ đồ, hoặc thay đổi một hoặc nhiều bước biến đổi, để tạo ra hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Theo quy trình đầu tiên, các hợp chất có công thức (IA) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (VI) và (V), như được minh họa trên Sơ đồ 1.



Sơ đồ 1

Trong đó PG là tert-butoxycarbonyl; X là clo, hydroxyl, nhóm rời chuyển thích hợp hoặc anhydrit thích hợp; $Z = (CH_2)_n$; A là $--N(C=O)R^0--$;

Các hợp chất có công thức (VI), (V), (VIII) và (VII) có bán trên thị trường hoặc có thể tổng hợp được bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này theo tài liệu hoặc quy trình điều chế được mô tả trong bản mô tả. Các hợp chất có công thức (IA) có thể tách được thành các chất đồng phân đối ảnh tương ứng bằng cách tách bất đối raxemat nếu cần. Trong đó R^4 chứa nhóm bảo vệ như tert-butoxycarbonyl hoặc tosyl, các điều kiện loại bỏ bảo vệ thích hợp có thể được sử dụng nếu cần. Các điều kiện được ưu tiên bao gồm HCl 4M trong dioxan hoặc NaOH 5N trong dioxan.

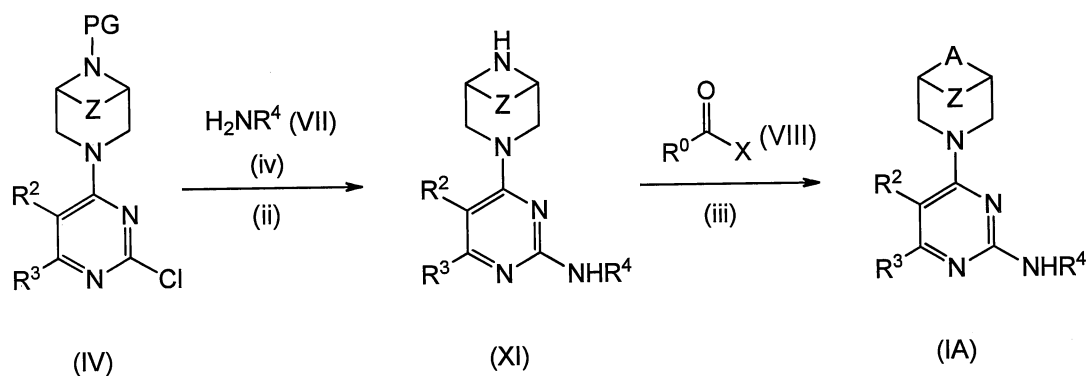
Các hợp chất có công thức (IA) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (II) theo bước quy trình (iv), phản ứng thế ái nhân bằng các hợp chất có công thức (VII) trong điều kiện kết hợp chéo Buchwald-Hartwig hoặc qua trung gian axit và nhiệt độ cao. Các điều kiện Buchwald-Hartwig điển hình bao gồm chất xúc tác paladi thích hợp với phối tử phosphin tạo chelat thích hợp với bazơ vô cơ trong dung môi hữu cơ thích hợp ở nhiệt độ tăng cao dùng nhiệt hoặc trong bức xạ vi sóng. Các điều kiện được ưu tiên bao gồm tris(dibenzylidenacetone)dipaladi (0) và 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl hoặc xantphos hoặc RuPHOS paladi (II) phenetylamin clorua với natri tert-butoxit hoặc kali phosphat hoặc xesi carbonat trong rượu tert-amyl hoặc DMSO ở nhiệt độ 120-140°C trong bức xạ vi sóng. Các điều kiện axit điển hình bao gồm axit vô cơ thích hợp trong dung môi rượu thích hợp ở nhiệt độ tăng cao bằng nhiệt hoặc trong bức xạ vi sóng. Các điều kiện được ưu tiên bao gồm axit clohydric đặc trong *iso*-propanol ở 140°C trong bức xạ vi sóng.

Các hợp chất có công thức (II) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (III) theo bước quy trình (iii), phản ứng tạo liên kết amit với các hợp chất có công thức (VIII), trong đó X có thể là clo, hydroxyl, nhóm rời chuyển hoặc anhydrit thích hợp. Trong đó các hợp chất có công thức (VIII) là clorua axit, các điều kiện được ưu tiên bao gồm trietylamin trong DCM ở nhiệt độ trong phòng. Trong đó các hợp chất có công thức (VIII) là axit carboxylic, sử dụng bước hoạt hóa axit carboxylic bằng bazơ vô cơ thích hợp và chất kết hợp thích hợp. Các điều kiện được ưu tiên bao gồm DIPEA hoặc trietylamin với HATU trong DCM hoặc DMF ở nhiệt độ trong phòng. Trong đó các hợp chất có công thức (VIII) là anhydrit, các điều kiện được ưu tiên bao gồm khuấy trong DCM ở nhiệt độ trong phòng. Trong đó các hợp chất có công thức (VII)

chứa các nhóm rời chuyển thích hợp như para-clophenoxy, các điều kiện được ưu tiên bao gồm DIPEA trong dioxan trong điều kiện hồi lưu.

Các hợp chất có công thức (III) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (IV) theo bước quy trình (ii) phản ứng loại bảo vệ qua trung gian axit vô cơ hoặc hữu cơ trong dung môi hữu cơ thích hợp. Các điều kiện được ưu tiên bao gồm axit clohydric hoặc THF trong dioxan hoặc DCM. Các hợp chất có công thức (IV) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (V) và (VI) theo bước quy trình (i), phản ứng thế ái nhân thơm với sự có mặt của bazơ vô cơ. Các điều kiện được ưu tiên bao gồm triethylamin trong metanol ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Theo quy trình thứ hai, các hợp chất có công thức (IA) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (IV) như được minh họa trên sơ đồ 2



Sơ đồ 2

Trong đó PG là tert-butoxycarbonyl; X là clo, hydroxyl, nhóm rời chuyển thích hợp hoặc anhydrit thích hợp; Z = (CH₂)_h; A là --N(C=O)R⁰--.

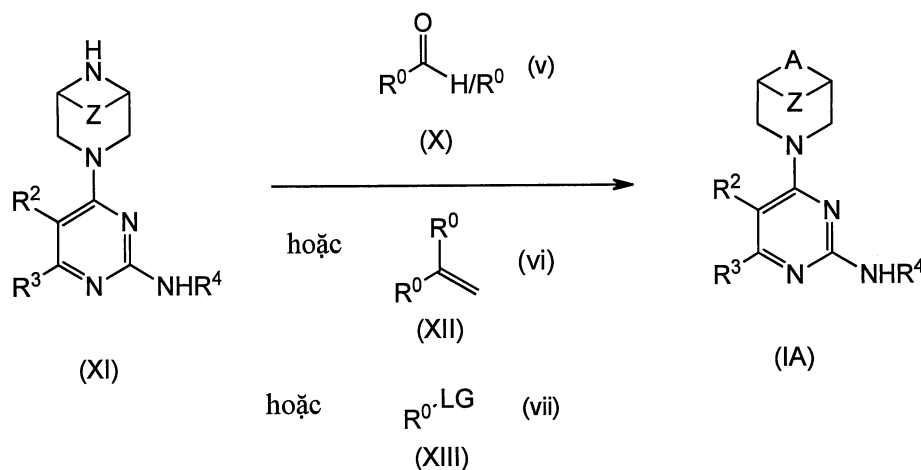
Các hợp chất có công thức (IV) có thể được điều chế như được mô tả trong sơ đồ 1.

Các hợp chất có công thức (VIII) và (VII) có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này theo tài liệu hoặc các phương pháp điều chế được mô tả ở đây. Các hợp chất có công thức (IA) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (IV) bằng các đảo ngược các bước được thể hiện trong sơ đồ 1. Các hợp chất có công thức (IA) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XI) và (VIII) theo bước quy trình (iii), phản ứng tạo liên kết amit như được mô tả trong sơ đồ 1.

Các hợp chất có công thức (XI) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (IV) theo bước quy trình (iv) và (ii), phản ứng thế ái nhân với các hợp chất có công thức (VII) trong điều kiện kết hợp chéo Buchwald-Hartwig hoặc qua trung gian

axit và nhiệt độ cao sau đó là phản ứng loại bảo vệ qua trung gian axit vô cơ hoặc hữu cơ như được mô tả trong sơ đồ 1. Theo cách khác, việc loại bảo vệ xảy ra *tại chỗ* trong bước quy trình (iv).

Theo quy trình thứ ba, các hợp chất có công thức (IA) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XI) như được minh họa trong sơ đồ 3.

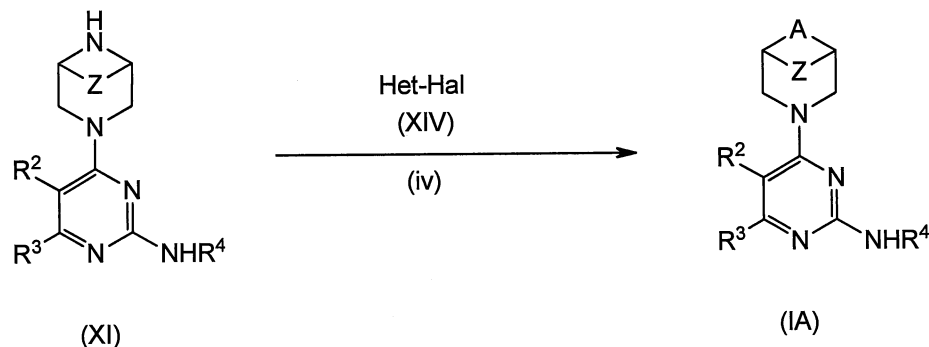


Sơ đồ 3

Trong đó A là NR⁰; Z = (CH₂)_n; LG là nhóm rời chuyển như clo, brom, iodo, tosylat, mesylat.

Các hợp chất có công thức (XI) có thể điều chế được như được mô tả trong sơ đồ 1. Các hợp chất có công thức (X), (XII) và (XIII) có bán trên thị trường hoặc có thể tổng hợp được bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này theo tài liệu hoặc quy trình điều chế được mô tả ở đây. Các hợp chất có công thức (IA) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XI) theo bước quy trình (v), phản ứng amin hóa khử bằng aldehyt hoặc keton có công thức (X) hoặc bước quy trình (vi), phản ứng cộng Michael với các alken liên hợp có công thức (XII) hoặc bước quy trình (vii), phản ứng alkyl hóa bằng các hợp chất có công thức (XIII). Các điều kiện được ưu tiên cho phản ứng amin hóa khử bao gồm natri triaxetoxibohydrua hoặc natri xyanobohydrua trong MeOH có hoặc không có bazơ vô cơ và axit vô cơ; như trietylamin và axit axetic. Các điều kiện được ưu tiên cho phản ứng cộng Michael bao gồm khuấy các hợp chất có công thức (XI) với alken liên hợp có công thức (XII) trong etanol ở nhiệt độ 0-140°C bằng nhiệt hoặc trong bức xạ vi sóng. Các điều kiện được ưu tiên cho phản ứng alkyl hóa bao gồm khuấy các hợp chất có công thức (XI) với các hợp chất có công thức (XIII) mà chứa nhóm rời chuyển thích hợp để alkyl hóa bằng bazơ vô cơ như natri carbonat với chất xúc tác như tert-butylamonium iodua.

Theo quy trình thứ tư, các hợp chất có công thức (IA) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XI) như được minh họa trong sơ đồ 4.

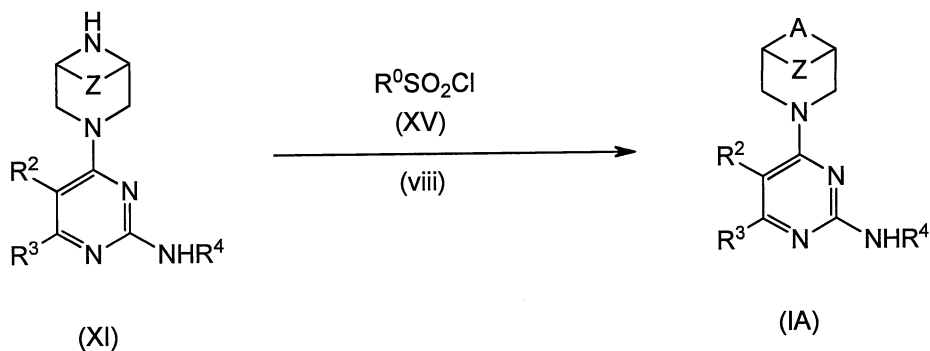


Sơ đồ 4

Trong đó A là NR^0 , $\text{Z} = (\text{CH}_2)_h$; trong đó R^0 là heteroaryl; Hal là flo, clo, brom, iodo.

Các hợp chất có công thức (XI) có thể điều chế được như được mô tả trong sơ đồ 1. Các hợp chất có công thức (XIV) có bán trên thị trường hoặc có thể tổng hợp được bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này theo tài liệu hoặc quy trình điều chế được mô tả ở đây. Các hợp chất có công thức (IA) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XI) theo bước quy trình (iv) phản ứng thế ái nhân với các hợp chất có công thức (XIV) trong điều kiện kết hợp chéo Buchwald-Hartwig như được mô tả trong sơ đồ 1 hoặc qua trung gian bazơ và nhiệt độ cao. Các điều kiện qua trung gian bazơ và nhiệt độ cao được ưu tiên bao gồm triethylamin trong isopropanol ở 160°C trong bức xạ vi sóng.

Theo quy trình thứ năm, các hợp chất có công thức (IA) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (XI) như được minh họa bằng sơ đồ 5.

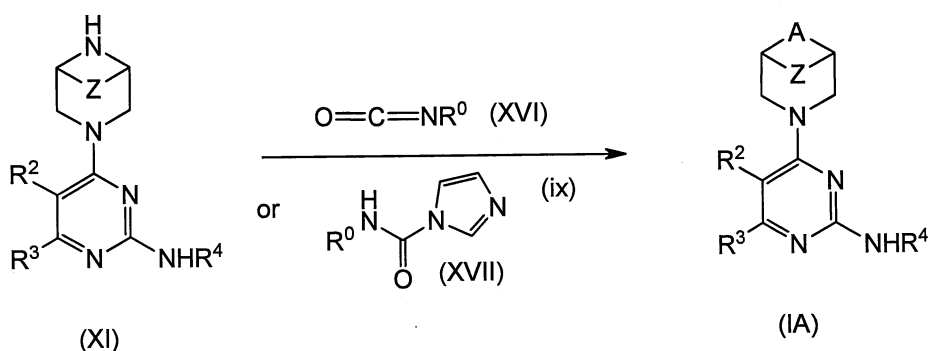


Sơ đồ 5

Trong đó A là NSO_2R^0 ; $\text{Z} = (\text{CH}_2)_h$.

Các hợp chất có công thức (XI) có thể điều chế được như được mô tả trong sơ đồ 1. Các hợp chất có công thức (XV) có bán trên thị trường hoặc có thể tổng hợp được bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này theo tài liệu hoặc quy trình điều chế được mô tả ở đây. Các hợp chất có công thức (IA) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XI) theo bước quy trình (viii) phản ứng tạo sulfonamit với các hợp chất có công thức (XV). Các điều kiện được ưu tiên bao gồm triethylamin trong DCM ở nhiệt độ trong phòng.

Theo quy trình thứ sáu, các hợp chất có công thức (IA) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XI) như được minh họa trong sơ đồ 6.



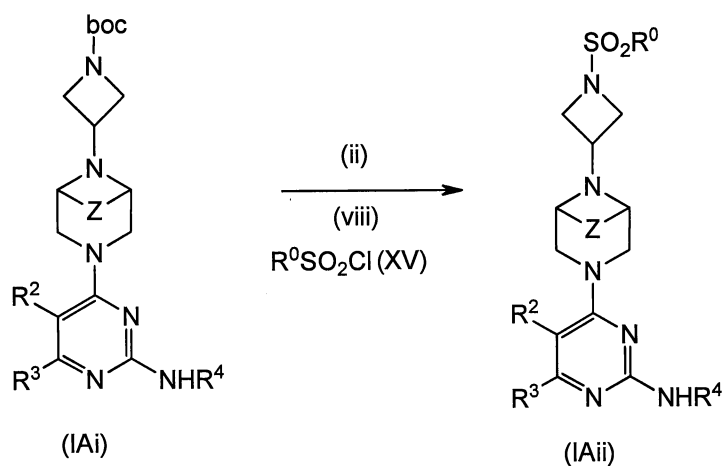
Sơ đồ 6

Trong đó A là $-N(C=O)NHR^0$; Z = $(CH_2)_h$.

Các hợp chất có công thức (XI) có thể điều chế được như được mô tả trong sơ đồ 1. Các hợp chất có công thức (XVI) và (XVII) có bán trên thị trường hoặc có thể tổng hợp được bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này theo tài liệu hoặc quy trình điều chế được mô tả ở đây.

Các hợp chất có công thức (IA) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XI) theo bước quy trình (ix), phản ứng tạo ure với isoxyanat có công thức (XVI) hoặc imidazoure có công thức (XVII). Các điều kiện được ưu tiên bao gồm triethylamin trong DCM ở nhiệt độ từ -50°C đến nhiệt độ trong phòng.

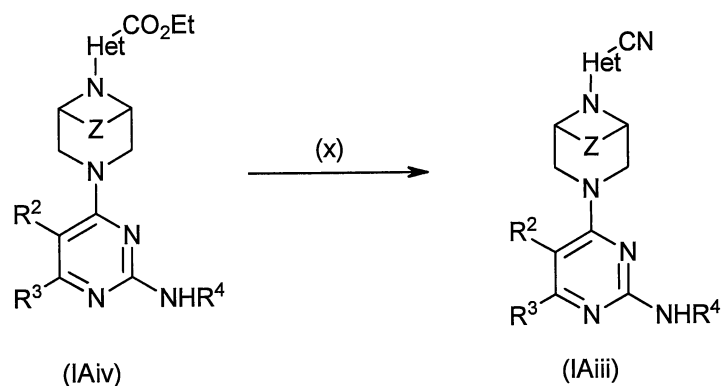
Theo quy trình thứ bảy, các hợp chất có công thức (IA) cũng có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (IA) khác như được minh họa trong sơ đồ 7 dưới đây.



Sơ đồ 7

Trong đó $Z = (\text{CH}_2)_h$.

Các hợp chất có công thức (IAi) có thể điều chế được như đối với các hợp chất có công thức (IA) như được mô tả trong các sơ đồ 1-5. Các hợp chất có công thức (IAii) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (IAi) theo bước quy trình (ii) và (viii), bước loại bảo vệ tiếp theo là phản ứng tạo sulfonamit như được mô tả trong các sơ đồ 1 và 5. Theo quy trình thứ tám, các hợp chất có công thức (IAiv) cũng có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (IAiii) như được minh họa trong sơ đồ 8 dưới đây.



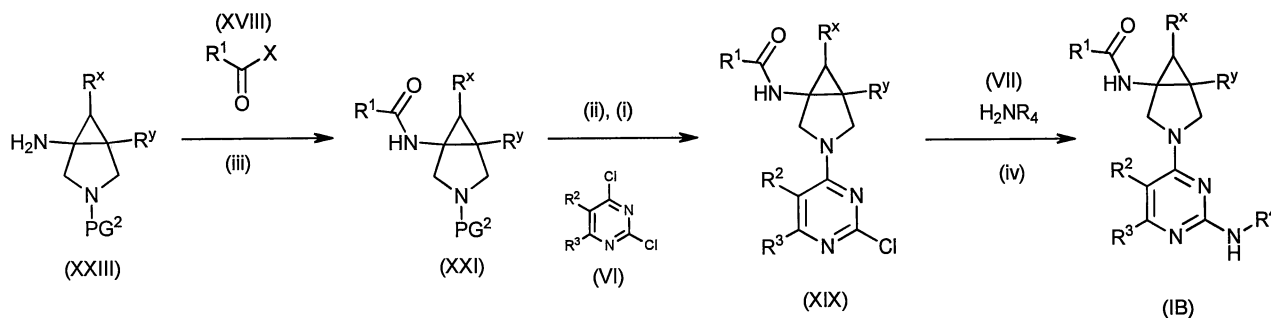
Sơ đồ 8

Trong đó $Z = (\text{CH}_2)_h$.

Các hợp chất có công thức (IAiv) có thể điều chế được như đối với các hợp chất có công thức (IA) như được mô tả trong các sơ đồ 1-5. Các hợp chất có công thức (IAiii) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (IAiv) theo bước quy trình (x), phản ứng loại nước thông qua carboxamit bậc nhất. Các điều kiện được ưu tiên

bao gồm amoniac 7M trong metanol ở nhiệt độ tăng cao 90°C tiếp theo là loại nước bằng TFAA.

Theo quy trình thứ chín, các hợp chất có công thức (IB) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XXIII) như được minh họa trong sơ đồ 9.



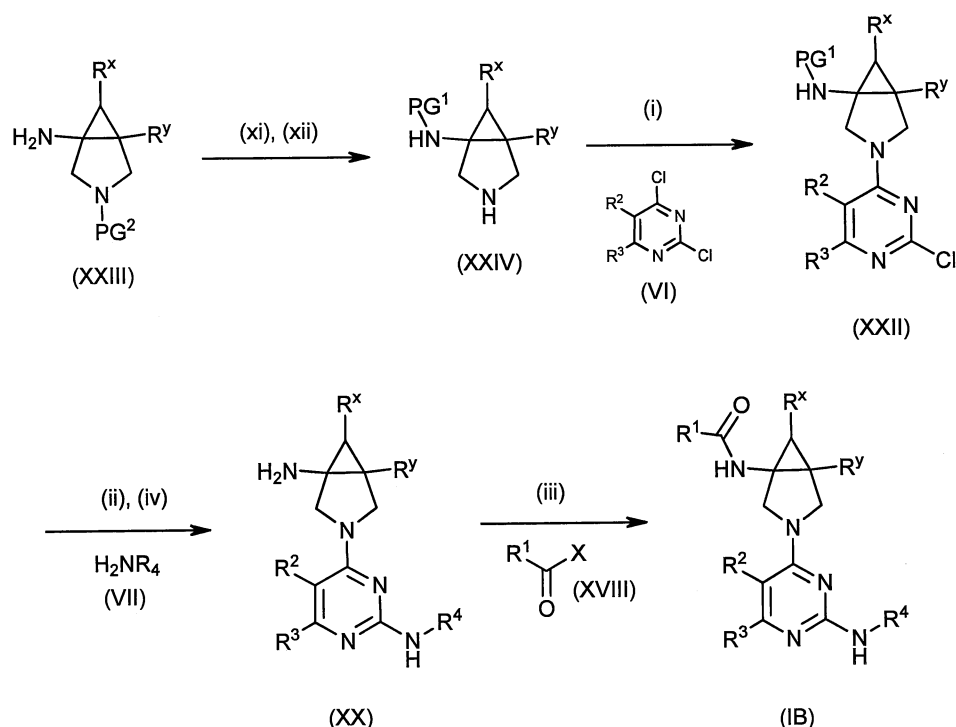
Sơ đồ 9

Trong đó R^x là H hoặc metyl, R^y là H hoặc CH₂OH, PG¹ là tert-butoxycarbonyl; PG² là benzyl; X là clo, hydroxyl, nhóm rời chuyển thích hợp hoặc anhydrit thích hợp.

Các hợp chất có công thức (XXIII), (VI), (XVIII) và (VII) có bán trên thị trường hoặc có thể tổng hợp được bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này theo tài liệu hoặc quy trình điều chế được mô tả ở đây. Các hợp chất có công thức (IB) có thể tách được thành các chất đồng phân đối ảnh tương ứng bằng cách tách bất đối raxemat nếu cần. Các hợp chất có công thức (IB) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XIX) và (VII) theo bước quy trình (iv) phản ứng thế ái nhân với các hợp chất có công thức (VII) trong điều kiện kết hợp chéo Buchwald-Hartwig hoặc qua trung gian axit và nhiệt độ cao như được mô tả trong sơ đồ 1.

Các hợp chất có công thức (IB) cũng có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XX) và (XVIII) theo bước quy trình (iii) phản ứng axyl hóa như được mô tả trong sơ đồ 1. Các hợp chất có công thức (XIX) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XXI) và (VI) theo bước quy trình (ii) và (i), phản ứng loại bảo vệ tiếp theo là phản ứng thế ái nhân thơm như được mô tả trong sơ đồ 1 và như được minh họa trong sơ đồ 10. Các hợp chất có công thức (XIX) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XXIII) và (XVIII) theo bước quy trình (iii), phản ứng tạo liên kết amit như được mô tả trong sơ đồ 1.

Theo quy trình thứ mười, các hợp chất có công thức (IB) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XXIII) như được minh họa trong sơ đồ 10.



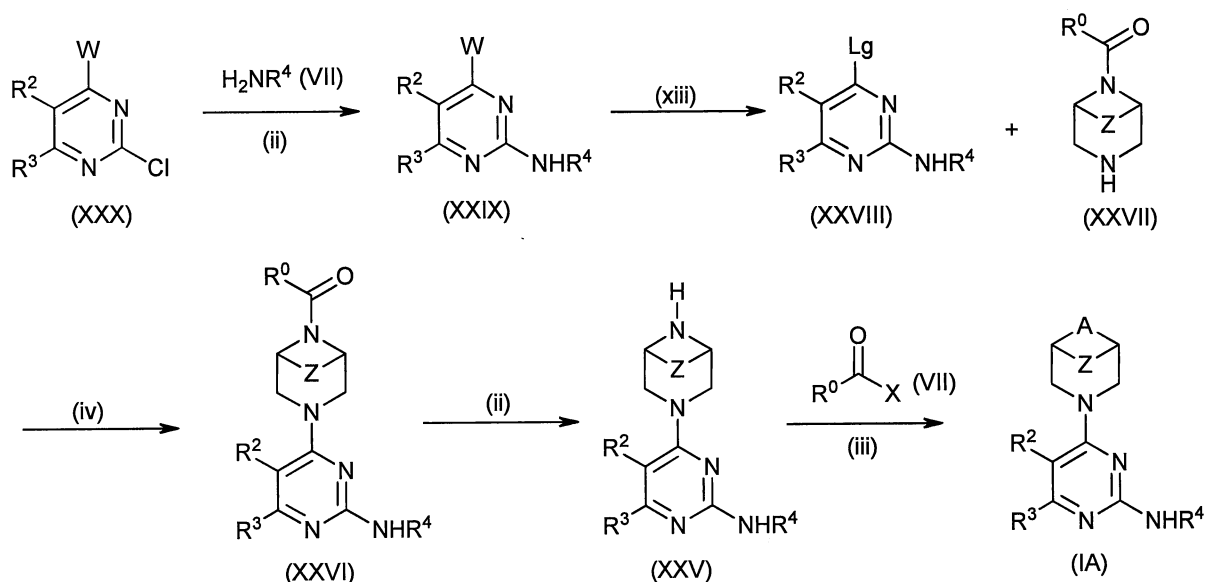
Sơ đồ 10

Trong đó R^x là H hoặc metyl, R^y là H hoặc CH_2OH , PG^1 là tert-butoxycarbonyl; PG^2 là benzyl; X là clo, hydroxyl, nhóm rời chuyển thích hợp hoặc anhydrit thích hợp. Các hợp chất có công thức (XX) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XXII) và (VII) theo bước quy trình (ii) và (iv), phản ứng loại bảo vệ và phản ứng thế ái nhân với các hợp chất có công thức (VII) trong điều kiện kết hợp chéo Buchwald-Hartwig hoặc qua trung gian axit và nhiệt độ cao như được mô tả trong sơ đồ 1. Việc loại bảo vệ có thể diễn ra trong quá trình bước phản ứng (iv).

Các hợp chất có công thức (XXII) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XXIV) và (VI) theo bước quy trình (i) phản ứng thế ái nhân thơm như được mô tả trong sơ đồ 1.

Các hợp chất có công thức (XXIV) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XXIII) theo bước phản ứng (xi) và (xii), các bước loại bảo vệ và bảo vệ thích hợp nếu cần. Các điều kiện bảo vệ được ưu tiên bao gồm di-tert-butyl dicarbonat với triethylamin ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo là loại nhóm bảo vệ orthogonal trong phản ứng hydro hóa có xúc tác kim loại. Các điều kiện được ưu tiên bao gồm hydro hóa ở áp suất 344,74 KPa (50psi) ở nhiệt độ trong phòng qua paladi hydroxit.

Theo quy trình thứ mười một, các hợp chất có công thức (IA) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (XXX) và (VIII), như được minh họa trên Sơ đồ 11.



Sơ đồ 11

Trong đó PG là tert-butoxycarbonyl; LG là nhóm rời chuyển như clo, brom, iodo, tosylat, mesylat; W là hydroxyl hoặc thiole; X là clo, hydroxyl, nhóm rời chuyển thích hợp hoặc anhydrit thích hợp; Z = $(CH_2)_n$; A là $--N(C=O)R^0--$;

Các hợp chất có công thức (XXX), (XXVII), và (VII) có bán trên thị trường hoặc có thể tổng hợp được bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này theo tài liệu hoặc quy trình điều chế được mô tả ở đây, các hợp chất có công thức (IA) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XXV) và (VII) theo quy trình (iii), phản ứng tạo liên kết amit như được mô tả trong sơ đồ 1.

Các hợp chất có công thức (XXV) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XXVIII) và (XXVII) theo quy trình (iv), phản ứng thế ái nhân như được mô tả trong sơ đồ 1.

Các hợp chất có công thức (XXVIII) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XXIX) theo quy trình (xiii), phản ứng halogen hóa qua trung gian phosphoryl halogenua. Các điều kiện điển hình bao gồm phản ứng của phosphoryl halogenua có hoặc không có dung môi bổ sung ở nhiệt độ trong phòng hoặc được đun nóng. Các điều kiện được ưu tiên để chuyển hóa rượu thành halogenua bao gồm phosphoryl clorua và đun nóng đến hồi lưu.

Hợp chất có công thức (XXIX) có thể điều chế được từ các hợp chất có công thức (XXX) và (VII) theo quy trình (ii), phản ứng thế ái nhân như được mô tả trong sơ đồ 1.

Khi thực hiện việc tổng hợp các hợp chất theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng cần phải lấy mẫu và thử nghiệm hỗn hợp phản ứng trước khi làm sạch để theo dõi tiến trình phản ứng và quyết định xem phản ứng có nên được tiếp tục hay phản ứng đã sẵn sàng để làm sạch để thu được sản phẩm mong muốn. Các phương pháp phổ biến để thử nghiệm hỗn hợp phản ứng bao gồm phương pháp sắc kí lớp mỏng (thin-layer chromatography - TLC), phương pháp sắc kí lỏng/phổ khối (liquid chromatography/mass spectroscopy - LCMS), và phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance - NMR).

Người có kỹ năng trong lĩnh vực cũng sẽ thấy được rằng các hợp chất theo sáng chế có thể điều chế được dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân hình học (ví dụ, thể cis và trans trên vòng xycloalkan). Các chất đồng phân này có thể được tách bằng các kỹ thuật sắc kí chuẩn, như sắc ký pha thường trên silica gel, sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha hoặc sắc ký lỏng siêu tới hạn. Người có kỹ năng trong lĩnh vực cũng sẽ thấy được rằng một số hợp chất theo sáng chế là bất đối và do đó có thể điều chế được dưới dạng hỗn hợp racemic hoặc hỗn hợp không triệt quang của các chất đồng phân đối ảnh. Một số phương pháp tách các chất đồng phân đối ảnh là có sẵn và đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết rõ. Phương pháp được ưu tiên để tách các chất đồng phân đối ảnh thông thường là phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn sử dụng pha tĩnh bất đối.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trừ khi được lưu ý theo cách khác, các phản ứng được thực hiện trong khí quyển nitơ. Phương pháp sắc kí trên silica gel được tiến hành bằng cách sử dụng silica gel cỡ 250-400 mesh dùng nitơ có áp (~ 68,95-103,42 KPa (10-15 psi)) để đẩy dung môi qua cột (“sắc kí nhanh”). Khi được chỉ định, các dung dịch và hỗn hợp phản ứng được cô đặc bằng cách làm bay hơi kiểu quay trong chân không.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear magnetic resonance - NMR) ^1H và ^{19}F trong mọi trường hợp phù hợp với cấu trúc đã đề xuất. Độ dịch chuyển hóa học đặc trưng (δ) được biểu thị bằng phần triệu từ tetrametylsilan trở xuống (đối với ^1H -NMR) và từ trichlorometan trở lên (đối với ^{19}F NMR) bằng cách sử dụng các chữ viết tắt thông thường để gọi tên các đỉnh chính: ví dụ, s, bộ đơn; d, bộ đôi; t, bộ ba; q, bộ bốn; m, bộ đa; br, rộng. Các chữ viết tắt sau đây đã được sử dụng cho các dung môi phổ

biến: CDCl_3 , dơterocloroform; $\text{d}_6\text{-DMSO}$, dơterodimetylsulfoxit; và CD_3OD , dơterometanol. Nếu thích hợp, các chất đồng phân hỗn biến có thể được ghi nhận trong dữ liệu NMR; và một số proton trao đổi được có thể không nhìn thấy. Phổ khối, MS (m/z), được ghi bằng cách sử dụng phương pháp ion hóa phun điện tử (electrospray ionization - ESI) hoặc ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển (atmospheric pressure chemical ionization - APCI). Nếu thích hợp và trừ khi được chỉ định khác đi dữ liệu m/z được đưa ra là cho các đồng vị ^{19}F , ^{35}Cl , ^{79}Br và ^{127}I .

Cách định danh trong sáng chế là như được mô tả trong IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) và sử dụng ACD/Name Version 12 (Toronto, Canada) để gọi tên.

Trong các ví dụ và ví dụ điều chế không hạn chế dưới đây trong bản mô tả, và trong các sơ đồ nêu trên, các chữ viết tắt, định nghĩa và quy trình phân tích sau có thể được đề cập:

CDI là carbonyl di-imidazol;

DBU là diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en;

DCC là $\text{N,N}'$ -dicyclohexylcarbodiimide;

DCM là diclometan; metylen clorua;

DEAD là diethylazodicarboxylat;

DIPEA/DIEA là N -etyldiisopropylamin, N,N -diisopropyletylamin;

DMA là dimethylacetamid;

DMAP là dimethylaminopyridin;

DPPP là 1,3-bis(diphenylphosphino)propan;

EDCI $\cdot\text{HCl}$ là 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua;

ee là lượng dư chất đồng phân đối ảnh;

HATU là 1-[Bis(dimethylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxid hexaflorophosphat;

HOBt là hydroxybenzotriazol;

LCMS là phép đo phổ khối sắc ký lỏng (R_t = thời gian lưu);

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ là trisdibenzylidenacetondipaladi;

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ là 1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua;

RuPHOS là 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl;

TBDMS là tertbutyldimetylsilyl;

TLC là sắc kí lớp mỏng;

Xantphos/Xphos là 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten.

Các điều kiện GCMS

Cột: 12m x 0,2mm, HP-1 methyl Siloxan, màng 0,33 μ m, dòng qua cột 1,0ml/phút

Phương pháp: 7,6 phút: Nhiệt độ lò ban đầu 105°C; giữ 0,1 phút; tăng 30°C/phút đến điểm cuối 300°C ở 7,6 phút hoặc 7,6 phút: Nhiệt độ lò ban đầu 60°C; giữ 0,1 phút; tăng 40°C/phút đến điểm cuối 320°C ở 7,6 phút hoặc 5,1 phút: Nhiệt độ lò ban đầu 40°C; giữ 0,1 phút; tăng 30°C/phút đến điểm cuối 150°C ở 5,1 phút

Các thông số đầu vào GC: Đầu vào trước, tách 30:1, He, áp suất 55,16 KPa (8psi), nhiệt độ vòi phun 250°C, dòng tổng 33,9ml/phút

Điều chỉnh MSD: Nhiệt độ nguồn 230°C, nhiệt độ Quad 150°C, nhiệt độ Aux2 280°C

Thể tích bơm: 1,0 μ L

Thành phần hệ thống: Lò Agilent 5890 GC Oven với bộ phát hiện chọn lọc theo khối lượng Agilent 5973 Mass Selective Detector

Các điều kiện LCMS

Axit: Waters Acquity HSS T3, 2,1mmx50mm, C18, 1,7 μ m; nhiệt độ cột 60°C

Bazo: Waters Acquity UPLC BEH, 2,1mmx50mm, C18, 1,8 μ m; nhiệt độ cột 60°C

Pha động: A: 0,1% axit formic trong nước (thể tích/thể tích); pha động B: 0,1% axit formic trong axetonitril (thể tích/thể tích).

Pha động A: 0,1% amoniac trong nước (thể tích/thể tích); pha động B: 0,1% amoniac trong axetonitril (thể tích/thể tích)

Profin gradien:

Chạy 1,5 phút: Các điều kiện ban đầu: A-95%:B-5%; giữ ở điều kiện ban đầu trong khoảng từ 0,0-0,1 phút; tăng tuyến tính đến A-5%:B-95% trong 0,1-1,0 phút; giữ ở A-5%:B-95% trong khoảng từ 1,0-1,1 phút; trở về các điều kiện ban đầu trong 1,1-1,5 phút.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear magnetic resonance - NMR) ^1H và ^{19}F trong mọi trường hợp phù hợp với cấu trúc đã đề xuất. Độ dịch chuyển hóa học đặc trưng (δ) được biểu thị bằng phần triệu từ tetrametylsilan trở xuống (đối với ^1H -NMR) và từ triclo-flo-metan trở lên (đối với ^{19}F NMR) bằng cách sử dụng các chữ viết tắt thông

thường để gọi tên các đỉnh chính: ví dụ, s, bộ đơn; d, bộ đôi; t, bộ ba; q, bộ bốn; m, nhiều bộ; br, rộng. Các chữ viết tắt sau đây đã được sử dụng cho các dung môi phổ biến: CDCl_3 , dơterocloroform; $\text{d}_6\text{-DMSO}$, dơterodimetylsulphoxit; và CD_3OD , dơterometanol. Nếu thích hợp, các chất đồng phân hỗn hợp có thể được ghi nhận trong dữ liệu NMR; và một số proton trao đổi được có thể không nhìn thấy.

Phổ khối, MS (m/z), được ghi bằng cách sử dụng phương pháp ion hóa phun điện tử (electrospray ionisation - ESI) hoặc ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển (atmospheric pressure chemical ionisation - APCI). Nếu thích hợp và trừ khi được chỉ định khác đi dữ liệu m/z được đưa ra là cho các đồng vị ^{19}F , ^{35}Cl , ^{79}Br và ^{127}I . Khi phương pháp TLC điều chế hoặc phương pháp sắc ký silica gel được sử dụng, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này có thể chọn tổ hợp dung môi bất kỳ để tinh chế hợp chất mong muốn.

Phương pháp tinh chế (PM)

Các hợp chất trong các ví dụ được tinh chế bằng một trong số các phương pháp tinh chế (PM) được đề cập sau đây trừ khi được mô tả theo cách khác:

Phương pháp tinh chế A: HPLC điều chế bằng cách sử dụng [Agella venusil ASB C18 150x21,2mmx5 μm , từ 16% MeCN trong nước (0,225% axit formic) đến 36% MeCN trong nước (0,225% axit formic)]

Phương pháp tinh chế B: HPLC điều chế bằng cách sử dụng [Phenomenex Gemini C18 250x21,2mmx8 μm hoặc 150mmx25mmx5 μm ; từ 16-55% MeCN trong nước (0,1% amoniac) đến 36-60% MeCN trong nước (0,1% amoniac)]

Phương pháp tinh chế C: [YMC -Actus Triart C18 150x30 μm , từ 24% MeCN trong nước (0,1 % amoniac) đến 44% MeCN trong nước (0,1 % amoniac)]

Phương pháp tinh chế D: HPLC điều chế bằng cách sử dụng [Phenomenex Gemini C18 250x21,2mmx8 μm , từ 25% MeCN trong nước (amoniac pH=10) đến 45% MeCN trong nước (amoniac pH=10)] tiếp theo là sắc ký bất đối bằng cách sử dụng AS 250x25mm I.D. cột 20 μM , với CO_2 siêu tới hạn: EtOH hoặc IPA (dung dịch nước amoniac 0,05%) 70:30 ở tốc độ dòng từ 50-80 mL/phút

Phương pháp tinh chế E: HPLC điều chế bằng cách sử dụng [Phenomenex Gemini C18 250x21,2mmx8 μm , từ 25% MeCN trong nước (0,225% amoniac) đến 45% MeCN trong nước (0,225% amoniac) tiếp theo là sắc ký bất đối bằng cách sử dụng cột

AD 250mmx30mmx20 μ m với pha động A: CO₂ siêu tới hạn và pha động B MeOH với 0,1% amoniac A:B 50:50 ở tốc độ dòng 180 mL/phút

Phương pháp tinh chế F: Sắc kí cột silica gel rửa giải bằng 100% DCM đến 12% MeOH với 1% NH₄OH.

Phương pháp tinh chế G: Sắc kí cột silica gel rửa giải bằng 97:2:1 DCM:MeOH:NH₃ tiếp theo là HPLC điều chế.

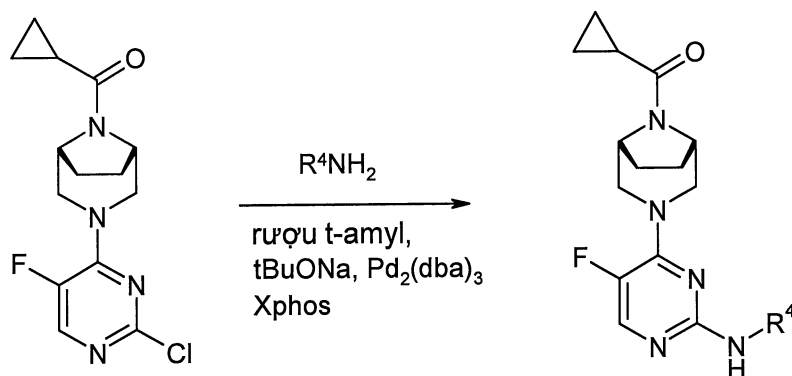
Phương pháp tinh chế H: HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột: Waters XBridge C18 19mmx100mm, 5 μ ; pha động A: 0,03% amoni hydroxit trong nước (thể tích/thể tích); pha động B: 0,03% amoni hydroxit trong axetonitril (thể tích/thể tích); từ 5-20% B đến 40-100% B ở tốc độ dòng 25 mL/phút.

Phương pháp tinh chế I: HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột: Waters Sunfire C18 19mmx100mm, 5 μ ; pha động A: 0,05% TFA trong nước (thể tích/thể tích); pha động B: 0,05% TFA trong axetonitril (thể tích/thể tích); từ 20% B đến 40% B ở 6,75 phút, sau đó đến 100% B ở 7 phút ở tốc độ dòng 30 mL/phút.

Độ quay riêng

Độ quay riêng dựa vào phương trình $[\alpha] = (100 \cdot \alpha) / (l \cdot c)$ và được báo cáo dưới dạng các số không có đơn vị trong đó nồng độ c theo đơn vị g/100 mL và độ dài đường đi l theo đơn vị deximet. Các đơn vị độ quay riêng, (deg·mL)/(g·dm), là ẩn và không kèm theo trị số được báo cáo.

Quy trình thư viện 1



Dung dịch 0,2M chứa ((1R,5S)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)(xyclopropyl)metanon (ví dụ điều chế 27, 500 μ l, 100 μ mol) trong rượu tert-amyl được bổ sung vào các amin có công thức (R^4NH_2) (150 μ mol) tiếp theo là natri tert-butoxit (200 μ mol), $Pd_2(dba)_3$ (2 μ mol) và XPhos (2 μ mol) trong nitơ. Các

phản ứng được đun nóng đến 140°C trong bức xạ vi sóng trong 40 phút. Các phản ứng được làm mát, cô đặc trong chân không và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế.

Phương pháp HPLC điều chế

Phương pháp tinh chế 1 (PM1): Phenomenex Gemini C18, 250x21,2mmx8µm; axetonitril-amoni hydroxit; tốc độ dòng 30 mL/phút; thời gian gradien 8 phút.

Phương pháp tinh chế 2 (PM2): DIKMA Diamonsil C18 200mmx20mmx5µm; MeCN-nước (0,225% axit formic); tốc độ dòng 35 mL/phút; thời gian gradien 9 phút.

Phương pháp LCMS:

Cột: XBridge C18 2,1mmx50mmx5µm

Pha động A: 0,05% amoni hydroxit trong nước

Pha động B: 100% MeCN

Gradien: 5% B đến 100% B ở 3,40 phút sau đó trở lại 5% B ở 4,21 phút.

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút

Các hợp chất theo các ví dụ trong bảng sau được điều chế từ ((1R,5S)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)(xyclopropyl)metanon (ví dụ điều chế 27) và amin thích hợp theo quy trình thư viện 1.

Ví dụ	Tên	SM/dữ liệu/HPLC gradien hữu cơ
1	xyclopropyl{(1R,5S)-3-[5-flo-2-(pyridazin-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon	Pyridazin-4-amin Rt = 2,31 phút MS m/z 370 [M+H] ⁺ 17-47% hữu cơ theo PM 1.
2	3-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)-N-propyl-1H-pyrazol-5-carboxamit	Propylamit của axit 5-amino-1H-pyrazol-3-carboxylic (ví dụ điều chế 83). Rt = 2,45 phút MS m/z 443 [M+H] ⁺ 11-41% hữu cơ theo PM 2.

3	6-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxamit	Amit của axit 7-amino-imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylic (ví dụ điều chế 86). Rt = 2,22 phút MS m/z 451 [M+H] ⁺ 10-40% hữu cơ theo PM 2.
4	5-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)pyridin-2-sulfonamit	2-(metylsulfonyl)-pyridin-4-amin Rt = 2,35 phút MS m/z 448 [M+H] ⁺ 13-53% hữu cơ theo PM 1.

Ví dụ 5

(1R,5S)-N-etyl-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit

Bổ sung Cs₂CO₃ (405,6 mg, 1,248 mmol), Pd(OAc)₂ (28 mg, 0,124 mmol) và xantphos (72 mg, 0,124 mmol) vào dung dịch chứa (1R,5S)-3-(2-clopyrimidin-4-yl)-N-etyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit (ví dụ điều chế **29**, 184 mg, 0,624 mmol) và tert-butyl 4-amino-1H-pyrazol-1-carboxylat (công bố đơn PCT số WO2012022681, 126 mg, 0,686 mmol) trong DMA (8 mL). Phản ứng được súc bằng nitơ trong 3 phút trước khi đun nóng đến 120°C trong bức xạ vi sóng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% MeOH trong DCM tiếp theo là HPLC điều chế (phương pháp tinh chế B) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (81 mg, 38%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,02 (t, 3H), 1,58 (d, 2H), 1,77 (d, 2H), 2,96-3,11 (m, 4H) 3,79-4,09 (m, 2H), 4,34 (br s, 2H), 6,07 (d, 1H), 6,67 (t, 1H), 7,49-7,94 (m, 3H), 8,82 (br s, 1H), 12,35 (br s, 1H). MS m/z 343 [M+H]⁺

Ví dụ 6

5-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit

Bổ sung từng giọt xyclopropancarbonyl clorua (27 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch chứa 5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N,3-dimethylpicolinamit hydroclorua (ví dụ điều chế **1**, 77 mg, 0,220 mmol) và trietylamin (133 mg, 1,32 mmol) trong DCM (10 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt

độ trong phòng trong 1 giờ trước khi cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (48 mg, 52%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0,60-0,85 (m, 4H), 1,53-2,07 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,75 (d, 3H), 2,95-3,04 (m, 1H), 3,04-3,15 (m, 1H), 3,96-4,26 (m, 2H), 4,55-4,67 (m, 1H), 4,73-4,85 (m, 1H), 6,28-6,37 (m, 1H), 7,99-8,11 (m, 2H), 8,39-8,47 (m, 1H), 8,74-8,81 (m, 1H), 9,52 (s, 1H). MS m/z 444 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Ví dụ 7 và 8

[(1S)-2,2-difloxypropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon và [(1R)-2,2-difloxypropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon

Bổ sung 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19, 700 mg, 2,17 mmol), HATU (1,02 g, 2,61 mmol và DIPEA (0,76 mL, 4,34 mmol) vào dung dịch chứa axit (S)-2,2-difloxypropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68, 318 mg, 2,61mmol) trong DCM (20 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng DCM và dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, rửa tiếp bằng dung dịch amoni clorua và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-12% MeOH và 1% NH_4OH trong DCM. Phần cặn được hòa tan trong DCM và rửa tiếp bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa ba lần. Lớp hữu cơ được thu gom, cô đặc *trong chân không* và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (500 mg, 60%).

Hợp chất nêu ở đề mục và chất đồng phân đối ảnh của nó cũng có thể điều chế được theo cùng phương pháp bằng cách sử dụng axit 2,2-difloxypropan-1-carboxylic dạng racemic với bước tách bất đối bổ sung các chất đồng phân đối ảnh sau khi tinh chế bằng phương pháp sau đây để tạo ra:

Định 1: Hợp chất ví dụ 7: [(1S)-2,2-difloxypropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,58-2,06 (m, 6H), 2,82-3,27 (m, 3H), 3,80 (s, 3 H), 4,14 (br s, 2H), 4,55-4,74 (m, 2H), 6,07-6,19 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,90 (br s, 1H). MS m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $[\alpha]_D^{20}$ 50,1 (c 1,27, EtOH)

Đỉnh 2: Hợp chất ví dụ 8: [(1R)-2,2-difloxycyclopropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,58-2,06 (m, 6H), 2,82-3,27 (m, 3H), 3,80 (s, 3 H), 4,14 (br s, 2H), 4,55-4,74 (m, 2H), 6,07-6,19 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,90 (br s, 1H). MS m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $[\square_D^{20} -51$ (c 0,66, EtOH)

Hợp chất ví dụ 7 cũng có thể điều chế được theo phương pháp sau:

Bổ sung T3P (102 mL, 176 mmol) vào dung dịch chứa axit (S)-2,2-difloxycyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68, 18,1 g, 35,33 mmol), 4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19, 11 g, 40 mmol) và DIPEA (41,7 mL, 246 mmol) trong DMF (60 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa cho đến khi độ pH=6 và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được hòa tan trong DCM và rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa tiếp theo là nước. Lốp hữu cơ được thu gom, làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-15% MeOH trong DCM với 1% amoniac tiếp theo là điều chế bất đối sử dụng Chiral Tech OD-H 250mmx21,2mm, 5 μ , bằng pha động A 75% CO_2 và pha động B 25% MeOH ở tốc độ dòng 80 mL/phút.

Ví dụ 9

4-({4-[8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)-N-etylbenzamid

Bổ sung trietylamin (0,1 mL, 0,7 mmol), HATU (50 mg, 0,135 mmol) và axit xyclopropanocarboxylic (15 mg, 0,17 mmol) vào dung dịch chứa 4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)-N-etylbenzamid

hydroclorua (ví dụ điều chế 24, 50 mg, 0,14 mmol) trong DCM (5 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trước khi tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-10% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 0,78 (br s, 2H), 1,00 (d, 2H), 1,21 (t, 3H), 1,61-1,75 (m, 1H), 1,79 (d, 1H), 1,83-1,97 (m, 2H), 2,05 (d, 2H), 3,25 (dd, 2H) 3,36-3,53 (m, 2H), 4,16 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,74 (br s, 1H), 6,28 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,85 (d, 1H).

MS m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 10

3-clo-5-((4-[(1R,5S)-8-[[[(1S)-2,2-difloxypropyl]carbonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl]amino)-N-methylpyridin-2-carboxamid

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 9 bằng cách sử dụng 5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-clo-N-methylpicolinamid hydroclorua (ví dụ điều chế 5) và axit (S)-2,2-difloxypropion-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68). Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế tiếp theo là sắc ký bất đối như được mô tả dưới đây:

HPLC điều chế: DIKMA Diamonsil(2) C18 200 x 20mm x 5 μ m

Pha động: từ 10% MeCN trong nước (0,225% axit formic) đến 60% MeCN trong nước (0,225% axit formic)

Sắc ký bất đối điều chế: Chiralpak AD 250x30mm I.D.10 μ m

Pha động: CO₂ siêu tới hạn: MeOH (dung dịch nước amoniac 0,1%) 55:45;

Tốc độ dòng: 50 mL/phút

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,61-2,03 (m, 6H), 2,75 (d, 3H), 2,92-3,10 (m, 2H), 3,18-3,26 (m, 1H), 4,15 (br s, 2H), 4,58-4,76 (m, 2H), 6,40 (dd, 1H), 8,05-8,14 (m, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,81 (dd, 1H), 9,77 (d, 1H). MS m/z 478 [M+H]⁺

Ví dụ 11 và 12

[(1S)-2,2-difloxypropyl]{(1R,5S)-3-[2-({6-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon
và ([[(1S)-2,2-difloxypropyl]{(1R,5S)-3-[2-({6-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon

Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 9 bằng cách sử dụng 2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)propan-1-ol hydroclorua (ví dụ điều chế 2) dạng racemic và axit (S)-2,2-difloxypropion-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68). Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế tiếp theo là tách các chất đồng phân đối ảnh bằng phương pháp sắc ký bất đối như được mô tả dưới đây:

HPLC điều chế: Kromasil Eternity XT C18 250x21,2x10 μ m

Pha động: từ 16% MeCN trong nước (amoniac pH=10) đến 36% MeCN trong nước (amoniac pH=10); tốc độ dòng: 30 mL/phút

Phương pháp sắc ký bất đối điều chế: Chiralpak AD 250x30mm I.D.10 μ m

Pha động: CO₂ siêu tới hạn:IPA (dung dịch nước amoniac) 55:45; tốc độ dòng: 70 mL/phút

Hợp chất rửa giải đầu tiên được gán tùy ý là: Ví dụ 11:

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,19 (d, 3H), 1,61 - 2,07 (m, 6H), 2,83-3,06 (m, 3H), 3,24 (br s, 2H), 3,43-3,53 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,18 (br s, 2H), 4,50-4,81 (m, 3H), 6,27 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,93-8,11 (m, 2H), 8,74 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H). MS m/z 445 [M+H]⁺

Hợp chất rửa giải thứ hai được gán tùy ý là: Ví dụ 12

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,18 (d, 3H), 1,60-2,07 (m, 7H), 2,83-3,04 (m, 3H), 3,25 (dd, 1H), 3,44-3,52 (m, 1H), 3,57-3,66 (m, 1H), 4,13 (br s, 2H), 4,52-4,79 (m, 3H), 6,27 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,93-8,09 (m, 2H), 8,74 (d, 1H), 9,19 (s, 1H). MS m/z 445 [M+H]⁺

Các hợp chất ví dụ sau được điều chế theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ điều chế 9 bằng cách sử dụng axit và amin thích hợp như đã mô tả. Chi tiết về việc tinh chế được mô tả đề cập dưới đây:

Ví dụ số	Công thức cấu trúc/tên	Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu
13	4-({4-[(1R,5S)-8-(xyanoaxetyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-ethylbenzamid	Axit xyanoaxetic và 4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N-ethylbenzamid hydroclorua (ví dụ điều chế 4).	Rt = 1,76 phút MS m/z 420 [M+H] ⁺ Phương pháp tinh chế H.
14	5-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-ethyl-3-methylpyridin-2-carboxamid	Axit xyclopropanecarboxylic và 5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N-ethyl-3-methylpicolinamid hydroclorua (ví dụ điều chế 3).	¹ H NMR (400MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 0,87-0,97 (m, 4H), 1,26 (t, 3H), 1,77-2,15 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,69 (br s, 1H). MS m/z 436 [M+H] ⁺ PM A.

15	5-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-3-methylpyridin-2-carboxamit	Axit xyclopropancarboxylic và 5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-methylpicolinamit hydroclorua (ví dụ điều chế 18).	¹ H NMR (400MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 0,86-0,98 (m, 4H), 1,78-2,13 (m, 5H), 2,62 (s, 3H), 3,11-3,35 (m, 3H), 4,41-4,49 (br s, 1H), 4,75-4,81 (m, 2H), 6,29-6,30 (m, 1H), 8,00-8,01 (m, 2H), 8,75-8,76 (m, 1H). MS m/z 408 [M+H] ⁺ PM B.
16	Axit xyclopropyl[(1R,5S)-3-(2-{[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon	xyclopropancarboxylic và 2-(4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)etan-1-ol hydroclorua (ví dụ điều chế 20).	¹ H NMR (400MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 0,89-0,97 (m, 5H), 1,77-2,10 (m, 6H), 3,07-3,18 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,72-4,77 (m, 2H), 6,12 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,86 -7,89 (m, 2H). MS m/z 384 [M+H] ⁺ PM C.
17	1,2-oxazol-5-yl{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon	4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 22) và axit isoxazol-5-carboxylic.	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,56-2,39 (m, 4H), 2,96-3,22 (m, 2H), 4,01-4,37 (m, 2H), 4,61-4,96 (m, 2H), 6,04-6,20 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,42-7,84 (m, 2H), 7,87-8,04 (m, 1H), 8,77-8,82 (m, 1H), 8,83-8,94 (m, 1H), 12,19-12,48 (m, 1H). MS m/z 367 [M+H] ⁺ PM B.
18	[(1R,5S)-3-(2-{[5-clo-6-(2-hydroxyetyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl][(1S)-2,2-difloxyclopropyl]metanon	2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-clopyridin-2-yl)etan-1-ol hydroclorua (ví dụ điều chế 6) và axit (S)-2,2-difloxyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68).	¹ H NMR (400MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 1,75-2,07 (m, 6H), 3,00-3,07 (m, 1H), 3,11 (s, 2H), 3,81-3,95 (m, 2H), 4,09-4,41 (m, 2H), 4,58-4,83 (m, 4H), 6,23-6,34 (m, 1H), 7,92-8,06 (m, 1H), 8,24- 8,35 (m, 1H), 8,61- 8,72 (m, 1H). MS m/z 465 [M+H] ⁺ PM D.

19	[(1S)-2,2-difloxyclopropyl][(1R,5S)-3-(2-{[5-flo-6-(2-hydroxyethyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon	2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)etan-1-ol hydroclorua (ví dụ điều chế 7) và axit (S)-2,2-difloxyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68).	¹ H NMR (400MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 1,58-2,07 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 2,90-3,26 (m, 2H), 3,62-3,73 (m, 1H), 3,98-4,32 (m, 1H), 4,53-4,78 (m, 2H), 6,25-6,37 (m, 1H), 8,00-8,15 (m, 2H), 8,54-8,67 (m, 1H), 9,46 (s, 1H). MS m/z 449 [M+H] ⁺ PM D.
20	[(1S)-2,2-difloxyclopropyl]{(1R,5S)-3-[2-({5-flo-6-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon	(S)-1-(5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)pyrolidin-3-ol (ví dụ điều chế 8) và axit (S)-2,2-difloxyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68).	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,58-2,07 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 2,90-3,26 (m, 2H), 3,62-3,73 (m, 1H), 3,98-4,32 (m, 1H), 4,53-4,78 (m, 2H), 6,25-6,37 (m, 1H), 8,00-8,15 (m, 2H), 8,54-8,67 (m, 1H), 9,46 (s, 1H). MS m/z 490 [M+H] ⁺ PM B.
21	[(1S)-2,2-difloxyclopropyl]{(1R,5S)-3-[2-({5-flo-6-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon	(R)-1-(5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)pyrolidin-3-ol (ví dụ điều chế 9) và axit (S)-2,2-difloxyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68).	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,59-2,06 (m, 8H), 2,82-3,03 (m, 2H), 3,10-3,29 (m, 2H), 3,48-3,67 (m, 3H), 4,00-4,37 (m, 3H), 4,59-4,74 (m, 2H), 4,85-4,94 (m, 1H), 6,16-6,27 (m, 1H), 7,78-7,89 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,11-8,22 (m, 1H), 8,90-9,03 (m, 1H). MS m/z 490 [M+H] ⁺ PM B.

22	[(1S)-2,2-difloxyclopropyl][(1R,5S)-3-(2-{[5-fluoro-6-(3-hydroxyazetidin-1-yl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon	1-(5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-ol (ví dụ điều chế 10) và axit (S)-2,2-difloxyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68).	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,70-2,20 (m, 6H), 2,91-3,25 (m, 3H), 3,81-3,93 (m, 2H), 4,08-4,24 (m, 1H), 4,24-4,38 (m, 3H), 4,53-4,79 (m, 5H), 6,14-6,26 (m, 1H), 7,64-7,77 (m, 1H), 7,86-7,97 (m, 1H), 8,08-8,19 (m, 1H). MS m/z 476 [M+H] ⁺ PM D.
23	[(1R,5S)-3-(2-{[5-hydroxyetoxy]pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl][(1S)-2,2-difloxyclopropyl]metanon	2-((5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-clopyridin-2-yl)oxy)etan-1-ol hydroclorua (ví dụ điều chế 11) và axit (S)-2,2-difloxyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68).	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,61-2,02 (m, 6H), 2,87-3,14 (m, 2H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,87-4,27 (m, 2H), 4,27-4,32 (m, 2H), 4,55-4,73 (m, 2H), 4,79-4,88 (m, 1H), 6,21-6,32 (m, 1H), 7,94-8,05 (m, 1H), 8,22-8,41 (m, 2H), 9,12-9,24 (m, 1H). MS m/z 481 [M+H] ⁺ PM B.
24	Axit (1R,2R)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl}xyclopropanecarbonitril	(1R,2R)-2-xyanoxyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 72) và 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 23).	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,33 (t, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,63-1,81 (m, 3H), 1,80-2,10 (m, 2H), 2,88-3,15 (m, 4H), 4,07 (m, 2H), 4,04-4,09 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,86 (s, 1H). MS m/z 393 [M+H] ⁺ PM B (RT = 8,31 phút).

25	[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl][(1R,5S)-3-(2-{[5-fluoro-6-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]methanol	(5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-fluoropyridin-2-yl)methanol hydrochloride (ví dụ điều chế 12) và axit (S)-2,2-difloxycyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68).	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,57-2,08 (m, 7H), 2,95 (d, 1H), 3,03 (d, 1H), 4,15 (br s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,59-4,76 (m, 2H), 5,15 (br s, 1H), 6,34 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,56 (br s, 1H). MS m/z 435 [M+H] ⁺ PM B.
26	2-[5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)pyridin-2-yl)-2-methylpropanenitril	2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-pyridin-2-yl)-2-methylpropanenitril hydrochloride (ví dụ điều chế 13) và axit (S)-2,2-difloxycyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68).	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,67-1,884 (m, 11H), 2,92-2,95 (m, 2H), 3,20-3,28 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 6,29-6,32 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 8,01-8,03 (m, 1H), 8,24-8,26 (m, 1H), 8,81 (br s, 1H), 9,41 (s, 1H). MS m/z 454 [M+H] ⁺ PM B.
27	5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1R,2R)-2-cyanocyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-3-fluoro-N-methylpyridin-2-carboxamide	5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-fluoro-N-methylpicolinamide hydrochloride (ví dụ điều chế 14) và axit (1R,2R)-2-cyanocyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 72).	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,35 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,94-3,08 (m, 3H), 4,15 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 6,40-6,43 (m, 1H), 8,08-8,10 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,43-8,44 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,89 (s, 1H). MS m/z 452 [M+H] ⁺ PM B.

28	5-({4-[(1R,5S)-8- {[(1R)-2,2- difloxyclopropyl]carb onyl}-3,8- diazabixyclo[3.2.1]oc t-3-yl}pyrimidin-2- yl}amino)-3-flo-N- metylpyridin-2- carboxamit	Axit 2,2-diflo- xyclopropan-1- carboxylic dạng raxemic và 5-((4- ((1R,5S)-3,8-diazabi- xyclo[3.2.1]octan-3- yl)pyrimidin-2- yl)amino)-3-flo-N- metylpicolin-amit hydroclorua (ví dụ điều chế 14) bằng cách tách các chất đồng phân đối ảnh như được mô tả trên đây trong PM E.	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,60- 2,00 (m, 6H), 2,75-2,76 (m, 3H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 6,40 (m, 1H), 8,09-8,11 (m, 1H), 8,20- 8,30 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,89 (s, 1H). SFC Rt = 5,05 phút
29	5-({4-[(1R,5S)-8- {[(1S)-2,2- difloxyclopropyl]carb onyl}-3,8- diazabixyclo[3.2.1]oc t-3-yl}pyrimidin-2- yl}amino)-3-flo-N- metylpyridin-2- carboxamit	Axit 2,2-diflo- xyclopropan-1- carboxylic dạng raxemic và 5-((4- ((1R,5S)-3,8-diazabi- xyclo[3.2.1]octan-3- yl)pyrimidin-2- yl)amino)-3-flo-N- metylpicolin-amit hydroclorua (ví dụ điều chế 14) bằng cách tách các chất đồng phân đối ảnh như được mô tả trên đây trong PM E.	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,60- 2,05 (m, 6H), 2,75-2,76 (m, 3H), 2,95-2,98 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,63-4,73 (m, 1H), 6,39- 6,43 (m, 1H), 8,09-8,11 (m, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,89 (s, 1H). MS m/z 462 [M+H] ⁺ SFC Rt = 5,51 phút
30	3-clo-5-({4-[(1R,5S)- 8- (xyclopropylcarbonyl) -3,8- diazabixyclo[3.2.1]oc t-3-yl}pyrimidin-2- yl}amino)-N- metylpyridin-2- carboxamit	5-((4-((1R,5S)-3,8- diaza- bixyclo[3.2.1]octan-3- yl)pyrimidin-2- yl)amino)-3-clo-N- metylpicolin-amit hydroclorua (ví dụ điều chế 5) và axit xyclopropan-carboxylic.	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,78 (d, 4H), 1,57-1,89 (m, 3H), 2,03 (br s, 2H), 2,76 (d, 3H), 3,00-3,16 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,62 (br s, 1H), 4,79 (br s, 1H), 6,39 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,82 (d, 1H), 9,77 (s, 1H). MS m/z 442 [M+H] ⁺ PM B.

31	3-clo-5-({4-[(1R,5S)-8-{{[(1R,2R)-2-xyanoxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamit	5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-clo-N-metylpicol-inamit hydroclorua (ví dụ điều chế 5) và axit (1R,2R)-2-xyanoxyclopropan-1-carboxylic (Ví dụ điều chế 72).	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,21 (t, 1H), 1,30-1,47 (m, 2H), 1,64 (d, 1H), 1,68-1,88 (m, 2H), 1,90-2,14 (m, 2H), 2,73 (d, 3H), 2,84-2,96 (m, 1H), 2,97-3,22 (m, 2H), 4,12 (br s, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,87 (br s, 1H), 6,39 (t, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,43 (br s, 2H), 8,80 (d, 1H), 9,77 (s, 1H). MS m/z 467 [M+H] ⁺ PM B.
32	5-({4-[(1R,5S)-8-{{[(1R,2R)-2-xyanoxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit	5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N,3-dimetylpicolinamit hydroclorua (Ví dụ điều chế 1) và axit (1R,2R)-2-xyanoxyclo-propan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 72).	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,29-1,51 (m, 2H), 1,55-2,16 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,75 (d, 3H), 2,89-3,12 (m, 3H), 4,13 (br s, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,89 (br s, 1H), 6,35 (t, 1H), 8,02-8,10 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,56 (s, 1H). MS m/z 447 [M+H] ⁺ PM B.
33	5-((4-((1R,5S)-8-((S)-2,2-difloxypropan-1-carbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N,3-dimetylpicolinamit	5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N,3-dimetylpicolinamit hydroclorua (Ví dụ điều chế 1) và axit 2,2-difloxypropan-1-carboxylic dạng raxemic bằng cách tách các chất đồng phân theo PM D đỉnh 2 được gán tùy ý là hợp chất nêu ở đề mục.	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,67-1,88 (m, 6H), 2,57 (d, 3H), 2,76 (d, 3H), 2,95-3,06 (m, 2H), 3,21-3,24 (m, 1H), 4,64-4,72 (m, 2H), 6,32-6,36 (m, 1H), 8,064 (d, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,54 (s, 1H). MS m/z 458 [M+H] ⁺

34	5-[(4-{(1R,5S)-8-[(2,2-difloxypropyl)carboxyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl)amino]-3-methylpyridin-2-carboxamid	Axit 2,2-difloxypropyl-1-carboxylic dạng racemic và 5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-methylpicolinamid hydroclorua (ví dụ điều chế 26).	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,85-2,03 (m, 6H), 2,57 (s, 3H), 2,98 (d, 1 H), 3,07-3,28 (m, 3H), 4,08-4,36 (m, 2H), 4,62-4,75 (m, 2H), 6,34-6,38 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,07-8,10 (m, 2H), 8,74-8,78 (m, 1H), 9,54 (s, 1H). MS m/z 444 [M+H] ⁺ PM B.
35	5-({4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-difloxypropyl]carboxyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl)amino)-3-methylpyridin-2-carboxamid	Axit (S)-2,2-difloxypropyl-1-carboxylic (ví dụ điều chế 70) và 5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-methylpicolinamid hydroclorua (ví dụ điều chế 26).	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,85-2,03 (m, 6H), 2,57 (s, 3H), 2,98 (d, 1 H), 3,07-3,28 (m, 3H), 4,08-4,36 (m, 2H), 4,62-4,75 (m, 2H), 6,34-6,38 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,07-8,10 (m, 2H), 8,74-8,78 (m, 1H), 9,54 (s, 1H). Rt = 0,55 phút; MS m/z 444 [M+H] ⁺ PM F.
36	xylopropyl[(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon	4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 26) và Axit xylopropylcarboxylic.	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm 0,78 (m, 4H), 0,90-1,00 (m, 2H), 1,60-2,05 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 5,80 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,90 (m, 1H). Rt = 0,59 phút MS m/z 354 [M+H] ⁺ PM F.

37	(1S,2R)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl}xyclopropanecarbonitril	4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19) và axit (1S,2R)-2-xyanoxycyclopropan-1-carboxylic (<i>J. Med. Chem.</i> (2013), 56 (11), 4521-4536).	¹ H NMR (400MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 1,40-1,50 (m, 1H), 1,70-2,20 (m, 6H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 4,10-4,40 (br m, 2H), 4,80 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,90 (m, 1H). LCMS Rt = 0,50 phút MS m/z 379 [M+H] ⁺ PM F.
38	(1R,2S)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl}xyclopropanecarbonitril	4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19) và axit (1R,2S)-2-xyanoxycyclopropan-1-carboxylic (<i>J. Med. Chem.</i> (2013), 56 (11), 4521-4536).	¹ H NMR (400MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 1,40-1,50 (m, 1H), 1,70-2,20 (m, 6H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 4,10-4,40 (br m, 2H), 4,80 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,90 (m, 1H). LCMS Rt = 0,49 phút MS m/z 379 [M+H] ⁺ PM F.
39	(3,3-difloxylobutyl)[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon	4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19) và axit 3,3-difloxylobutancarboxylic.	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm 1,70-2,00 (m, 4H), 2,70-3,00 (m, 4H), 3,00-3,18 (m, 2H), 3,25-3,40 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,05-4,35 (br m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,90 (m, 1H). LCMS Rt = 0,65 phút MS m/z 404 [M+H] ⁺ PM F.

40	4-({4-[(1R,5S)-8- {[(1S)-2,2- difloxypropyl]carb onyl}-3,8- diazabicyclo[3.2.1]oc t-3-yl}pyrimidin-2- yl}amino)-N,6- dimethylpyridin-2- carboxamit	4-((4-((1R,5S)-3,8- diazabicyclo[3.2.1]octa n-3-yl)pyrimidin-2- yl)amino)-N,6- dimethylpicolinamit (ví dụ điều chế 16) và axit (S)-2,2- difloxypropan-1- carboxylic (ví dụ điều chế 68).	Rt = 2,43 phút MS m/z 458 [M+H] ⁺ PM G.
41	4-({4-[(1R,5S)-8- {[(1S)-2,2- difloxypropyl]carb onyl}-3,8- diazabicyclo[3.2.1]oc t-3-yl}pyrimidin-2- yl}amino)-6- (hydroxymetyl)-N- methylpyridin-2- carboxamit	4-((4-((1R,5S)-3,8- diazabicyclo[3.2.1]octa n-3-yl)pyrimidin-2- yl)amino)-6- (hydroxymetyl)-N- methylpicolinamit hydroclorua (ví dụ điều chế 17) và axit (S)-2,2- difloxypropan-1- carboxylic (ví dụ điều chế 68).	Rt = 1,59 phút MS m/z 474 [M+H] ⁺ PM G.

Ví dụ 42 và 43

[(1R,2R)-2-floxypropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon và [(1S,2S)-2-floxypropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon

Các hợp chất nêu ở đề mục được được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 9 bằng cách sử dụng 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19) và axit (1S,2S)-2-floxypropan-1-carboxylic dạng cis-raxemic (công bố đơn PCT số WO2005095322). Hợp chất nêu ở đề mục dạng cis-raxemic được tách thành các chất đồng phân đối ảnh của nó bằng phương pháp sắc ký bất đối như được mô tả dưới đây: Cột: IB 21mmx250mmx5µm, pha động A: CO₂; pha động B: 0,2% amoni hydroxit trong MeOH; 80:20 A/B; giữ 15 phút; tốc độ dòng 65 mL/phút.

^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4): δ ppm 1,10-1,20 (m, 1H), 1,70-2,30 (m, 6H), 3,10-3,25 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,10-4,40 (br m, 2H), 4,75-5,00 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,90 (m, 1H).

LCMS Rt = 0,50 phút; MS m/z 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 44 và 45

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1R,2S)-2-floxypropyl]carbonyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimethylpyridin-2-carboxamid và 5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S,2R)-2-floxypropyl]carbonyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimethylpyridin-2-carboxamid

Các hợp chất nêu ở đề mục được được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 9 bằng cách sử dụng 5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N,3-dimethylpicolinamid hydroclorua (ví dụ điều chế 1) và axit (1S,2S)-2-floxypropyl-1-carboxylic dạng trans-raxemic (công bố đơn PCT số WO2005095322). Các hợp chất dạng trans-raxemic nêu ở đề mục được tách thành các chất đồng phân đối ảnh của chúng bằng phương pháp sắc ký bất đối như được mô tả dưới đây:

Cột: Lux-cellulose-3; 250mmx21,2mm, 5 μ ; pha động A: 75% CO_2 , pha động B: MeOH, tốc độ dòng 80 mL/phút.

Chất đồng phân rửa giải đầu tiên: Rt = 6,06 phút; Chất đồng phân rửa giải thứ hai: Rt = 6,40 phút

^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4): δ ppm 1,30-1,40 (m, 1H), 1,40-1,60 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 1H), 2,10-2,40 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,10-3,40 (m, 4H), 4,10-4,40 (br m, 2H), 4,70-5,00 (m, 2H), 6,30 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,80 (br s, 1H). MS m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 46

(1-floxypropyl)[(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon

Bổ sung vào dung dịch chứa 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19,100 mg, 0,311 mmol) trong dioxan (10 mL) các thành phần DIEA (401 mg, 3,11 mmol) và 4-clophenyl-1-floxypropyl-1-carboxylat dạng raxemic (Eur. Pat. Appl. 533013, 80 mg, 0,373 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến hồi lưu trong 18 giờ. Phản

ứng được cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng dạng muối hemiformat (37 mg, 32%).

Phương pháp HPLC điều chế sử dụng Phenomenex Synergi C18 150mmx30mmx4 μ m; từ 5% MeCN trong nước (0,225%FA) đến 25% MeCN trong nước (0,225%FA). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,27-1,32 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,04-3,07 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 6,11 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,87 (s, 1H). MS m/z 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 47

(1R,5S)-N-(2-xyanoetyl)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit

Bổ sung trietylamin (53 mg, 0,525 mmol) và N-(2-xyanoetyl)-1H-imidazol-1-carboxamit (ví dụ điều chế 78, 0,35 mmol) vào dung dịch chứa 4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19, 50 mg, 0,175 mmol) trong DCM (10 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp tinh chế B) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (31 mg, 47%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,59-1,61 (m, 2H), 1,80-1,82 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 3,02 (m, 4H), 3,28-3,29 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,97 (br s, 2H), 4,36 (s, 2H), 6,10 (d, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,84 (s, 1H). MS m/z 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 48

(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-N-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả ví dụ 47 bằng cách sử dụng phenyl[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]carbamate (công bố đơn PCT số WO2010006938) ở 50°C và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp tinh chế B). ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4): δ ppm 1,80-1,83 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 3,20-3,23 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,17 (br m, 2H), 4,64 (m, 2H), 6,14 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,54 (s, 1H). MS m/z 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 49

xyclopropyl{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon

Bổ sung cHCl (2 giọt) vào dung dịch chứa ((1R,5S)-3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)(xyclo-propyl)metanon (ví dụ điều chế 28, 100mg, 0,342mmol) và 1-H-pyrazol-4-amin (100 mg, 0,54 mmol) trong iPrOH (5 mL) và phản ứng được đun nóng đến 140°C trong bức xạ vi sóng trong 1 giờ. Phản ứng được làm mát, cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 5% MeOH trong DCM tiếp theo là HPLC điều chế (phương pháp tinh chế B) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (34 mg, 29%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,77 (br s, 4H), 1,63 (br s, 1H), 1,74 (br s, 2H), 2,01 (d, 2H), 2,94-3,10 (m, 2H), 3,87-4,27 (m, 2H), 4,53-4,84 (m, 2H), 6,10 (d, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,86 (br s, 1H), 12,36 (br s, 1H). MS m/z 340 [M+H]⁺

Ví dụ 50 và 51

((1R,5S)-3-(2-((1H-Pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)((R)-2,2-difloxypropyl)metanon và ((1R,5S)-3-(2-((1H-Pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)((S)-2,2-difloxypropyl)metanon

Các hợp chất nêu ở đề mục được được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng ((1R,5S)-3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)(2,2-difloxypropyl)-metanon dạng raxemic (ví dụ điều chế 30) và tert-butyl 4-amino-1H-pyrazol-1-carboxylat. Các chất đồng phân đối ảnh được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp tinh chế B) tiếp theo là tách bằng phương pháp sắc ký bất đối: HPLC điều chế bất đối: Cột AD 250mmx30mm I. D. 20μm; pha động: CO₂siêu tới hạn/MeOH (0,05% amoniac, 55/45 ở tốc độ dòng 80 mL/phút.

Ví dụ 50: ((1R,5S)-3-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabi-xyclo[3.2.1]octan-8-yl)((R)-2,2-difloxypropyl)metanon (25 mg, 11%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,60-2,04 (m, 5H), 2,84-2,96 (m, 1H), 2,96-3,17 (m, 1H), 3,18-3,32 (m, 2H), 3,97-4,40 (m, 2H), 4,54-4,76 (m, 2H), 6,05-6,22 (m,

1H), 7,43-7,86 (m, 2H), 7,89-8,01 (m, 1H), 8,84-9,05 (m, 1H), 12,32-12,51 (m, 1H).

MS m/z 376 [M+H]⁺

Ví dụ 51: ((1R,5S)-3-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)((S)-2,2-difloxycyclopropyl)metanon (23 mg, 10%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,59-2,05 (m, 5H), 2,86-2,95 (m, 1H), 2,96-3,16 (m, 1H), 3,16-3,32 (m, 2H), 3,93-4,40 (m, 2H), 4,54-4,77 (m, 2H), 6,04-6,21 (m, 1H), 7,41-7,86 (m, 2H), 7,87-8,00 (m, 1H), 8,79-9,00 (m, 1H), 12,27-12,43 (m, 1H).

MS m/z 376 [M+H]⁺

Hợp chất ví dụ 51 cũng có thể điều chế được theo phương pháp sau:

Bổ sung HATU (97 mg, 0,25 mmol) vào dung dịch chứa axit (S)-2,2-difloxycyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68, 28 mg, 0,227 mmol), 4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 22, 56 mg, 0,21 mmol) và DIPEA (0,22 mL, 1,24 mmol) trong diclometan (3 mL) và DMF (1 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-20% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (26 mg, 34%).

Ví dụ 52

xyclopropyl{((1R,5S)-3-[2-(1,2-thiazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)}metanon

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả ví dụ 49 bằng cách sử dụng 4-isothiasolamin.

HPLC điều chế: Cột: Phenomenex Gemini C18 250 x 21,2mm x 8μm

Pha động: từ 3% MeCN trong nước (0,225% axit formic) đến 23% MeCN trong nước (0,225% axit formic); tốc độ dòng: 30 mL/phút. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,70-0,77 (m, 4H), 1,61-1,81 (m, 3H), 1,99-2,00 (m, 2H), 2,97-3,00 (m, 1H), 3,07-3,10 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,71 (s, 1H). MS m/z 357 [M+H]⁺

Ví dụ 53

N,3-dimetyl-5-({4-[(1R,5S)-8-(1,2-oxazol-5-ylmetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)pyridin-2-carboxamit

Bổ sung vào dung dịch chứa N-(2,2,2-trifloetyl)-1H-imidazol-1-carboxamit (ví dụ điều chế 82) và 5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N,3-dimethylpicolinamit hydroclorua (ví dụ điều chế 1, 50 mg, 0,12 mmol) và 5-isoxazolcarboxaldehyt (32 mg, 0,33 mmol) trong MeCN (1 mL) thành phần natri triaxetoxymorohydrit (76 mg, 0,35 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và chiết vào EtOAc ba lần. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô qua magie sulfat và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-10% MeOH trong DCM tiếp theo là nghiền tinh chế bằng diethylete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 59%). LCMS Rt = 0,69 phút; MS m/z 435 [M+H]⁺

Ví dụ 54

N,3-dimethyl-5-[(4-((1R,5S)-8-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl)amino]pyridin-2-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục có thể điều chế được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 53 bằng cách sử dụng 3-metyloxetan-3-carbaldehyt với DIPEA trong THF/DMSO. Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế.

HPLC điều chế: DIKMA Diamonsil(2) C18 200 x 20mm x 5µm

Pha động: from 0-27% MeCN trong nước (0,225%FA); 35 mL/phút tốc độ dòng. Rt = 1,95 phút; MS m/z 438 [M+H]⁺

Ví dụ 55

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-thiazol-5-ylmetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin

Bổ sung triethylamin (71 mg, 0,70 mmol) và axit axetic (3 giọt) vào dung dịch chứa 4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19, 100 mg, 0,351 mmol) và 5-isothiazolcarboxaldehyt (55 mg, 0,49 mmol) trong MeOH (10 mL). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi bổ sung natri xyanobohydrua (44 mg, 0,702 mmol) ở 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch này được cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp tinh chế B) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (26,2 mg, 20%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,57 (d, 2H), 1,96 (br s, 2H), 3,06 (d,

2H), 3,77 (s, 9H), 6,06 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,83 (br s, 1H). MS m/z 383 [M+H]⁺

Các hợp chất ví dụ sau đây được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 55 bằng cách sử dụng 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19) và aldehyt hoặc keton thích hợp. Nếu cần tiến hành tạo ra imin ở nhiệt độ tăng cao 95°C trong toluen với axit camphorsulfonic, hoặc triethylamin và axit axetic không được sử dụng. Các phương pháp tinh chế được mô tả hoặc đề cập dưới đây:

Ví dụ số	Tên	Sm/dữ liệu
56	N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-oxazol-5-ylmethyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin	5-isoxazolcarboxaldehyt ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,54 (d, 2H), 1,91-2,03 (m, 2H), 3,03 (d, 2H), 3,66-4,05 (m, 7H), 6,05 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,83 (br s, 1H). MS m/z 337 [M+H] ⁺ PM B.
57	N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin	2-thiazolcarboxaldehyt ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,57 (d, 2H), 1,90-2,03 (m, 2H), 3,06 (d, 2H), 3,41 (br s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,84-4,15 (m, 4H), 6,06 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,83 (br s, 1H). MS m/z 383 [M+H] ⁺ PM B.
58	N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-oxazol-4-ylmethyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin	4-isoxazolcarboxaldehyt ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,52 (d, 2H), 1,96 (d, 2H), 3,02 (d, 2H), 3,43-3,47 (m, 4H), 3,76 (s, 5H), 6,03 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,78 (br s, 1H). MS m/z 367 [M+H] ⁺ PM B.

59	Cis và trans 3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]xyclobutancarbonitril	3-oxo-xyclobutancarbonitril và tác dưới dạng hỗn hợp cis/trans. LCMS Rt = 0,63 phút MS m/z 365 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (400MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 1,70 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 3H), 3,25-3,45 (m, 5H), 4,00-4,15 (br m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,90 (d, 1H).
----	--	--

Ví dụ 60

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-[1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin

Bổ sung HCl 4N trong dioxan (2 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-[(1R,5S)-3-(2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)azetidin-1-carboxylat (ví dụ điều chế 135, 51 mg, 0,12 mmol) trong DCM (1 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và hòa tan trong DCM (1 mL). DIPEA (61 µl, 0,348 mmol) tiếp theo là metansulfonyl clorua (10 µl, 0,128 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung nước, cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-10% MeOH (1% amoniac) trong DCM tiếp theo là HPLC điều chế (phương pháp tinh chế H). Rt = 1,18 phút; MS m/z 419 [M+H]⁺

Ví dụ 61 và 62

5-({4-[(1R,5S)-8-(cis-3-xyanoxyclobutyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit và 5-({4-[(1R,5S)-8-(trans-3-xyanoxyclobutyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit

Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 55 bằng cách sử dụng 3-oxo-xyclobutancarbonitril và 5-((4-[(1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]pyrimidin-2-yl)amino)-N,3-dimetylpicolinamit hydroclorua (ví dụ điều chế 1). Các chất đồng phân được tách bằng phương pháp sắc ký bất đối như được mô tả dưới đây:

Cột: Lux Cellulose-4 250mmx21,2mmx5µm; pha động A: Heptan; pha động B: Etanol; từ 50:50 A:B đến 100% B ở 10 phút sau đó trở lại 50:50 A:B ở 12,5 phút. Tốc

độ dòng: 27,0 mL/phút. Hợp chất rửa giải đầu tiên được gán tùy ý là hợp chất ví dụ 61:
 $R_t = 8,45$ phút, MS m/z 433 $[M+H]^+$

Chất đồng phân rửa giải thứ hai được gán tùy ý là hợp chất ví dụ 62: $R_t = 9,35$ phút,
 MS m/z 433 $[M+H]^+$

Ví dụ 63 và 64

4-[(1R,5S)-8-{[(1R)-2,2-difloxypropyl]metyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin và 4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxypropyl]metyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin

Bổ sung natri carbonat (18 mg, 17 mmol) và tert-butylamoni iodua (6 mg, 17 mmol) vào dung dịch chứa 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19, 32 mg, 11 mmol) và raxemic (2,2-difloxypropyl)metyl 4-metylbenzensulfonat (công bố đơn PCT số WO20130908375, 30 mg, 12 mmol) trong MeCN (3 mL) và phản ứng được khuấy ở 60°C trong 42 giờ. Phản ứng được làm mát và cô đặc trong chân không. Phần cặn được phân tách giữa DCM và dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Lốp hữu cơ được thu gom và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-10% MeOH (1% amoniac) trong DCM. Phần cặn được hòa tan trong DCM và rửa bằng amoni clorua ba lần trước khi cô đặc *trong chân không*. Sau đó, phần cặn được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, nước, nước muối, và cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng raxemic mà được tách thành hai chất đồng phân đối ảnh bằng phương pháp sắc ký bất đối như được mô tả dưới đây:

Cột: OJ-H 21mmx250mmx5 μ , pha động A: CO_2 ; pha động B: MeOH (0,2% amoni hydroxit) bằng cách sử dụng 90%A và 10% B, giữ trong 10 phút, tốc độ dòng 75 mL/phút.

^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4): δ ppm 1,20-1,30 (m, 1H), 1,50-2,05 (m, 6H), 2,50 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,15-3,20 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,85 (d, 1H). LCMS $R_t = 0,71$ phút; MS m/z 376 $[M+H]^+$

Ví dụ 65 và 66

4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxypropyl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin và 4-[(1R,5S)-8-{[(1R)-2,2-difloxypropyl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin

Các hợp chất nêu ở đề mục được được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 63 và 64 bằng cách sử dụng racemic (2,2-difloxypropyl)metyl 4-metylbenzensulfonat (công bố đơn PCT số WO20130908375) và 4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-tosyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (ví dụ điều chế 15). Phần cặn được hòa tan trong DCM (1 mL) và xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (1 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. MeOH (1 mL) được bổ sung vào và phản ứng được tiếp tục trong 18 giờ nữa. Phản ứng được cô đặc *trong chân không*, rửa giải qua cột carbonat và tách thành các chất đồng phân đối ảnh bằng phương pháp sắc ký bất đối như được mô tả dưới đây:

Cột: AD-H 21mmx250mmx5 μ , pha động A: CO₂; pha động B: MeOH (0,2% amoni hydroxit) bằng cách sử dụng 75%A và 25% B, giữ trong 8 phút, tốc độ dòng 75 mL/phút.

Chất đồng phân rửa giải đầu tiên: Rt = 5,74 phút, hợp chất ví dụ 66; Chất đồng phân rửa giải thứ hai: Rt = 6,44 phút, hợp chất ví dụ 67

Ví dụ 67 và 68

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxypropyl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit và 5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1R)-2,2-difloxypropyl]metyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit

Các hợp chất nêu ở đề mục được được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 63 và 64 bằng cách sử dụng 5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N,3-dimethylpicolinamit hydroclorua (ví dụ điều chế 1).

Raxemat này được tách thành hai chất đồng phân đối ảnh bằng phương pháp sắc ký bất đối như được mô tả dưới đây:

Cột: Chiral Tech OJ-H; 500mmx21,2mm, 5 μ ; pha động A 70% CO₂, 30% MeOH (0,2% amoniac), tốc độ dòng 80 mL/phút.

Hợp chất rửa giải đầu tiên được gán tùy ý là hợp chất ví dụ 67: $R_t = 6,09$ phút, MS m/z 444 $[M+H]^+$

Hợp chất rửa giải thứ hai được gán tùy ý là hợp chất ví dụ 68: $R_t = 6,21$ phút, MS m/z 444 $[M+H]^+$

Ví dụ 69 và 70

(1S,2S)-2- $\{[(1R,5S)$ -3- $\{2-[(1$ -metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl $\}$ -3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)metyl $\}$ xyclopropanecarbonitril và (1S,2S)-2- $\{[(1R,5S)$ -3- $\{2-[(1$ -metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl $\}$ -3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)metyl $\}$ xyclopropanecarbonitril

Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 63 và 64 bằng cách sử dụng (2-xyanoxycyclopropyl)metyl 4-metylbenzensulfonat (*Acta Pharmaceutica Suecica* (1972), 9 (5), 491-498). Phần cặn được tách thành hai chất đồng phân đối ảnh bằng phương pháp sắc ký bất đối như được mô tả dưới đây: Cột: OD-H 21mmx250mmx5 μ , pha động A: CO₂; pha động B: EtOH (0,2% amoni hydroxit) sử dụng 70%A và 30% B, giữ trong 7 phút, tốc độ dòng 75 mL/phút.

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 1,05-1,10 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,50-1,55 (m, 1H), 1,70 (m, 3H), 2,00 (m, 2H), 3,15-3,40 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,00 (br m, 2H), 4,80 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,90 (m, 1H). MS m/z 365 $[M+H]^+$

Ví dụ 71

1- $\{[(1R,5S)$ -3- $[2-(1H$ -pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl $\}$ metyl $\}$ xyclopropanecarbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 55 bằng cách sử dụng 4- $\{[(1R,5S)$ -3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl $\}$ -N-(1-tosyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (ví dụ điều chế 15) và 1-formylxyclopropan-1-carbonitril (công bố đơn PCT số WO2009005675). Phần cặn (5 mg, 0,011 mmol) được hòa tan trong MeOH (0,5 mL) và NaOH 5N (dung dịch nước) (220 μ l) được bổ sung vào có khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không*, tạo hỗn hợp đẳng phí với DCM và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp tinh chế H). $R_t = 1,06$ phút; MS m/z 351 $[M+H]^+$

Ví dụ 72

N-etyl-4-({5-flo-4-[8-(trifloaxetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-2-metylbenzamid

Bổ sung TFAC (5 giọt) vào dung dịch chứa 4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)-N-etyl-2-metylbenzamid hydroclorua (ví dụ điều chế 25, 30 mg, 0,08 mmol) trong DCM (5 mL) và phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-10% MeOH trong DCM tiếp theo là HPLC điều chế (phương pháp tinh chế I). Rt = 2,22 phút; MS m/z 481 [M+H]⁺

Ví dụ 73

tert tert-butyl 3-(2-{[4-(etylcarbamoyl)-3-metylphenyl]amino}-5-flopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 24 bước 1 bằng cách sử dụng 4-amino-N-etyl-2-metyl-benzamid (công bố đơn PCT số WO2006109846). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,13 (t, 3H), 1,44-1,49 (m, 9H), 1,74 (d, 2H), 1,89 (br s, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,18-3,28 (m, 4H), 4,16 (d, 2H), 4,26 (br s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,03-8,09 (m, 2H), 9,30 (s, 1H).

Ví dụ 74

(1R,5S)-N-etyl-3-[2-(1,2-thiazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid

Bổ sung trietylamin (84 mg, 0,83 mmol) vào dung dịch chứa N-(4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)isothiazol-4-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 21, 100 mg, 0,27 mmol) trong DCM (10 mL) và dung dịch này được làm mát tới 0°C. Isoxyanatoetan (21,7 mg, 0,306 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và tinh chế trực tiếp bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp tinh chế B) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (29 mg, 29%). HPLC điều chế: Cột: Phenomenex Gemini C18 250 x 21,2mm x 24μm

Pha động: từ 29% MeCN trong nước (amoniac pH=10) đến 39% MeCN trong nước (amoniac pH=10); tốc độ dòng: 30 mL/phút. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.021 (t, 3H), 1.58-1.59 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 4H), 3.96 (m, 2H), 4.35

(s, 2H), 6.23 (d, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.59 (s, 1 H), 8.75 (s, 1H), 9.68 (s, 1 H). MS m/z 382 [M+Na]⁺

Ví dụ 75

(1R,5S)-3-(2-{[5-clo-6-(methylcarbamoyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-N-ethyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 74 bằng cách sử dụng 5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-clo-N-methylpicolinamit hydroclorua (ví dụ điều chế 5) và isoxyanatoetan. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế như được mô tả dưới đây: HPLC điều chế: DIKMA Diamonsil(2) C18 200 x 20mm x 5µm

Pha động: từ 10% MeCN trong nước (0,225% axit formic) đến 30% MeCN trong nước (0,225% axit formic). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,02 (t, 3H), 1,53-1,63 (m, 2H), 1,74-1,84 (m, 2H), 2,75 (d, 3H), 3,03-3,12 (m, 4H), 3,96 (br s, 2H), 4,37 (br s, 2H), 6,36 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,45 (d, 2H), 8,80 (d, 1H), 9,74 (s, 1H). MS m/z 445 [M+H]⁺

Ví dụ 76

(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit

Bổ sung axit axetic (11µl, 0,186 mmol) vào dung dịch chứa 4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19, 30 mg, 0,09 mmol) và natri isoxyanat (14 mg, 0,21 mmol) trong DCM (0,3 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel đảo pha rửa giải bằng 5-50% MeCN trong dung dịch nước amoniac 0,1% tiếp theo là nghiền tinh chế bằng MeOH và dietylete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (26 mg, 85%).

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 1,70 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,00-4,15 (br m, 2H), 4,40 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (m, 1H).

LCMS Rt = 0,50 phút; MS m/z 329 [M+H]⁺

Ví dụ 77

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(metylsulfonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin

Bổ sung triethylamin (350 mg, 3,46 mmol) tiếp theo là MsCl (280 mg, 2,44 mmol) vào dung dịch chứa 4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19, 100 mg, 0,31 mmol) trong DCM (30 mL) ở 10°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được rửa bằng nước (10 mL) và lớp hữu cơ được cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp tinh chế B) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (70 mg, 62%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,55-1,70 (m, 2H), 1,85-2,01 (m, 2H), 3,04 (s, 5H), 3,78 (s, 3H), 3,95-4,21 (m, 2H), 4,23-4,36 (m, 2H), 6,02-6,17 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,65-7,80 (m, 1H), 7,85-7,97 (m, 1H), 8,79-8,95 (m, 1H). MS m/z 364 [M+H]⁺

Ví dụ 78

2-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1,3-oxazol-5-carbonitril

Dung dịch chứa ethyl 2-((1R,5S)-3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)oxazol-5-carboxylat (ví dụ điều chế 136, 200 mg, 0,47 mmol) trong NH₃/MeOH 7M (50 mL) được đun nóng đến 90°C trong bình hàn kín trong 18 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và hòa tan trong DCM (20 mL). Triethylamin (6 mL) tiếp theo là TFAA (3 mL) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch này được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp tinh chế B) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (46 mg, 26%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,73 (d, 2H), 1,97-2,01 (m, 2H), 3,16 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,04-4,24 (m, 2H), 4,55 (br s, 2H), 6,14 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,98 (br s, 1H). MS m/z 378 [M+H]⁺ PM B HATU

Ví dụ 79

3-{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}propannitril

Bổ sung từng giọt acrylonitril (270 mg, 5,09 mmol) vào dung dịch chứa 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 22, 83 mg, 0,308 mmol) và triethylamin (622 mg, 6,16 mmol) trong EtOH (10 mL) ở 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trước khi cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp tinh chế B) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (45 mg, 44%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,43-1,57 (m, 2H), 1,75-1,91 (m, 2H), 2,56-2,71 (m, 4H), 2,92-3,05 (m, 2H), 3,37-3,43 (m, 3H), 3,64-4,06 (m, 1H), 6,03 (d, 1H), 7,41-7,61 (m, 1H), 7,64-7,79 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,72-8,87 (m, 1H), 12,33 (br s, 1H). MS m/z 325 [M+H]⁺

Ví dụ 80 và 81

3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]butannitril và 3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]butannitril

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 80 bằng cách sử dụng 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19) và E/Z-but-2-enitril ở 100°C trong bình hàn kín. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 5% MeCN trong dung dịch nước amoniac 0,1% đến 40% MeCN trong dịch nước amoniac 0,1% tiếp theo là tách bất đối bằng cách sử dụng cột Chiraltech OJ-H 250mmx10mmx5μm; với pha động A: 70% CO₂ và pha động B: 30% EtOH với 0,2% amoniac; tốc độ dòng 15 mL/phút.

Hợp chất rửa giải đầu tiên được gán tùy ý là hợp chất ví dụ 80: Đỉnh 1 Rt = 6,69 phút; LCMS Rt = 0,63 phút MS m/z 353 [M+H]⁺

Hợp chất rửa giải thứ hai được gán tùy ý là hợp chất ví dụ 81: Đỉnh 2 Rt = 6,95 phút và là hợp chất ví dụ 81; LCMS Rt = 0,63 phút; MS m/z 353 [M+H]⁺

Ví dụ 82

3-[(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]butannitril

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 79 bằng cách sử dụng 4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1H-pyrazol-4-

yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 22) và E/Z-but-2-enitril ở 140°C trong bức xạ vi sóng trong 8 giờ. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel đảo pha rửa giải bằng 5-75% MeCN (0,1% amoniac) trong nước.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,50 (d, 3H), 0,90 (m, 2H), 1,00-1,20 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,00-3,40 (br m, 2H), 4,00 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,05 (m, 1H). LCMS Rt = 0,59 phút; MS m/z 339 [M+H]⁺

Ví dụ 83

{3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl}axetonitril

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 77 bằng cách sử dụng 2-(3-((1R,5S)-3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)azetidin-3-yl)axetonitril hydroclorua (hợp chất ví dụ 84) và DIPEA. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% MeOH (với 1% amoniac) trong DCM.

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 1,75-1,90 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,00-4,20 (m, 4H), 6,10 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,90 (d, 1H). LCMS Rt = 0,52 phút; MS m/z 458 [M+H]⁺

Ví dụ 84

{3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]oxetan-3-yl}axetonitril

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 135 bằng cách sử dụng 2-(3-oxetanylidene)axetonitril ở 85°C trong 5 ngày. Phản ứng được làm mát và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp tinh chế H). LCMS Rt = 1,50 phút; MS m/z 381 [M+H]⁺

Ví dụ 85

((1R,5S)-N-(xyanometyl)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit

Bổ sung trietylamin (110 µl, 0,082 mmol) vào dung dịch chứa 4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19, 26 mg, 0,08 mmol) và N-(xyanometyl) carbamoylimidazol (ví dụ điều chế 79, 14 mg, 0,09 mmol) trong EtOH (0,8 mL) trong

bình hàn kín và phản ứng được đun nóng đến 60°C trong 2 giờ. Bổ sung thêm N-(xyanometyl)carbamoylimidazol (2 mg, 0,01 mmol) và phản ứng được tiếp tục đun nóng trong 2 giờ trước khi cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được hòa tan trong DCM (10 mL) và rửa bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-10% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (21 mg, 70%). ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 1,78 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,88 (d, 3H), 4,00-4,15 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,90 (m, 1H). MS m/z 368 [M+H]⁺

Ví dụ 86

(1R,5S)-N-etyl-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo ví dụ 85 bằng cách sử dụng N-etyl-1H-imidazol-1-carboxamit (ví dụ điều chế 80, 24 mg, 0,17 mmol) và 4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19, 50 mg, 0,16 mmol). Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-10% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (41 mg, 74%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,00 (m, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 3,18 (m, 3 H) 3,80 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 6,67 (t, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,82 (s, 1H). LCMS Rt = 0,58 phút; MS m/z 357 [M+H]⁺

Ví dụ 87

(1R,5S)-N-etyl-3-(2-{[5-flo-6-(metylcarbamoyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo ví dụ 85 bằng cách sử dụng N-etyl-1H-imidazol-1-carboxamit (ví dụ điều chế 80) và 5-(((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-flo-N-metylpicolinamit hydroclorua (ví dụ điều chế 14) mà không dùng triethylamin làm bazơ. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,04 (t, 3H), 1,60 (q, 2H), 1,81 (d, 2H), 2,78 (d, 3H), 2,93-3,14 (m, 4H), 3,18 (d, 2H), 4,39 (br s, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,85 (s, 1H). MS m/z 429 [M+H]⁺

Ví dụ 88

(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-N-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 85 bằng cách sử dụng N-isopropyl-1H-imidazol-1-carboxamit (ví dụ điều chế 81) và 4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19). Sau khi sắc ký, phần cần được hòa tan trong DCM, kết tủa bằng cách bổ sung diethylete và lọc. LCMS Rt = 0,61 phút; MS m/z 371 [M+H]⁺

Ví dụ 89

(1R,5S)-3-(2-{[5-metyl-6-(metylcarbamoil)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 85 bằng cách sử dụng 5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N,3-dimetylpicolinamit hydroclorua (ví dụ điều chế 1). Phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-20% MeOH (1% amoniac) trong DCM. ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 1,80 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 4,15 (br m, 2H), 4,50 (m, 2H), 6,30 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,75 (m, 1H). LCMS Rt = 0,56 phút; MS m/z 479 [M+H]⁺

Ví dụ 90

(1R,5S)-N-(xyanometyl)-3-(2-{[5-metyl-6-(metylcarbamoil)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 85 bằng cách sử dụng 5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N,3-dimetylpicolinamit hydroclorua (ví dụ điều chế 1) và N-(xyanometyl)-1H-imidazol-1-carboxamit (ví dụ điều chế 78). Phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-20% MeOH (1% amoniac) trong DCM. ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 1,80 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,20 (m, 4H), 4,50 (m, 2H), 6,30 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,70 (s, 1H). LCMS Rt = 0,50 phút; MS m/z 436 [M+H]⁺

Ví dụ 91

(1R,5S)-N-etyl-3-(2-{[5-metyl-6-(metylcarbamoyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 85 bằng cách sử dụng 5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N,3-dimetylpicolinamit hydroclorua (ví dụ điều chế 1) và N-etyl-1H-imidazol-1-carboxamit (ví dụ điều chế 79). Sau khi sắc ký hợp chất nêu ở đề mục được tinh chế tiếp bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp tinh chế H). Rt = 1,69 phút; MS m/z 425 [M+H]⁺

Ví dụ 92

2-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]pyridin-4-carbonitril

Bổ sung 4-xyano-2-clopyridin (45 mg, 0,32 mmol) và trietylamin (100 µl, 0,68 mmol) vào dung dịch chứa 4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19, 51 mg, 0,16 mmol) trong iPrOH (1,5 mL). Phản ứng được đun nóng đến 160°C trong bức xạ vi sóng trong 13 giờ. Phản ứng được làm mát, cô đặc *trong chân không* và tinh chế sử dụng phương pháp sắc ký cột silica gel đảo pha rửa giải bằng 5-100% MeCN trong dung dịch nước amoniac 0,1% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,70 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,80-3,90 (br m, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,50 (br s, 1H), 6,60-6,70 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,15 (m, 1H). LCMS Rt = 0,74 phút; MS m/z 388 [M+H]⁺

Ví dụ 93 và 94

(1S)-2,2-diflo-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit và (1R)-2,2-diflo-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit

Bổ sung axit 2,2-difloxypropion-1-carboxylic dạng racemic (51 mg, 0,42 mmol), HATU (188 mg, 0,49 mmol) và DIPEA (279 µl, 0,54 mmol) vào dung dịch chứa (1S,5R,6R)-3-(5-flo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 90, 148 mg, 0,15 mmol) trong DMA (1 mL) và DCM (1 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng 18 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phân tách giữa EtOAc và nước. Lốp hữu cơ được thu gom, làm khô và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng từ DCM đến 91:8:1 DCM:MeOH:amoniac để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng raxemic. Raxemat này được tách bằng phương pháp sắc ký bất đối sử dụng cột ChiralTech AD-H (250mmx21,2mmx5um); pha động A: 80% CO₂; pha động B: 20% MeOH với 0,2% amoniac. Phần còn lại đối với mỗi có thể được tinh chế tiếp bằng cách kết tinh từ MeOH.

Đỉnh 2 Rt = 5,89 phút, hợp chất ví dụ 93:

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 1,05-1,10 (m, 3H), 1,36-1,43 (m, 1H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,86-1,90 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,80 (s, 1H).

LCMS Rt = 0,57 phút; MS m/z 408 [M+H]⁺

Đỉnh 1 Rt = 3,90 phút, hợp chất ví dụ 94:

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 1,05-1,10 (m, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,60-3,80 (m, 5H), 4,10 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,80 (m, 2H).

LCMS Rt = 0,57 phút; MS m/z 408 [M+H]⁺; [α]_D²⁰ = 16,8 (c 1,095, MeOH)

Ví dụ 95

(1R,2R)-2-xyano-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropancoaxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả ví dụ 93 bằng cách sử dụng (1R,2R)-2-xyanoxyclopropan-1-cooxylat (ví dụ điều chế 72).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,90 (m, 3H), 1,25-1,35 (m, 4H), 1,45 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,60-3,80 (m, 3H), 3,90 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 9,00 (br s, 1H), 9,10 (s, 1H). MS m/z 397 [M+H]⁺; [α]_D²⁰ = -113,3 (c 0,965, EtOH)

Các hợp chất ví dụ sau được điều chế theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ điều chế 93 bằng cách sử dụng axit và amin thích hợp như đã mô tả. Chi tiết về việc tinh chế được mô tả đề cập dưới đây:

Phương pháp tinh chế A: Tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế: Cột: Diol, 250mmx21,2mmx5 μ m; pha động A: heptan; pha động B: etanol; từ 50% B đến 100% B ở 10 phút sau đó trở lại 50% B ở 12 phút; tốc độ dòng 27 mL/phút.

LCMS phân tích: Phenomenex Luna C18; 150mmx3mmx5 μ m, pha động A: 0,1% axit formic trong nước, pha động B: 0.1% axit formic trong axetonitril từ 5% B đến 100% B ở 10 phút sau đó trở về 5% B ở 12,5 phút. Tốc độ dòng 0,75 mL/phút.

Phương pháp tinh chế B: Phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 97:2:1 DCM:MeOH:NH₄OH.

Phương pháp tinh chế C: HPLC điều chế sử dụng [Phenomenex Gemini C18 250x21.2mmx8 μ m hoặc 150mmx25mmx5 μ m; từ 16-55% MeCN trong nước (0,1% amoniac) đến 36-60% MeCN trong nước (0,1% amoniac)]

Ví dụ số	Công thức cấu trúc/tên	Nguyên liệu ban đầu	Dữ liệu
96	(1S)-2,2-diflo-N-[(1R,5S,6S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit	(1R,5S,6S)-3-(5-flo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 91) và axit (S)-2,2-diflo-xyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68).	LCMS Rt = 0,50 phút MS m/z 408 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ = 0 (c 1,095, EtOH) ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,90 (m, 5H), 1,30 (m, 1H), 1,70-2,00 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 3,60-3,80 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,90-9,00 (m, 2H). PM B.
97	(1R)-2,2-diflo-N-[(1R,5S,6S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit	(1R,5S,6S)-3-(5-flo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 91) và axit (R)-2,2-diflo-xyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 69).	LCMS Rt = 0,50 phút MS m/z 408 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ = -7,1 (c 1,095, EtOH) ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,90 (m, 5H), 1,30 (m, 1H), 1,70-2,00 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 3,60-4,00 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,90-9,00 (m, 2H). PM B.

98	(1S,2S)-2-xyano-N-[(1S,5R,6R)-3-(2-{[6-(2-hydroxyetoxy)pyridin-3-yl]amino}-5-methylpyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropan-carboxamit	2-((5-((4-((1S,5R,6R)-1-amino-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-methylpyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)etan-1-ol (ví dụ điều chế 92) và axit (1S,2S)-2-xyano-xyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 73).	Rt = 5,64 phút MS m/z 450 [M+H] ⁺ PM A.
99	(1S)-2,2-diflo-N-[(1S,5R,6R)-3-(5-flo-2-{[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropan-carboxamit	(1S,5R,6R)-3-(5-flo-2-((1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-amin (ví dụ điều chế 93) và axit (S)-2,2-diflo-xyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68).	¹ H NMR (400MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 1,03 (d, 3H), 1,31-1,40 (m, 1H), 1,71-1,89 (m, 2H), 1,99 (dt, 1H), 2,41-2,53 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 2H), 4,08 (dd, 2H), 4,95-5,09 (m, 4H), 5,48 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,04 (s, 1H). MS m/z 450 [M+H] ⁺ PM C.

Ví dụ 100 và 101

5-[(4-((1S,5R,6R)-1-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-3-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino]-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit và 5-[(4-((1R,5S,6S)-1-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-3-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino]-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit

Các hợp chất nêu ở đề mục được được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng N-(3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropan-carboxamit dạng trans-raxemic (ví dụ điều chế 95) và 5-amino-N,3-dimethylpicolinamit (ví dụ điều chế 38). Phần cặn được tinh chế và tách thành các chất đồng phân đối ảnh bằng phương pháp sắc ký bất đối: Cột bất đối: Lux Cellulose-4, 250mmx21,2mmx5μm, pha động A: CO₂ siêu tới hạn, pha động B: Metanol, A:B 65:35; tốc độ dòng 80 mL/phút. Chất đồng phân rửa giải đầu tiên: Hợp chất ví dụ 100; Chất đồng phân rửa giải thứ hai: Hợp chất ví dụ 101.

MS m/z 440 [M+H]⁺

Ví dụ 102

N-[(1S,5R,6R)-3-(5-flo-2-{[6-(2-hydroxyetyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropancarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng N-((1S,5R,6R)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropancarboxamit (ví dụ điều chế 95) và 2-(5-aminopyridin-2-yl)etan-1-ol (Ví dụ điều chế 116). Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% MeOH trong DCM tiếp theo là HPLC điều chế (phương pháp tinh chế B). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,64-0,66 (m, 4H), 0,90 (d, 3H), 1,24-1,28 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,76-1,77 (m, 1H), 2,76-2,80 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,64-3,70 (m, 4H), 3,87-3,88 (m, 1H), 4,59-4,61 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,20 (s, 1H). MS m/z 413 [M-H]⁻

Ví dụ 103 và 104

N N-{(1S,5R,6R)-3-[5-flo-2-({6-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl}xyclopropancarboxamit và N-{(1S,5R,6R)-3-[5-flo-2-({6-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl}xyclopropancarboxamit

Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng N-((1S,5R,6R)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropancarboxamit (ví dụ điều chế 95) và raxemic-2-(5-aminopyridin-2-yl)propan-1-ol (ví dụ điều chế 40). Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% MeOH trong DCM tiếp theo là HPLC điều chế (phương pháp điều chế B). Raxemat này được tách thành các chất đồng phân đối ảnh của chúng bằng phương pháp sắc ký bất đối:

Cột bất đối: Chiralpak IC, 250mmx30mmx5μm, pha động A: CO₂ siêu tới hạn, pha động B: IPA (0,1% amoniac), A:B 60:40; tốc độ dòng 70 mL/phút.

Chất đồng phân rửa giải đầu tiên được gán tùy ý là hợp chất ví dụ 103;

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 0,76-0,86 (m, 4H), 1,00-1,02 (m, 3H), 1,28-1,38 (m, 4H), 1,54 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 3,66-3,80 (m, 4H),

4,03-4,05 (m, 2H), 7,23 -7,27 (d, 1H), 7,80-7,81 (d, 1H), 8,04-8,05 (d, 1H), 8,84 (s, 1H). MS m/z 449 [M+Na]⁺, 99,2% ee.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai được gán tùy ý là hợp chất ví dụ 104;

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 0,76-0,86 (m, 4H), 1,00-1,02 (m, 3H), 1,28-1,38 (m, 4H), 1,54 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 3,66-3,80 (m, 4H), 4,03-4,05 (m, 2H), 7,23 -7,27 (d, 1H), 7,80-7,81 (d, 1H), 8,04-8,05 (d, 1H), 8,84 (s, 1H).

MS m/z 449 [M+Na]⁺, 94% ee.

Ví dụ 105

N-[(1S,5R,6R)-3-(2-{[5-clo-6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]amino}-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropancoarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 5 bằng cách sử dụng N-((1S,5R,6R)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropancoarboxamit (ví dụ điều chế 95) và (5-amino-3-clopyridin-2-yl)metanol (ví dụ điều chế 122). Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 30% ete dầu mỏ trong EtOAc tiếp theo là HPLC điều chế (phương pháp tinh chế B).

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 0,76-0,78 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 1,01-1,03 (m, 3H), 1,35-1,37 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 3,75-3,78 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,85 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,65 (s, 1H). MS m/z 433 [M+H]⁺

Ví dụ 106

N-((1S,5R,6R)-3-[2-((5-clo-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyridin-3-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl)xyclopropancoarboxamit

Bổ sung từng giọt HCl 4M trong dioxan (10 mL, 4M) vào dung dịch chứa tert-butyl ((1S,5R,6R)-3-(2-((5-clo-6-((S)-1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbamit (ví dụ điều chế 138, 350 mg, 0,718 mmol) trong MeOH (10 mL). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi cô đặc *trong chân không*. Phần cặn (54 mg, 0,143 mmol) được hòa tan trong DMF (10 mL) và xử lý bằng trietylamin (86 mg, 0,85 mmol), axit xyclopropancoarboxylic (24 mg, 0,28 mmol) và HATU (86 mg, 0,23 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được cô

đặc *trong chân không* và tinh chế trực tiếp bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp tinh chế B) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (38 mg, 58%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0,62-0,73 (m, 3H), 0,93 (s, 2H), 1,16-1,21 (m, 1H), 1,24-1,31 (m, 1H), 1,37 (d, 2H), 1,46-1,56 (m, 1H), 1,72-1,85 (m, 1H), 3,06-3,15 (m, 1H), 3,58-3,76 (m, 1H), 3,86-3,97 (m, 1H), 4,97-5,08 (m, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 8,29-8,40 (m, 1H), 8,69-8,79 (m, 2H), 9,50-9,60 (m, 1H). MS m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 107 và 108

N-[(1S,5R)-3-(5-clo-2-{[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropancoarboxamit và N-[(1R,5S)-3-(5-clo-2-{[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropancoarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục dạng raxemic được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng raxemic-N-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropancoarboxamit (ví dụ điều chế 98) và 4-amino-1H-pyrazol-1-etanol.

Raxemat này được tách thành các chất đồng phân đối ảnh của chúng bằng phương pháp sắc ký bất đối điều chế như được mô tả dưới đây:

Cột bất đối: Chiralpak Ad 250mmx30mm I.D. 20 μm ; pha động: CO_2 siêu tới hạn:EtOH (0,2% amoniac) 45:55; tốc độ dòng: 80 mL/phút

Chất đồng phân rửa giải đầu tiên: Hợp chất ví dụ 107;

^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4): δ ppm 0,76-0,79 (m, 3H), 0,86-0,87 (m, 2H), 1,10 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 1H), 4,16 (m, 3H), 4,47-4,49 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,87 (s, 1H). MS m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Chất đồng phân rửa giải thứ hai: Hợp chất ví dụ 108;

^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4): δ ppm 0,76-0,79 (m, 3H), 0,86-0,87 (m, 2H), 1,10 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 1H), 4,16 (m, 3H), 4,47-4,49 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,87 (s, 1H). MS m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 109

(1S)-2,2-diflo-N-[(1S,5S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropancoarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 49 bằng cách sử dụng (S)-N-((1S,5S)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-2,2-difloxycyclopropan-1-carboxamit (ví dụ điều chế 88) và 1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamin ở 85°C. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-5% MeOH trong DCM.

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 1,78-1,88 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,95-4,00 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,80 (s, 2H).

MS m/z 424 [M+H]⁺

Ví dụ 110

(1R,2R)-2-xyano-N-[(1S,5S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 109 bằng cách sử dụng raxemic-(1R,2R)-N-(3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-2-xyanoxycyclopropan-1-carboxamit (ví dụ điều chế 89). Raxemat này được tách thành các chất đồng phân đối ảnh của nó bằng phương pháp sắc ký bất đối như được mô tả dưới đây:

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,05 (d, 1H), 1,13 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 3,60-3,79 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,77-7,78 (m, 2H).

Cột: Cellulose-3 21mmx250mmx5μm; pha động A: CO₂, pha động B: MeOH; 90:10 A:B; giữ trong 10 phút; 65 mL/phút. Đỉnh 2; Rt = 7,08 phút, MS m/z 413 [M+H]⁺

Ví dụ 111

4-({4-[6-(2,2-diflopropanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)-N-etyl-2-metylbenzamid

Bổ sung axit 2,2-diflopropanoic (7 mg, 0,067 mmol), HATU (25 mg, 0,066 mmol) và trietylamin (0,03 mL, 0,2 mmol) vào dung dịch chứa 4-((4-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)-N-etyl-2-metylbenzamid (ví dụ điều chế 126, 25 mg, 0,067 mmol) trong DCM (5 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước, pha hữu cơ được thu gom qua cột tách pha và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế

bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 1, 5% B đến 50% B trong 8,5 phút, đến 100% B trong 9 phút, giữ ở 100% B đến 10 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Các điều kiện HPLC điều chế

Phương pháp 1: Waters Sunfire C18 19x500 mm, 5 μ , pha động A: 0,05% TFA trong nước; pha động B: 0,05% TFA trong axetonitril. Tốc độ dòng 25 mL/phút.

Phương pháp 2: Waters Sunfire C18 19x500 mm, 5 μ , pha động A: 0,05% axit formic trong nước; pha động B: 0,05% axit formic trong axetonitril. Tốc độ dòng 25 mL/phút.

Các điều kiện LCMS QC:

Cột: Waters Atlantis dC18 4,6x50mm, 5 μ

Chất cải biến: TFA 0,05%

Gradient: 95% nước:5% MeCN tuyến tính đến 5% nước:95% MeCN trong 4 phút, giữ trong 1 phút đến 5 phút. Tốc độ dòng: 2 mL/phút

Phương pháp MS: ESI+; khoảng quét 160-650 Da

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,15 (t, 3H), 1,77-1,88 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,86 (q, 1H), 3,23-3,30 (m, 2H), 4,02-4,09 (m, 2H), 4,09-4,19 (m, 2H), 4,65 (br s, 1H), 4,92 (br s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,60 (br s, 2H), 8,05-8,12 (m, 2H), 9,36 (s, 1H). LCMS Rt = 1,96 phút; MS m/z 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 112

N-etyl-4-({5-flo-4-[6-(2-flo-2-metylpropanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-2-metylbenzamid

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế, tinh chế và phân tích như được mô tả trong ví dụ 111 bằng cách sử dụng axit 2-flo-2-metylpropanoic và 4-((4-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)-N-etyl-2-metylbenzamid (ví dụ điều chế 126).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian Phương pháp HPLC 1, 10% B đến 50% B trong 8,5 phút, đến 100% B trong 9 phút, giữ ở 100% B đến 10 phút.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,13 (t, 3H), 1,38-1,49 (m, 3H), 1,52-1,61 (m, 3H), 1,74 (d, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,77 (q, 1H), 3,20-3,28 (m, 2H), 3,94 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 8,05 (d, 2H), 9,31 (s, 1H).

LCMS Rt = 1,95 phút; MS m/z 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 113

4-({4-[6-(xyclopropylcarbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-etyl-2-metylbenzamid

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế, tinh chế và phân tích như được mô tả trong ví dụ 111 bằng cách sử dụng axit xyclopropanecarboxylic và tert-butyl 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat hydroclorua (ví dụ điều chế 128).

Phương pháp HPLC điều chế 2, 5% B đến 100% B trong 8,5 phút, giữ ở 100% B đến 10 phút.

LCMS Rt = 1,57 phút; MS m/z 421 [M+H]⁺

Ví dụ 114

4-({4-[6-(2,2-diflopropanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-etylbenzamid

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế, tinh chế và phân tích như được mô tả trong ví dụ 115 bằng cách sử dụng axit 2,2-diflopropanoic và 4-((4-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino-N-etylbenzamid hydroclorua (ví dụ điều chế 127).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian Phương pháp HPLC 1, 10% B đến 60% B trong 8,5 phút, đến 100% B trong 9 phút, giữ ở 100% B đến 10 phút.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,17 (t, 3H), 1,76-1,88 (m, 4H), 2,87-2,95 (m, 1H), 3,28-3,37 (m, 2H), 3,84-4,14 (m, 4H), 4,70 (br s, 1H), 4,97 (br s, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,75-7,83 (m, 2H), 7,91 (br s, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,42 (br s, 1H), 10,48 (br s, 1H).

LCMS Rt = 1,93 phút; MS m/z 431 [M+H]⁺

Ví dụ 115

N-etyl-2-metyl-4-({4-[6-(trifloaxetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)benzamid

Bổ sung trietylamin (0,1 mL, 0,7 mmol) tiếp theo là TFAA (2 giọt) vào dung dịch chứa 4-((4-(3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N-etyl-2-metylbenzamid hydroclorua (ví dụ điều chế 128, 30 mg, 0,077 mmol) trong DCM (5 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cô đặc *trong chân không* và tinh chế và phân tích bằng phương pháp HPLC điều chế (phương pháp 2, 5%

B đến 100% B trong 8,5 phút, giữ ở 100% B đến 10 phút) như được mô tả trong ví dụ 111 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS Rt = 1,76 phút; MS m/z 449 [M+H]⁺

Ví dụ 116

N-etyl-4-({5-flo-4-[6-(trifloaxetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-2-metylbenzamid

Dung dịch chứa 1-(3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)-2,2,2-trifloetan-1-on (ví dụ điều chế 129, 100 mg, 0,31 mmol) và 4-amino-N-etyl-2-metylbenzamid (công bố đơn PCT số WO2006109846) trong isopropanol (3 mL) được xử lý bằng 1 giọt cHCl và đun nóng đến 140°C trong 40 phút trong bức xạ vi sóng. Phản ứng được làm mát, cô đặc *trong chân không* và đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.

Ví dụ 117

5-({4-[(1R,5S)-8-{{[(1S)-2,2-Difloxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-3-flopyridin-2-carboxamid

Bổ sung TEA (330 mg, 3,26 mmol) và HATU (372 mg, 0,979 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa hợp chất ví dụ điều chế 144 (280 mg, 0,815 mmol) và hợp chất ví dụ điều chế 68 (129 mg, 1,06 mmol) trong DMF (30 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (10 °C) trong 18 giờ. Dung dịch này được cô đặc và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế

Các điều kiện HPLC điều chế

Phenomenex Synergi C18 150x30mm, 4μ, pha động A: axetonitril; pha động B: nước (điều chỉnh đến độ pH=10 bằng amoniac). Tốc độ dòng: 35 mL/phút. LCMS: (M+1=447,9, M+23=469,9)

Raxemat này được tách bằng phương pháp sắc ký bất đối sử dụng cột Chiralpal AS-H (150mmx4,6mmx5um); pha động A: 5% CO₂ đến 40%; pha động B: MeOH với 0,05% DEA để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (143 mg, 39%) ở Rt = 8,12 phút. LCMS Rt = 0,73 phút, MS m/z 448,1 [M+H]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,58-2,10 (m, 6H), 2,93-3,28 (m, 3H), 4,04-4,33 (m, 2H), 4,57-4,78 (m, 2H), 6,41 (dd, 1H), 7,37 (br, s., 1H), 7,80 (br, s., 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), 9,88 (s, 1H).

Ví dụ điều chế 1

5-((4-((1R,5S)-3,8-Diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N,3-dimethylpicolinamit hydroclorua

Bước 1

Bổ sung vào tert-butyl (1R,5S)-3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (Ví dụ điều chế 34, 500 mg, 1,54 mmol) và 5-amino-N,3-dimethylpicolinamit (ví dụ điều chế 38, 458 mg, 2,78 mmol) trong DMA (20 mL) các thành phần xesi carbonat (1 g, 3,08 mmol), xantphos (178 mg, 0,31 mmol) và paladi axetat (69 mg, 0,31 mmol). Phản ứng được súc bằng nitơ trong 1 phút trước khi đun nóng đến 130°C trong bức xạ vi sóng trong 1 giờ. Phản ứng được làm mát, lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 50-80% EtOAc trong ete dầu mỏ.

Bước 2

Chất rắn thu được được hòa tan trong DCM (20 mL) và xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (20 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối hydroclorua. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,67-1,83 (m, 2H), 1,90-2,06 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,78 (br s, 3H), 3,59-3,72 (m, 2H), 4,16-4,27 (m, 4H), 6,66-6,77 (m, 1H), 7,88 (br s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,46-8,60 (m, 1H), 8,66 (br s, 1H), 9,61-9,75 (m, 1H), 10,03-10,16 (m, 1H), 11,09 (br s, 1H).

MS m/z 354 [M+H]⁺

Các hợp chất ví dụ điều chế sau đây được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1 bằng cách sử dụng tert-butyl (1R,5S)-3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (ví dụ điều chế 34) và amin thích hợp như được mô tả dưới đây. Các hợp chất này được tách dưới dạng muối hydroclorua trừ khi được chỉ định cụ thể khác.

Phương pháp loại bảo vệ B: Hợp chất trung gian được bảo vệ bằng Boc được hòa tan trong DCM, xử lý bằng TFA và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được bazơ hóa đến độ pH=10 bằng cách bổ sung trietylamin. Dung dịch này được cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% MeOH trong EtOAc hoặc 96:3:1 DCM:MeOH:NH₃.

Phương pháp loại bảo vệ C: Hợp chất trung gian được bảo vệ bằng Boc được hòa tan trong DCM, xử lý bằng TFA và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng

được cô đặc trong chân không, hòa tan trong MeOH và rửa giải qua cột carbonat để tạo ra hợp chất gốc tự do.

Ví dụ điều chế	Công thức cấu tạo	Tên	SM/dữ liệu
2		Raxemic 2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-pyridin-2-yl)propan-1-ol hydrochlorua	Raxemic 2-(5-aminopyridin-2-yl)propan-1-ol (ví dụ điều chế 40). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.
3		5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N-ethyl-3-methylpicolinamid hydrochlorua	5-amino-N-ethyl-3-methylpicolinamid (ví dụ điều chế 42). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.
4		4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N-ethylbenzamid hydrochlorua	4-amino-N-ethylbenzamid. Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.
5		5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-chloro-N-methylpicolinamid hydrochlorua	5-amino-3-chloro-N-methylpicolinamid (Ví dụ điều chế 39). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.
6		2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-chloropyridin-2-yl)etan-1-ol hydrochlorua	2-(5-amino-3-chloropyridin-2-yl)etan-1-ol (ví dụ điều chế 45). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.

7		2-(5-(((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)etan-1-ol hydrochlorua	2-(5-amino-3-flopyridin-2-yl)etan-1-ol (ví dụ điều chế 46). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.
8		(S)-1-(5-(((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)pyrolidin-3-ol hydrochlorua	(S)-1-(5-amino-3-flopyridin-2-yl)pyrolidin-3-ol (ví dụ điều chế 47). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.
9		(R)-1-(5-(((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)pyrolidin-3-ol hydrochlorua	(R)-1-(5-amino-3-flopyridin-2-yl)pyrolidin-3-ol (ví dụ điều chế 48). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.
10		1-(5-(((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-ol hydrochlorua	1-(5-amino-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-ol (ví dụ điều chế 49). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.
11		2-(((5-(((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-clopyridin-2-yl)oxy)etan-1-ol hydrochlorua	2-(((5-amino-3-clopyridin-2-yl)oxy)etan-1-ol (ví dụ điều chế 50). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.
12		(5-(((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-flopyridin-2-yl)metanol hydrochlorua	5-amino-3-flo-2-pyridin metanol (công bố đơn PCT số WO2013013815). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.

13		2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)-2-methylpropanitril	2-)5-aminopyridin-2-yl)-2-metylpropannitril và sử dụng phương pháp loại bảo vệ B.
14		5-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-flo-N-metylpicolinamit hydroclorua	5-amino-3-flo-N-metylpicolinamit (ví dụ điều chế 51).
15		4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-tosyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin	1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrazol-4-amin (công bố đơn PCT số WO 2011106114). Phương pháp loại bảo vệ C. LCMS Rt = 0,73 phút MS m/z 426 [M+H] ⁺
16		4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N,6-dimetylpicolinamit	4-amino-N,6-dimetylpicolinamit (Ví dụ điều chế 44). Phương pháp loại bảo vệ B. LCMS Rt = 0,39 phút MS m/z 354 [M+H] ⁺
17		4-((4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-6-(hydroxymetyl)-N-metylpicolinamit hydroclorua	4-amino-6-(hydroxymetyl)-N-metylpicolinamit hydroclorua (ví dụ điều chế 125). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.

Ví dụ điều chế 18

5-((4-((1R,5S)-3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metylpicolinamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1 bước 1. Sau bước Buchwald, hợp chất trung gian được đun nóng với amoniac

trong metanol đến 90°C trong bình hàn kín. Phản ứng được làm mát và cô đặc *trong chân không* trước khi loại bảo vệ bằng HCl như đã mô tả.

Ví dụ điều chế 19

4-((1R,5S)-3,8-Diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua

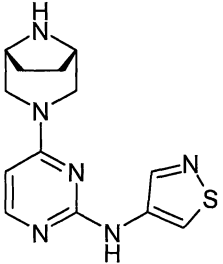
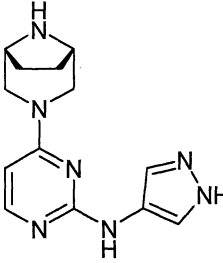
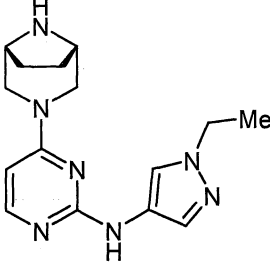
Dung dịch chứa tert-butyl (1R,5S)-3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (ví dụ điều chế 34, 2,25 g, 6,93 mmol) và 1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamin hydroclorua (1,02 g, 7,62 mmol) trong iPrOH (30 mL) được đun nóng đến 140°C trong bức xạ vi sóng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối hydroclorua (2,2 g, 99%). ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 1,97-2,02 (m, 2H), 2,19-2,20 (m, 2H), 3,48-3,51 (m, 1 H), 3,72-3,78 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 4,20-4,31 (m, 3H), 6,67 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,86 (m, 2H). MS m/z 286 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 20

2-(4-((4-((1R,5S)-3,8-Diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)etan-1-ol hydroclorua

Bổ sung 3 giọt HCl đặc ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa tert-butyl (1R,5S)-3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (ví dụ điều chế 34, 200 mg, 0,617 mmol) và 4-amino-1H-pyrazole-1-ethanol (134 mg, 0,74 mmol) trong iPrOH (10 mL). Phản ứng được đun nóng đến 140°C trong bức xạ vi sóng trong 40 phút. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục và đưa trực tiếp sang bước tiếp theo dưới dạng muối hydroclorua.

Các hợp chất ví dụ điều chế sau đây được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 20 bằng cách sử dụng tert-butyl (1R,5S)-3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (ví dụ điều chế 34) và amin thích hợp như được mô tả dưới đây. Các hợp chất này được tách dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ điều chế	Công thức cấu tạo	Tên	SM/dữ liệu
21		N-(4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)isothiazol-4-amin hydrochlorua	MS m/z 289 [M+H] ⁺ 4-isothiazolamin
22		4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydrochlorua	tert-butyl 4-amino-1H-pyrazol-1-carboxylat (công bố đơn PCT số WO 2012022681).
23		4-((1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydrochlorua	MS m/z 300 [M+H] ⁺ 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin

Ví dụ điều chế 24

4-((4-((1R,5S)-3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)-N-ethylbenzamid hydrochlorua

Bước 1

Bổ sung 4-amino-N-ethyl benzamid (0,26 g, 1,6 mmol), RuPHOS paladi (II) phenetylamin clorua (0,1 g, 0,1 mmol) và natri tert-butoxit (0,15 g, 1,5 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (1R,5S)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (ví dụ điều chế 35, 0,5 g, 1,5 mmol) trong dioxan (5 mL). Phản ứng được đun nóng đến 120°C trong bức xạ vi sóng trong 25 phút. Phản ứng được làm mát và rửa giải qua cột chiết pha rắn. Dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-20% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất trung gian được bảo vệ bằng boc (0,65 g, 95%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,07 (t, 3H), 1,37-1,41 (m, 9H), 1,67 (d, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 3,13-3,18 (m, 2H), 3,18-3,26 (m, 2H), 4,07-4,13 (m, 2H), 4,20 (br s, 2H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7,69-7,74 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,19 (t, 1H), 9,43 (s, 1H).

Bước 2

Hợp chất trung gian được hòa tan trong DCM (5 mL) và MeOH (2 mL) và xử lý bằng HCl 4M trong dioxan. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ trước khi cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ điều chế 25

4-((4-((1R,5S)-3,8-Diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)-N-ethyl-2-metylbenzamidit hydroclorua

tert-Butyl (1R,5S)-3-(2-((4-(ethylcarbamoyl)-3-metylphenyl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-3,8-diaza-bixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (hợp chất ví dụ 74) được hòa tan trong DCM (5 mL) và MeOH (2 mL) và xử lý bằng HCl 4M trong dioxan. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ trước khi cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ điều chế 26

5-((4-((1R,5S)-3,8-Diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metylpicolinamidit hydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl (1R,5S)-3-(2-((6-(etoxycarbonyl)-5-metylpyridin-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (ví dụ điều chế 33, 100 mg, 0,214 mmol) trong NH_3/MeOH (15 mL) được đun nóng đến 90°C trong bình hàn kín trong 18 giờ. Dung dịch này được cô đặc *trong chân không* và phần cặn được xử lý bằng HCl 4M/dioxan (20 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch này được cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối hydroclorua.

Ví dụ điều chế 27

((1R,5S)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)(xyclopropyl)metanon

Bổ sung vào dung dịch chứa (1R,5S)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan (ví dụ điều chế 31, 4 g, 11,7 mmol), axit xyclopropanecarboxylic (2 g, 23,4 mmol) và trietylamin (3,5 g, 35,1 mmol) trong DMF

(40 mL) thành phần HATU (5,33 g, 14 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% ete dầu mỏ trong EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,5 g, 70%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 0,80-0,86 (m, 2H), 1,01-1,05 (m, 2H), 1,66-2,09 (m, 5H), 3,29-3,34 (m, 2H), 4,23-4,26 (m, 1H), 4,37-4,40 (m, 1H), 4,53-4,52 (m, 1H), 4,77-4,78 (m, 1H), 7,94-7,95 (m, 1H). MS m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ điều chế 28

((1R,5S)-3-(2-Clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)(xyclopropyl)metanon

Bổ sung triethylamin (7,86 g, 78 mmol) và xyclopropancarbonyl clorua (3,26 g, 31 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa (1R,5S)-3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan (ví dụ điều chế 32, 3,5 g, 15,57 mmol) trong DCM (20 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (100 mL). Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô, cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% MeOH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,5 g, 55%).

MS m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ điều chế 29

((1R,5S)-3-(2-Clopyrimidin-4-yl)-N-etyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit

Bổ sung triethylamin (125 mg, 1,23 mmol) tiếp theo là isoxyanatoetan (175,4 mg, 2,47 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa (1R,5S)-3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan (ví dụ điều chế 32, 170 mg, 0,6173mmol) trong DCM (20 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% ete dầu mỏ trong EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (184 mg, 100%). MS m/z 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ điều chế 30

Raxemic ((1R,5S)-3-(2-Clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)(2,2-difloxyclopropyl)metanon

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 27 bằng cách sử dụng axit 2,2-difloxyclopropan-1-carboxylic dạng raxemic. MS m/z 329 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 31

(1R,5S)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 25 bằng cách sử dụng tert-butyl (1R,5S)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (ví dụ điều chế 35).

Ví dụ điều chế 32

(1R,5S)-3-(2-Clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 125 bằng cách sử dụng tert-butyl (1R,5S)-3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (ví dụ điều chế 34) trong dioxan.

Ví dụ điều chế 33

tert-Butyl (1R,5S)-3-(2-(((6-(etoxycarbonyl)-5-metylpyridin-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 1 bước 1 bằng cách sử dụng tert-butyl (1R,5S)-3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (ví dụ điều chế 34) và etyl-5-amino-3-methylpicolinat (ví dụ điều chế 41). MS m/z 469 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 34

tert-Butyl (1R,5S)-3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3,2.1]octan-8-carboxylat

Bổ sung 2,4-diclopyrimidin (8,4 g, 57 mmol) và TEA (6,7 g, 66 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa tert-butyl (1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (ví dụ điều chế 36, 11 g, 52 mmol) trong MeOH (500 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trước khi cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (12 g, 71%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,48 (s, 9H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,97 (br s, 2H), 3,18 (br s, 2H), 3,38-3,74 (m, 1H), 4,36 (br s, 3H), 6,35 (d, 1H), 8,06 (d, 1H). MS m/z 325 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 35

tert-Butyl (1R,5S)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 36 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-5-flopyrimidin. Phản cạn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-100% EtOAc trong heptan. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,38 (s, 9H), 1,62 (d, 2H,) 1,76-1,84 (m, 2H), 3,16 (d, 2H), 4,08 (d, 2H), 4,15-4,22 (m, 2H), 8,17 (d, 1H).

Ví dụ điều chế 36

tert-Butyl (1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl (1R,5S)-3-benzyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (ví dụ điều chế 37, 19 g, 63 mmol) trong metanol (500 mL) được hydro hóa trên paladi trên cacbon (4 g) ở áp suất 344,74 KPa (50psi) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (13,2 g, 99%).

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 1,49 (s, 9H), 1,85-2,02 (m, 4H), 2,65 (d, 2H), 2,90 (d, 2H), 4,08 (br s, 2H).

Ví dụ điều chế 37

tert-Butyl (1R,5S)-3-benzyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Dung dịch chứa (1R,5S)-3-benzyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan (20 g, 99 mmol), ditertbutyldicarboxylate (21 g, 97 mmol) và trietylamin (10 g, 99 mmol) trong DCM (500 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 1% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (19 g, 64%).

Ví dụ điều chế 38

5-Amino-N,3-dimethylpicolinamit

Etyl 5-amino-3-methylpicolinat (ví dụ điều chế 41, 500 mg, 2,78 mmol) được hòa tan etanolic metylamin (30%, 50 mL) và dung dịch này được đun nóng đến 100°C trong bình hàn kín trong 18 giờ. Phản ứng được làm mát, cô đặc *trong chân không* và sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Ví dụ điều chế 39

5-Amino-3-clo-N-methylpicolinamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 38 bằng cách sử dụng methyl este của axit 5-amino-3-clo-2-pyridincarboxylic.

Ví dụ điều chế 40

Raxemic 2-(5-Sminopyridin-2-yl)propan-1-ol

Bổ sung raxemic methyl 2-(5-aminopyridin-2-yl)propanoat (ví dụ điều chế 43, 850 mg, 4,72 mmol) vào dung dịch chứa LiAlH_4 (1,16 g, 30,7 mmol) trong THF (15 mL) đã làm mát đến 0°C . Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi ngừng phản ứng bằng $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,72 g, 100%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,28 (d, 3H), 2,94-3,01 (m, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,85-3,93 (m, 1H), 6,99 (d, 2H), 8,00 (m, 1H).

Ví dụ điều chế 41

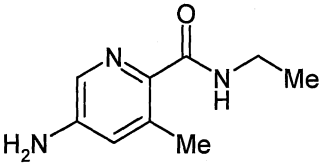
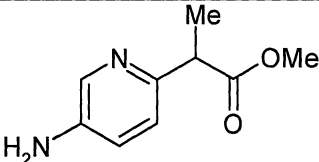
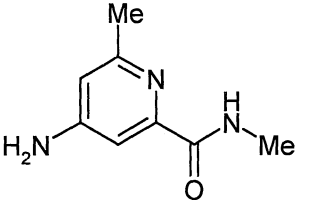
Etyl 5-amino-3-methylpicolinat

Dung dịch chứa etyl 3-metyl-5-nitropicolinat (ví dụ điều chế 53, 28 g, 133 mmol) trong etanol (600 mL) được đuổi khí bằng argon trong 15 phút. 10% paladi trên cacbon (12 g) được bổ sung vào và phản ứng được hydro hóa trong khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được lọc qua tấm xelit và rửa bằng etanol. Dịch lọc được cô đặc *trong chân không* và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-2% metanol trong DCM tiếp theo là nghiền tinh chế trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (22 g, 92%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,39 (t, 3H), 3,99 (br s, 2H), 4,38 (q, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,98 (d, 1H).

Các hợp chất theo ví dụ điều chế sau đây được điều chế theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ điều chế 41 Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian nitro thích hợp như đã mô tả. Phương pháp tinh chế được mô tả hoặc đề cập dưới đây:

Phương pháp tinh chế 1 (PM1): Phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 25% ete dầu mỏ trong EtOAc.

Ví dụ điều chế	Công thức cấu tạo	Tên	SM/dữ liệu
42		5-amino-N-etyl-3-methylpicolinamit	N-etyl-3-metyl-5-nitropicolinamit (ví dụ điều chế 52). PM1. ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm 1,07 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 5,76 (br s, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,24 (t, 1H). MS m/z 180 [M+H] ⁺
43		Raxemic metyl 2-(5-aminopyridin-2-yl)propanoat	Raxemic metyl 2-(5-nitropyridin-2-yl)propanoat (ví dụ điều chế 54) trong metanol. Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.
44		4-amino-N,6-dimethylpicolinamit	N,6-dimetyl-4-nitropicolinamit (ví dụ điều chế 56). ¹ H NMR (400MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 2,35 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 6,50 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

Ví dụ điều chế 45

2-(5-Amino-3-clopyridin-2-yl)etan-1-ol

Bổ sung amoni clorua (20 g, 374 mmol) và Fe (8 g, 143 mmol) vào dung dịch chứa metyl 2-(3-clo-5-nitropyridin-2-yl)axetate (ví dụ điều chế 58, 4,6 g, 20 mmol) trong EtOH/H₂O (50 mL/20 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi lọc và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel, hòa tan trong THF (50 mL) và bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa LiAlH₄ (2,3 g, 55 mmol) trong THF (50 mL) ở 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi ngừng phản ứng bằng Na₂SO₄.10H₂O ở 0°C. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (1,3 g, 46%). MS m/z 173 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 46

2-(5-Amino-3-flopyridin-2-yl)etan-1-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 45, 57 và 58 bằng cách sử dụng 2-clo-3-flo-5-nitropyridin. MS m/z 157 $[M+H]^+$

Ví dụ điều chế 47

(S)-1-(5-Amino-3-flopyridin-2-yl)pyrolidin-3-ol

Bổ sung amoni clorua (233 mg, 4,40 mmol) và Fe (123 mg, 2,20 mmol) vào dung dịch chứa (S)-1-(3-flo-5-nitropyridin-2-yl)pyrolidin-3-ol (ví dụ điều chế 59, 250 mg, 1,10 mmol) trong EtOH/H₂O (5 mL/2 mL). Phản ứng được khuấy ở 80°C trong 30 phút trước khi lọc và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10-100% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (80 mg, 36%).

Các hợp chất theo ví dụ điều chế sau đây được điều chế theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ điều chế 47 Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian nitro thích hợp như đã mô tả. Phương pháp tinh chế được mô tả hoặc đề cập dưới đây:

Ví dụ điều chế	Công thức cấu tạo	Tên	SM/dữ liệu
48		(R)-1-(5-amino-3-flopyridin-2-yl)pyrolidin-3-ol	(R)-1-(3-flo-5-nitropyridin-2-yl)pyrolidin-3-ol (ví dụ điều chế 60). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.
49		1-(5-amino-3-flopyridin-2-yl)azetidin-3-ol	1-(3-flo-5-nitropyridin-2-yl)azetidin-3-ol (ví dụ điều chế 61). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.
50		2-((5-amino-3-clopyridin-2-yl)oxy)etan-1-ol	2-((3-clo-5-nitropyridin-2-yl)oxy)etan-1-ol (ví dụ điều chế 62). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.

Ví dụ điều chế 51

5-Amino-3-flo-N-metylpicolinamit

Bổ sung trietylamin (3,2 g, 31,65 mmol), HATU (1,2g, 3,17 mmol) và MeNH₂.HCl (1,5 g, 22,4 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa axit 5-((di-[tert-butoxycarbonyl])amino)-3-flopicolinic (ví dụ điều chế 65, 750 mg, 2,11 mmol) trong

DMF (20 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ sau đó cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 33% ete dầu mỏ trong EtOAc và hòa tan trong MeOH (20 mL). Bổ sung vào dung dịch này HCl 4M trong MeOH (30 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trước khi cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được hòa tan trong MeOH (20 mL) và điều chỉnh đến độ pH = 10 bằng cách bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ 1M. Hỗn hợp này được cô đặc *trong chân không* và bổ sung vào 10:1 DCM:MeOH (100mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (480mg, 80%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,70-2,71 (d, 3H), 6,25 (s, 2H), 6,67-6,71 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

Ví dụ điều chế 52

N-etyl-3-metyl-5-nitropicolinamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 41 bằng cách sử dụng etyl 3-metyl-5-nitropicolinat (ví dụ điều chế 53) và etylamin ở 70°C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,28 (t, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,49 (q, 2H), 7,97 (br s, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,17 (d, 1H).

Ví dụ điều chế 53

Etyl 3-metyl-5-nitropicolinat

Axit sulfuric (150 mL) được bổ sung từ từ vào etanol (600 mL) ở 0°C. Bổ sung từng phần 2-xyano-3-metyl-5-nitropyridin (15 g, 92 mmol) vào dung dịch này và phản ứng đun nóng đến hồi lưu trong 65 giờ. Phản ứng được làm mát, rót vào nước đá và chiết vào EtOAc. Lớp hữu cơ được thu gom và lớp nước được rửa thêm bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-30% DCM trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8,5 g, 44%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,44 (t, 3H), 2,67 (s, 3H), 4,50 (q, 2H), 8,39 (d, 1H), 9,29 (d, 1H).

Ví dụ điều chế 54

Raxemic metyl 2-(5-nitropyridin-2-yl)propanoat

Dung dịch chứa racemic 1-(tert-butyl) 3-methyl 2-methyl-2-(5-nitropyridin-2-yl)malonat (ví dụ điều chế 55, 1,6 g, 5,15 mmol) và TFA (15 mL) trong DCM (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và xử lý bằng triethylamin trước khi tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 25% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,99 g, 91%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,61 (d, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,10-4,30 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 9,38 (d, 1H).

Ví dụ điều chế 55

Racemic 1-(tert-Butyl) 3-methyl 2-methyl-2-(5-nitropyridin-2-yl)malonat

Bổ sung xesi carbonat (4,18 g, 13 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 1-(tert-butyl) 3-methyl 2-(5-nitropyridin-2-yl)malonat (công bố đơn PCT số WO 2007042299, 1,9 g, 6,41 mmol) trong DMF (50 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút trước khi bổ sung MeI (3,64 g, 25,7 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng được bổ sung nước (40 mL) ở 10°C và sau đó chiết bằng EtOAc ba lần (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 25% EtOAc trong pentan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,6 g, 80%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,47 (s, 9H), 1,89 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 7,71 (d, 1H), 8,47 (m, 1H), 9,35 (d, 1H).

Ví dụ điều chế 56

N,6-Dimethyl-4-nitropicolinamit

Bổ sung HOBt (1,77 g, 13,1 mmol), EDCI.HCl (2,30 g, 12 mmol), DIPEA (1,90 mL, 10,9 mmol) và metylamin (5,46 mL, 10,9 mmol) vào dung dịch chứa axit 6-methyl-4-nitro-2-pyridincarboxylic (2 g, 10 mmol) trong THF (50 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút tiếp theo là đun hồi lưu trong 30 phút. Phản ứng được rót vào dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và chiết vào EtOAc. Lớp hữu cơ được thu gom làm khô qua natri sulfat và cô đặc *trong chân không*, Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ điều chế 57

Methyl 2-(3-clo-5-nitropyridin-2-yl)axetat

Bổ sung TFA (100 mL) vào dung dịch chứa 1-(tert-butyl) 3-methyl 2-(3-clo-5-nitropyridin-2-yl)malonat (ví dụ điều chế 58, 6,6 g, 20 mmol) trong DCM (100 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Phản ứng được cô đặc

trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối trifloaxetat (6,8 g, 100%).

Ví dụ điều chế 58

1-(tert-Butyl) 3-metyl 2-(3-clo-5-nitropyridin-2-yl)malonat

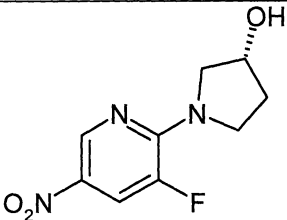
Bổ sung từ từ tert-butylmetylmalonat (5 g, 28,7 mmol) vào dung dịch chứa NaH (6 g, 150 mmol) trong DMF (30 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi bổ sung từng giọt 2,3-diclo-5-nitropyridin (5 g, 26 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,6 g, 77%) dưới dạng dầu màu đỏ.

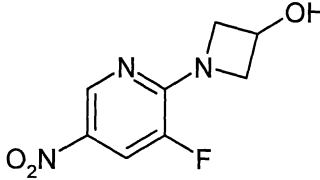
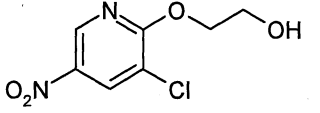
Ví dụ điều chế 59

(S)-1-(3-flo-5-nitropyridin-2-yl)pyrrolidin-3-ol

Bổ sung (S)-pyrrolidin-3-ol (494 mg, 5,68 mmol) vào hỗn hợp chứa NaH (227 mg, 5,68 mmol, 60%) trong DME (30 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch chứa 2-clo-4-flo-5-nitropyridin (250 mg, 1,42 mmol) trong DME (10 mL) được bổ sung vào ở 10°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được ngừng bằng nước (30 mL) và chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp, cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-50% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (250 mg, 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Các hợp chất theo ví dụ điều chế sau đây được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 59 bằng cách sử dụng flopyridin thích hợp như đã mô tả.

Ví dụ điều chế	Công thức cấu tạo	Tên	SM/dữ liệu
60		(R)-1-(3-flo-5-nitropyridin-2-yl)pyrrolidin-3-ol	(R)-pyrrolidin-3-ol. ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,82-2,05 (m, 2H), 3,58-3,92 (m, 4H), 4,34-4,44 (m, 1H), 5,09 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H).

61		1-(3-fluoro-5-nitropyridin-2-yl)azetidin-3-ol	Azetidinol. ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,98-4,09 (m, 2H), 4,47-4,55 (m, 2H), 4,58-4,69 (m, 2H), 5,87 (d, 1H), 8,13-8,21 (m, 1H), 8,75-8,88 (m, 1H).
62		2-((3-chloro-5-nitropyridin-2-yl)oxy)etan-1-ol	Etan-1,2-diol. Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.

Ví dụ điều chế 63

Metyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-(hydroxymethyl)picolinat

Bổ sung natri bohydrua (38 mg, 0,966 mmol) vào dung dịch chứa dimetyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)pyridin-2,6-dicarboxylat (ví dụ điều chế 64, 300 mg, 0,967 mmol), trong DCM (2 mL) và MeOH (1 mL) ở 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút, bổ sung thêm natri bohydrua (17 mg, 0,483 mmol) và phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung 1:1 nước muối:nước và chiết vào EtOAc năm lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô qua natri sulfat và cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (232 mg, 85%). MS m/z 281 [M-H]⁻

Ví dụ điều chế 64

Dimetyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)pyridin-2,6-dicarboxylat

Bổ sung tert-butylcarbammat (1,13 g, 9,63 mmol), Pd₂(dba)₃ (246 mg, 0,263 mmol), xantphos (207 mg, 0,350 mmol) và xesi carbonat (5,7 g, 17,5 mmol) vào dung dịch chứa dimetyl 4-bromopyridin-2,6-dicarboxylat (2,4 g, 8,76 mmol) trong dioxan (30 mL). Phản ứng được đuổi khí bằng argon và đun nóng đến 85°C trong 18 giờ. Phản ứng được làm mát, cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 20% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,2 g, 44%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,55 (s, 9H), 4,05 (s, 6H), 7,30 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).

Ví dụ điều chế 65

Axit 5-((di-[tert-Butoxycarbonyl])amino)-3-flopicolinic

Bổ sung LiOH (0,72 g, 17,12 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa ethyl 5-((di-[tert-butoxycarbonyl])amino)-3-flopicolinat (ví dụ điều chế 66, 3,3 g, 8,59 mmol) trong THF:nước (46 mL,15:8). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Phản ứng được axit hóa đến độ pH=3 bằng cách bổ sung axit xitric ở 0°C và chiết bằng ethyl axetat (50 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (2,6 g, 86%).

MS m/z 357 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 66

Ethyl 5-((di-[tert-butoxycarbonyl])amino)-3-flopicolinat

Bổ sung Pd(OAc)₂ (1,6 g, 7,53 mmol), DPPP (3,12 g, 7,56 mmol) và triethylamin (5,4 g, 53,46 mmol) vào dung dịch chứa di-[tert-butyl carbamat]-(6-bromo-5-flopyridin-3-yl) (ví dụ điều chế 67, 3,7 g, 9,46 mmol) trong ethanol (100 mL). Phản ứng được đun nóng đến 60°C trong khí quyển cacbon monoxit ở áp suất 344,74 KPa (50psi) trong 18 giờ. Phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,3 g, 90%).

Ví dụ điều chế 67

di-[tert-Butyl carbamat]-(6-bromo-5-flopyridin-3-yl)

Bổ sung ditertbutyldicarbonat (8,81 g, 40,8 mmol), DIPEA (5,26 g, 40,8 mmol) và DMAP (83,2 mg, 0,68 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 6-bromo-5-flo-3-pyridinamin (2,6 g, 13,6mmol) trong THF (100 mL). Phản ứng được đun nóng đến hồi lưu trong 4 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục mà được đưa trực tiếp sang bước tiếp theo (3,7 g, 56%).

Ví dụ điều chế 68

Axit (S)-2,2-Difloxypropyl-1-carboxylic

Bổ sung NaOH 1N (48 mL, 48 mmol) vào dung dịch chứa (S)-1-phenylethyl (S)-2,2-difloxypropyl-1-carboxylat (ví dụ điều chế 70, 3,67 g, 16,2 mmol) trong MeOH (48 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không*, axit hóa đến độ pH=5,8 bằng cách sử dụng HCl 12N (dung dịch nước) và chiết vào nBuOH. Lớp hữu cơ được thu gom và cô đặc *trong chân*

không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,5 g, 76%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,90 (m, 2H), 2,65 (m, 1H).

Ví dụ điều chế 69

Axit (R)-2,2-Difloxypropyl-1-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong Ví dụ điều chế 68 bằng cách sử dụng (S)-1-phenylethyl(R)-2,2-difloxypropyl-1-carboxylat (ví dụ điều chế 71).

Ví dụ điều chế 70 và 71

(S)-1-Phenylethyl(S)-2,2-difloxypropyl-1-carboxylat và (S)-1-phenylethyl(R)-2,2-difloxypropyl-1-carboxylat

Bổ sung DCC (8,16 g, 39 mmol) tiếp theo là DMAP (403 mg, 3,30 mmol) vào dung dịch chứa axit 2,2-difloxypropyl-1-carboxylic (4,02 g, 33 mmol) trong DCM (140 mL) và phản ứng được khuấy trong 10 phút. (S)-1-phenylethanol (4,83 g, 39 mmol) được bổ sung vào và phản ứng khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Phản ứng được lọc, cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-5% EtOAc để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng phương pháp sắc ký như được mô tả dưới đây:

Kromasil Silica 10 μ m, 4,6x250mm; thời gian chạy 14 phút; 1,0 mL/phút; rửa giải bằng 3% MTBE trong heptan.

Đỉnh 1: R_t = 5,34 phút; (S)-1-phenylethyl(S)-2,2-difloxypropyl-1-carboxylat (ví dụ điều chế 70). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,61 (d, 3H), 1,74-1,79 (m, 1H), 2,06-2,12 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 1H), 5,95-6,00 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 5H).

Đỉnh 2: R_t = 6,22 phút; (S)-1-phenylethyl(R)-2,2-difloxypropyl-1-carboxylat (ví dụ điều chế 71). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,61 (d, 3H), 1,74-1,79 (m, 1H), 2,06-2,12 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 1H), 5,95-6,00 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 5H).

Ví dụ điều chế 72

Axit (1R,2R)-2-cyanoxypropyl-1-carboxylic

Bổ sung Pd/C ướt (10 mg) vào dung dịch chứa benzyl (1R,2R)-2-cyanoxypropyl-1-carboxylat (ví dụ điều chế 74, 100 mg, 0,5 mmol) trong THF khan (10 mL). Phản ứng được đuổi khí, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong bóng khí hydro trong 1 giờ. Phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc *trong chân*

không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo (56 mg, 100%).

Ví dụ điều chế 73

Axit (1S,2S)-2-xyanoxyclopropan-1-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả ví dụ điều chế 72 bằng cách sử dụng benzyl (1S,2S)-2-xyanoxyclopropan-1-carboxylat (ví dụ điều chế 75).

Ví dụ điều chế 74 và 75

Benzyl(1R,2R)-2-xyanoxyclopropan-1-carboxylat và Benzyl(1S,2S)-2-xyanoxyclopropan-1-carboxylat

Bổ sung lithi hydroxit (14,9 g, 0,35 mol) vào dung dịch chứa trans-raxemic etyl 2-xyanoxyclopropan-1-carboxylat (ví dụ điều chế 77, 24,7 g, 0,17 mol) trong THF (400 mL) và nước (200 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng DCM (2x30 mL). Lớp nước được axit hóa đến độ pH=2 bằng HCl 1 M và chiết vào EtOAc ba lần (3x400 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được kết tinh lại từ ete để tạo ra axit carboxylic. Bổ sung xesi carbonate (25,8 g, 0,35 mol) tiếp theo là benzyl bromua (13,6 g, 0,08 mol) vào một phần axit (8 g, 0,072 mol) trong DMF (150 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước (300 mL) và chiết bằng EtOAc ba lần (3x400 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10-70% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng trans-raxemat (13,6 g, 94%).

Trans-raxemat này được tách bằng phương pháp sắc ký bất đối như được mô tả dưới đây:

Cột: OD 300mmx50mmx10µm.

Pha động: A: CO₂ siêu tới hạn, B: EtOH(0.1%NH₃H₂O), A:B = 90:10; tốc độ dòng: 180mL/phút

Ví dụ điều chế 74: Benzyl (1S,2S)-2-xyanoxyclopropan-1-carboxylat (5,80 g, 43%)

Đỉnh 1, Rt = 3,61 phút; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,50-1,56 (m, 2H), 1,96-1,99 (m, 1H), 2,29-2,32 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,35-7,41 (m, 5H).

Ví dụ điều chế 75: Benzyl (1R,2R)-2-xyanoxyclopropan-1-carboxylat (5,82 g, 43%)

Đỉnh 2, Rt = 3,87 phút; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,50-1,56 (m, 2H), 1,96-1,98 (m, 1H), 2,30-2,32 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,35-7,41 (m, 5H).

Ví dụ điều chế 76 và 77

cis-raxemic và trans-raxemic etyl 2-xyanoxyclopropan-1-carboxylat

Acrylonitril (70 g, 1,32 mol) được khuấy trong điều kiện hồi lưu và bổ sung từng phần etyl diazoacetat (70 g, 0,614 mol) trong khoảng thời gian 2,5 giờ. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1,5 giờ nữa, trước khi loại bỏ acrylonitril dư bằng cách chưng cất. Sau đó, phản ứng được đun nóng đến 125-130°C và duy trì ở nhiệt độ này đến khi ngừng thoát ra nitơ và phản ứng được đun nóng đến 160-170°C trong 1 giờ trước khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng trong nitơ. Phản ứng được chưng cất trong chân không và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10-50% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra trans-raxemic etyl 2-xyanoxyclopropan-1-carboxylat dưới dạng hợp chất rửa giải đầu tiên (24 g, 28%) và cis-raxemic etyl 2-xyanoxyclopropan-1-carboxylat dưới dạng hợp chất rửa giải thứ hai (17 g, 20%).

Ví dụ điều chế 76;

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,30 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 4,23 (m, 2H)

Ví dụ điều chế 77;

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,28 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 4,23 (m, 2H); MS m/z 140 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ điều chế 78

N-(2-xyanoetyl)-1H-imidazol-1-carboxamit

Bổ sung dung dịch chứa 2-xyanoetylamin (100 mg, 0,78 mmol) trong THF khan (5 mL) ở 0°C vào dung dịch chứa CDI (250 mg, 1,56 mmol) và trietylamin (236 mg, 2,34 mmol) trong THF khan (15 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (44 mg, 34%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 2,79 (t, 2H), 3,47 (q, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 8,39 (s, 1H).

Ví dụ điều chế 79

N-(xyanometyl)-1H-imidazol-1-carboxamit

Bổ sung N,N-dimetylformamit (1 mL) vào dung dịch chứa aminoaxetonitril bisulfat (436 mg, 2,75 mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (500 mg, 3,0 mmol) trong axetonitril (3 mL) và phản ứng khuấy ở nhiệt độ phòng trong bình hàn kín trong 18 giờ. Phần cặn được cô đặc *trong chân không*, xử lý trong DCM và lọc. Dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-10% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 3,50 (s, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,75 (s, 1H).

Ví dụ điều chế 80

N-etyl-1H-imidazol-1-carboxamit

Etylamin hydroclorua (1,78 g, 21 mmol) và CDI (4,20 g, 25 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong MeCN (20 mL) trong 3 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng DCM, lọc và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được pha loãng tiếp bằng DCM, lọc, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-10% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,88 (t, 3H), 3,50 (m, 2H), 6,35 (br s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,20 (s, 1H).

Ví dụ điều chế 81

N-Isopropyl-1H-imidazol-1-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 80 bằng cách sử dụng isopropylamin hydroclorua với DMF (1 mL). Phần cặn được tạo huyền phù lại trong EtOAc, lọc, dịch lọc được rửa bằng nước muối, cô đặc *trong chân không* và đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,20 (m, 6H), 4,10 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,20 (d, 1H).

Ví dụ điều chế 82

N-(2,2,2-Trifloetyl)-1H-imidazol-1-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 80 bằng cách sử dụng 2,2,2-trifloetan-1-amin hydroclorua với DMF. ^1H NMR

(400MHz, CDCl₃): δ ppm 4,00 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,00 (br s, 1H).

Ví dụ điều chế 83

5-Amino-N-propyl-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua

Dung dịch chứa 1-(tert-butyl) 3-ethyl 5-amino-1H-pyrazol-1,3-dicarboxylat (ví dụ điều chế 84, 7,5 g, 29 mmol) trong propylamin (40 mL) được đun nóng đến hồi lưu trong 48 giờ. Phản ứng được làm mát, cô đặc *trong chân không* và hòa tan trong DCM (20 mL). HCl 4N trong dioxan (20 mL) được bổ sung vào và phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng tert-butyl ete và làm khô. Chất rắn này được kết tinh lại từ 2:1 EtOAc:IPA với than tẩy màu để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối hydroclorua (5,1 g, 85%).

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ ppm 0,95 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 5,90 (br s, 1H).

Ví dụ điều chế 84

1-(tert-Butyl) 3-ethyl 5-amino-1H-pyrazol-1,3-dicarboxylat

Bổ sung triethylamin (17,4 mL, 123 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (Z)-2-(1-xyano-2-etoxy-2-oxoethyliden)hydrazin-1-carboxylat (ví dụ điều chế 85, 10,5 g, 41 mmol) trong axetonitril (150 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng được cô đặc *trong chân không* và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng from 20-80% EtOAc trong heptan.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,40 (t, 3H), 1,60 (s, 9H), 4,40 (q, 2H), 5,40 (br s, 2H), 5,95 (s, 1H).

Ví dụ điều chế 85

tert-Butyl (Z)-2-(1-xyano-2-etoxy-2-oxoethyliden)hydrazin-1-carboxylat

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa diethyl oxalat (20 g, 140 mmol) trong dietylete (80 mL) trong 15 phút ở 0°C vào dung dịch chứa natri etylat (dung dịch 21% trong EtOH, 51 mL, 137 mmol) trong dietylete (30 mL) tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Axetonitril (7,15 mL, 137 mmol) được bổ sung từ từ vào và phản ứng khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng 1:1 ete:etanol và làm khô trong chân không. Chất rắn (8,7 g, 53 mmol) được hòa tan trong etanol (25 mL) và axit axetic (3,2 g, 53 mmol) và làm mát đến 0°C. tert-Butyl hydrazinecarboxylat (7,75 g, 59 mmol) được bổ sung vào và phản ứng khuấy ở 0°C

trong 1 giờ tiếp theo là ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phân tách giữa EtOAc và dung dịch nước natri carbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu cam (10,5 g, 77%).

Ví dụ điều chế 86

6-Aminoimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxamit

Bổ sung amoniac (3 g, 0,044 mol) vào dung dịch chứa etyl 6-aminoimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat (ví dụ điều chế 87, 2 g, 0,0074mol) trong MeOH (30 mL) và phản ứng được đun nóng đến 100°C trong bình hàn kín trong 24 giờ. Phản ứng được làm mát và cô đặc *trong chân không* để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,9 g, 90%).

Ví dụ điều chế 87

Etyl 6-aminoimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat

Bổ sung etyl 3-bromo-2-oxopropanoat (5,64 g, 0,029 mol) và NaHCO₃ (4,86 g, 0,058 mol) vào dung dịch chứa 2-amino-5-bromopyridin (5 g, 0,029 mol) trong etanol (180 mL) và phản ứng được đun nóng đến hồi lưu trong 18 giờ. Phản ứng được làm mát, cô đặc trong chân không và phân tách giữa EtOAc và dung dịch nước natri carbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối, làm khô qua magie sulfat và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 30% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,2 g, 45%).

Ví dụ điều chế 88

(S)-N-((1S,5S)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-2,2-difloxypropan-1-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 27 bằng cách sử dụng raxemic-(5-amino-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)metanol (ví dụ điều chế 99) và axit (S)-2,2-difloxypropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 68) với DIPEA trong DCM. Phần cặn raxemic được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 50-100% EtOAc trong heptan. Chất đồng phân rửa giải thứ hai, phân cực hơn được thu gom dưới dạng hợp chất nêu ở đề mục.

MS m/z 363 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 89

Raxemic-(1R,2R)-N-(3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-2-xyanoxyclopropan-1-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục dạng raxemic được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 27 bằng cách sử dụng raxemic-(5-amino-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)metanol (ví dụ điều chế 99) và axit (1R,2R)-2-xyanoxyclopropan-1-carboxylic (ví dụ điều chế 72) với DIPEA trong DCM. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 50-100% EtOAc trong heptan. MS m/z 352 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 90

(1S,5R,6R)-3-(5-flo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-amin hydroclorua

Bổ sung 1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamin hydroclorua (506 mg, 3,79 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl ((1S,5R,6R)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo-[3.1.0]hexan-1-yl)carbammat (ví dụ điều chế 94, 1 g, 2,91 mmol) trong isopropanol (10 mL) và phản ứng được đun nóng đến 140°C trong bức xạ vi sóng trong 1 giờ. Chất rắn thu được được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối hydroclorua (991 mg, 86%). MS m/z 304 [M+H]⁺

Các hợp chất theo ví dụ điều chế sau được điều chế theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ điều chế 90 hoặc Ví dụ điều chế 1 bằng cách sử dụng halogenua và amin thích hợp như được mô tả dưới đây. Các hợp chất này được tách dưới dạng muối hydroclorua trừ khi được chỉ định cụ thể khác.

Phương pháp loại bảo vệ B: Hợp chất trung gian được bảo vệ bằng Boc được hòa tan trong DCM, xử lý bằng TFA và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được bazơ hóa đến độ pH=10 bằng cách bổ sung trietylamin. Dung dịch này được cô đặc trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% MeOH trong DCM.

Ví dụ điều chế	Công thức cấu tạo	Tên	SM/dữ liệu
91		(1R,5S,6S)-3-(5-flo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexa n-1-amin hydroclorua	tert-butyl ((1R,5S,6S)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbamát (ví dụ điều chế 96) và 1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamin hydroclorua. MS m/z 304 [M+H] ⁺
92		2-((5-((4-((1S,5R,6R)-1-amino-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexa n-3-yl)-5-metylpyrimidin-2-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)etan-1-ol	tert-butyl ((1S,5R,6R)-3-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbamát (ví dụ điều chế 97) và 2-[(5-amino-2-pyridinyl)oxy]-etan-ol. Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.
93		(1S,5R,6R)-3-(5-flo-2-((1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexa n-1-amin	tert-butyl ((1R,5S,6S)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbamát (ví dụ điều chế 96) và 1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-amin (ví dụ điều chế 123) bằng phương pháp loại bảo vệ B.

Ví dụ điều chế 94

tert-Butyl ((1S,5R,6R)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbamát

Bổ sung 2,4-diclo-5-flopyrimidin (1,5 g, 9,03 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl ((1S,5R,6R)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbamát (ví dụ điều chế 101, 1,8 g, 8,50 mmol) và trietylamin (1,7 g, 16,8 mmol) trong MeOH (100 mL), và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải

bằng 20% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (2 g, 69%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0,98 (d, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,45 (br s, 9H), 1,80 (m, 1H), 3,67-4,17 (m, 4H), 5,05 (m, 1H), 7,86 (d, 1H). MS m/z 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$ cột phân tích bất đối: Chiralpak AD-3 150mmx4,6 mm I.D., 3 μm ; thời gian lưu: 3,83 phút; 100% ee. Pha động: Metanol (0,05% etanolamin) trong CO_2 từ 5% đến 40%, tốc độ dòng: 2,5 mL/phút

Ví dụ điều chế 95 và 95A

N-((1S,5R,6R)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropanocarboxamit và N-((1R,5S,6S)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropanocarboxamit

Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng hỗn hợp trans-raxemic bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 94 bằng cách sử dụng trans-raxemic-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclo-propancarboxamit (ví dụ điều chế 102). GCMS Rt = 5,91 phút MS m/z 310 $[\text{M}]$

N-((1S,5R,6R)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropanocarboxamit cũng có thể điều chế được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn theo các phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 94 và 102 bằng cách sử dụng N-((1S,5R,6R)-3-benzyl-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropanocarboxamit (ví dụ điều chế 107A).

Ví dụ điều chế 96

tert-Butyl ((1R,5S,6S)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbammat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 105, 101 và 94 bằng cách sử dụng (1R,5S,6S)-3-benzyl-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-amin (ví dụ điều chế 110).

Ví dụ điều chế 97

tert-Butyl ((1S,5R,6R)-3-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbammat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 94 bằng cách sử dụng tert-butyl ((1S,5R,6R)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbammat (ví dụ điều chế 101) và 2,4-diclo-5-metylpyrimidin. LCMS Rt = 0,90 phút; MS m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ điều chế 98

Raxemic-N-(3-(2,5-Diclopyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropanecarboxamid

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 94 bằng cách sử dụng raxemic-N-(3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropanecarboxamid (ví dụ điều chế 103) và 2,4,5-triclopyrimidin. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% MeOH trong DCM.

Ví dụ điều chế 99

Raxemic-(5-Amino-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)metanol

Bổ sung TFA (5 mL) vào dung dịch chứa raxemic-tert-butyl (5-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)metyl)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbammat (ví dụ điều chế 100, 1,25 g, 2,64 mmol) trong DCM (25 mL) và phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút tiếp theo là ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng được ngừng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, bazơ hóa đến độ pH = 12 bằng NaOH rắn và chiết vào DCM. Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-5% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (200 mg, 30%).

LCMS Rt = 0,49 phút; MS m/z 261 [M³⁷Cl+H]⁺

Ví dụ điều chế 100

Raxemic-tert-Butyl (5-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)metyl)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbammat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 94 bằng cách sử dụng raxemic-tert-butyl (5-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)metyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbammat (ví dụ điều chế 104) và 2,4-diclo-5-flopyrimidin. MS m/z 473 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 101

tert-Butyl ((1S,5R,6R)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbammat

Bổ sung Pd(OH)₂ (20%, 3 g) vào dung dịch chứa tert-butyl ((1S,5R,6R)-3-benzyl-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbammat (ví dụ điều chế 105, 3,4 g,

0,326 mmol) trong MeOH (200 mL) và phản ứng được hydro hóa trong hydro ở áp suất 344,74 KPa (50psi) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Phản ứng được lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,3 g, 100%).

Các hợp chất theo ví dụ điều chế sau được điều chế theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ điều chế 101 hoặc Ví dụ điều chế 1 bằng cách sử dụng hợp chất trung gian được bảo vệ bằng benzyl thích hợp như được mô tả dưới đây:

Ví dụ điều chế	Công thức cấu tạo	Tên	SM/dữ liệu
102		N-((1S,5R,6R)-6-methyl-3-azabixcyclo[3.1.0]hexan-1-yl)cyclopropanecarboxamid và N-((1R,5S,6S)-6-methyl-3-azabi-xyclo[3.1.0]hexan-1-yl)cyclopropanecarboxamid	GCMS Rt = 3,64 phút MS m/z 181 [M] Trans-raxemic 3-benzyl-6-metyl-3-azabixcyclo[3.1.0]hexan-1-yl)cyclopropanecarboxamid (ví dụ điều chế 107). Được tách dưới dạng hỗn hợp trans-raxemic.
103		Raxemic-N-(3-azabixcyclo[3.1.0]hexan-1-yl)cyclopropanecarboxamid	Raxemic-N-(3-benzyl-3-azabixcyclo[3.1.0]hexan-1-yl)cyclopropanecarboxamid (ví dụ điều chế 108) với Pd/C. Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.
104		Raxemic-tert-butyl 5-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-3-azabixcyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbamát	Raxemic-tert-butyl 3-benzyl-5-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-3-azabixcyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbamát (ví dụ điều chế 106). Đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.

Ví dụ điều chế 105

tert-Butyl ((1S,5R,6R)-3-benzyl-6-metyl-3-azabixcyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbamát

Bổ sung ditertbutyldicarbonat (2,6 g, 0,0130 mmol) vào dung dịch chứa (1S,5R,6R)-3-benzyl-6-metyl-3-azabixcyclo[3.1.0]hexan-1-amin (ví dụ điều chế 109, 2,5 g, 0,0123 mol) và triethylamin (2,5 g, 0,0247 mmol) trong DCM (50 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được lọc và dịch lọc được tinh

chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (3,4 g, 91%).

Ví dụ điều chế 106

Raxemic-tert-Butyl (3-benzyl-5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbamate

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 105 bằng cách sử dụng using raxemic-3-benzyl-5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-amin (ví dụ điều chế 111) trong TBME. MS m/z 433 $[M+H]^+$

Ví dụ điều chế 107

N-((1S,5R,6R)-3-Benzyl-6-methyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropanecarboxamide và N-((1R,5S,6S)-3-benzyl-6-methyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropanecarboxamide

Bổ sung DIPEA (1,20 mL, 6,92 mmol) tiếp theo là xyclopropylcarbonyl chloride (362 mg, 3,46 mmol) vào dung dịch chứa trans-raxemic-3-benzyl-6-methyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-amin (Ví dụ điều chế 109 và 110, 700 mg, 3,46 mmol) trong DCM (15 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10-100% EtOAc trong heptan để tạo ra hỗn hợp trans-raxemic của các hợp chất nêu ở đề mục (400 mg, 43%).

N-((1S,5R,6R)-3-benzyl-6-methyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropanecarboxamide cũng có thể điều chế được dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn theo ví dụ điều chế này bằng cách sử dụng (1S,5R,6R)-3-benzyl-6-methyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-amin (ví dụ điều chế 667C).

Ví dụ điều chế 108

Raxemic-N-(3-Benzyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)xyclopropanecarboxamide

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 107 bằng cách sử dụng raxemic-3-benzyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-amin (Tetrahedron L., (2003), 44 (12), 2485-2487) và triethylamin với xyclopropylcarbonyl chloride. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% MeOH trong DCM.

Ví dụ điều chế 109 và 110

(1S,5R,6R)-3-Benzyl-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-amin và (1R,5S,6S)-3-benzyl-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-amin

Bổ sung $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (300 g, 1,05 mol) tiếp theo là từng giọt xyclohexylmagie clorua (dung dịch 2M trong ete, 800 mL, 1,6 mol) ở 20-30°C trong vòng 1,5 giờ vào dung dịch chứa (Z)-2-(benzyl(but-2-en-1-yl)amino)axetonitril (ví dụ điều chế 112, 64 g, 0,32 mol) trong THF khan (2 L) trong nitơ. Sau đó, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung 10% dung dịch nước NaOH (1 L) và khuấy trong 1 giờ trước khi lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM (6 L), rửa bằng nước (2 L), làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% MeOH trong DCM để tạo ra hỗn hợp trans-raxemic của hợp chất nêu ở đề mục (827 g, 36%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,07-1,08 (m, 1H), 1,18-1,21 (m, 1H), 1,25-1,28 (d, 3H), 2,54-2,56 (d, 1H), 2,76-2,81 (m, 2H), 3,05-3,07 (d, 1H), 3,55 (s, 2H), 7,21-7,31 (m, 5H). MS m/z 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Hợp chất dạng trans-raxemic này có thể tách được thành các chất đồng phân đối ảnh của chúng bằng phương pháp sắc ký bất đối như được mô tả dưới đây:

Cột bất đối: IC 300mmx50mmx10 μm ; pha động: A: CO_2 siêu tới hạn, B: MeOH (với dung dịch nước amoniac 0,1%), A:B = 75:25 ở tốc độ dòng 200 mL/phút

LCMS QC bất đối:

Chiralpak Pheno Lux Cellulose-2; 150mmx4,6mm I.D. 5 μm ; pha động MeOH (0,05% etanolamin) trong CO_2 từ 5-60%; tốc độ dòng 3 mL/phút.

(1R,5S,6S)-3-Benzyl-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-amin

Chất đồng phân rửa giải đầu tiên: R_t = 6,78 phút, 89,9% ee. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,08-1,11 (m, 1H), 1,16-1,22 (m, 1H), 1,26 (m, 3H) 2,54 (d, 1H), 2,70-2,84 (m, 2H), 3,05 (d, 1H), 3,59 (s, 2H), 7,23-7,30 (m, 5H).

(1S,5R,6R)-3-Benzyl-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-amin

Chất đồng phân rửa giải thứ hai: R_t = 6,10 phút, 99,4% ee. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,05-1,13 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,26 (m, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,71-2,84 (m, 2H), 3,05 (d, 1H), 3,58 (s, 2H), 7,25-7,30 (m, 5H).

Ví dụ điều chế 111

Raxemic-3-Benzyl-5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 109 và 110 bằng cách sử dụng 2-(benzyl(2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)allyl)amino)axetonitril (ví dụ điều chế 114).

Ví dụ điều chế 112

(Z)-2-(Benzyl(but-2-en-1-yl)amino)axetonitril

Bổ sung chất xúc tác Lindlar (10 g) vào dung dịch chứa 2-(benzyl(but-2-yn-1-yl)amino)axetonitril (ví dụ điều chế 113, 100 g, 0., mol) trong MeOH (2000 mL) và phản ứng được khuấy ở 30°C trong bóng khí hydro trong 24 giờ. Phản ứng được lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,72-1,74 (m, 3H), 3,26-3,27 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 5,45-5,48 (m, 1H), 5,73-5,77 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 5H).

Ví dụ điều chế 113

2-(Benzyl(but-2-yn-1-yl)amino)axetonitril

Bổ sung 1-bromobut-2-yn (600 g, 4,51 mol) và kali carbonat (1365 g, 14 mol) vào dung dịch chứa 2-(benzylamino)axetonitril (ví dụ điều chế 115, 666 g, 4,56 mol) trong MeCN (11 L) và phản ứng được đun nóng đến 40°C trong 18 giờ. Phản ứng được lọc, cô đặc trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 3-10% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (700 g, 77%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 1,72-1,74 (m, 3H), 3,25-3,27 (d, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,29-7,39 (m, 5H).

Ví dụ điều chế 114

2-(Benzyl(2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)allyl)amino)axetonitril

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 113 bằng cách sử dụng ((2-(bromomethyl)allyl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilan và 2-(benzylamino)axetonitril (ví dụ điều chế 115) ở 75°C trong 6 giờ. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 0,00 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 3,15 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 5,10 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H).

Ví dụ điều chế 115

2-(Benzylamino)axetonitril

Bổ sung 2-bromoaxetonitril (1340 g, 11,17 mol) vào dung dịch chứa benzylamin (1250 g, 11,68 mol) và DIPEA (2878 g, 22,31 mol) trong axetonitril (13 L) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và hòa tan trong DCM (2,5 L). Dung dịch này được rửa bằng nước (1,5 L x 2), cô đặc trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10-30% EtOAc trong ete dầu mỏ (1600 g, 94%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 3,57 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,35-7,37 (m, 5H).

Ví dụ điều chế 116

2-(5-Aminopyridin-2-yl)etan-1-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 40 bằng cách sử dụng methyl 2-(5-aminopyridin-2-yl)axetat (công bố đơn PCT số WO2007042299).

^1H NMR (400MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ ppm 2,80-2,85 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,90 (s, 1H).

Ví dụ điều chế 117

Raxemic-1-(5-Amino-3-clopyridin-2-yl)etan-1-ol

Bổ sung HCl/dioxan (4M, 30 mL) ở 0°C vào huyền phù chứa raxemic-tert-butyl (5-clo-6-(1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)carbammat (ví dụ điều chế 118, 2,2 g, 8 mmol) trong MeOH (50 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trước khi cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối hydroclorua, mà được đưa trực tiếp sang bước tiếp theo (2,2 g, 100%).

Ví dụ điều chế 118

Raxemic-tert-Butyl (5-clo-6-(1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)carbammat

Bổ sung natri bohydrua (656 mg, 17,25 mmol) ở 0°C vào huyền phù chứa di-tert-butyl (6-axetyl-5-clopyridin-3-yl)carbammat (ví dụ điều chế 119, 2,33 g, 6,7 mmol) trong MeOH (50 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi ngừng phản ứng bằng cách bổ sung nước và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (2 g, 85%). MS m/z 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ điều chế 119

tert-Butyl (6-axetyl-5-clopyridin-3-yl)carbammat

Bổ sung từng giọt MeMgCl (2,2 mL, 3mol/L) ở -30°C vào huyền phù chứa di-tert-butyl (5-clo-6-(metoxy(metyl)carbamoyl)pyridin-3-yl)carbamate (ví dụ điều chế 120, 2,1 g, 6,7mmol) trong THF (150 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi ngừng phản ứng bằng bổ sung nước. Phản ứng được chiết vào EtOAc (3 x 50 mL) và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (2,3 g, 77%). MS m/z 271 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 120

Di-tert-Butyl (5-clo-6-(metoxy(metyl)carbamoyl)pyridin-3-yl)carbamate

Bổ sung LiOH (435 mg, 10,36 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa metyl 5-((di-tert-butoxycarbonyl)amino)-3-clopicolinat (ví dụ điều chế 121, 2 g, 5,18 mmol) trong THF/H₂O (100 mL/50 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được điều chỉnh đến độ pH=2 bằng axit xitric và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không. Phần cặn (1,35 g, 3,6 mmol) được hòa tan trong DCM (100 mL) và xử lý bằng N,O-dimethylhydroxylamin hydroclorua (423 mg, 4,3 mmol), trietylamin (1,1 g, 11 mmol) và HATU (1,65 g, 4,3 mmol) ở 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 30% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,4 g, 94%). MS m/z 416 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 121

Metyl 5-((di-tert-butoxycarbonyl)amino)-3-clopicolinat

Bổ sung DIPEA (2,95 g, 22,87 mmol tiếp theo là DMAP (47 mg, 0,38 mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-amino-3-clopicolinat (1,42 g, 7,63 mmol) và di-tert-butyl dicarbonat (4,7 g, 18,8 mmol) trong THF (150 mL). Phản ứng được đun nóng đến 70°C trong 3 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 30% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,5 g, 85%). MS m/z 387 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 122

(5-Amino-3-clopyridin-2-yl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 40 bằng cách sử dụng metyl 5-amino-3-clopicolinat. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 30% ete dầu mỏ trong EtOAc. ¹H

NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 4,42-4,44 (d, 2H), 4,88 (t, 1H), 5,57 (br s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H).

Ví dụ điều chế 123

1-(Oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-amin

Bổ sung Pd/C ướt (30 mg) vào dung dịch chứa 4-nitro-1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol (ví dụ điều chế 124, 119 mg, 0,70 mmol) trong MeOH (20 mL) và phản ứng được hydro hóa trong bóng khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được lọc và dịch lọc cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (100 mg, 100%).

Ví dụ điều chế 124

4-Nitro-1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol

Bổ sung xesi carbonat (1,7g, 5,23 mmol) vào dung dịch chứa 4-nitro-1H-pyrazol (0,3 g, 2,66 mmol) và 3-iodo-oxetan (1,47 g, 7,99 mmol) trong DMF (13 mL) và phản ứng được đun nóng đến 100°C trong 18 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (380 mg, 86%).

^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4): δ ppm 5,02 (br s, 4H), 5,61 (br s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,68 (br s, 1H).

Ví dụ điều chế 125

4-Amino-6-(hydroxymetyl)-N-metylpicolinamit

Metyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-(hydroxymetyl)picolinat (ví dụ điều chế 63, 220 mg, 0,78 mmol) trong metylamin 2M trong MeOH (4 mL) được đun nóng đến 60°C trong 18 giờ. Phản ứng được làm mát và chất rắn thu được được lọc, làm khô, và hòa tan trong DCM (4 mL). Bổ sung vào dung dịch này MeOH (1 mL) tiếp theo là HCl 4M trong dioxan (3 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất rắn thu được được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối hydroclorua (75 mg, 40% qua 2 bước). LCMS Rt = 0,16 phút; MS m/z 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ điều chế 126

4-((4-(3,6-Diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-5-flopyrimidin-2-yl)amino)-N-etyl-2-metylbenzamidit

Bổ sung NaOH 1M (dung dịch nước) (2 mL) vào dung dịch chứa N-etyl-4-((5-flo-4-(6-(2,2,2-trifloaxetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-metylbenzamid (hợp chất ví dụ 121, 100 mg, 0,21 mmol) trong MeOH (5 mL) và phản ứng được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phân tách giữa DCM và nước. Pha hữu cơ được thu gom qua cột tách pha và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

Ví dụ điều chế 127

4-((4-(3,6-Diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N-etylbenzamid hydroclorua

Bổ sung triethylamin (2 mL, 10 mmol) vào dung dịch chứa 4-((4-clopyrimidin-2-yl)amino)-N-etylbenzamid (ví dụ điều chế 132, 1,2 g, 4,3 mmol) và tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (900 mg, 5 mmol) trong THF (20 mL) và phản ứng được đun nóng đến 50°C trong 18 giờ. Phản ứng được làm mát và tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-20% MeOH trong DCM. Phần cần được hòa tan trong 1:1 MeOH:DCM (10 mL) và xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (5 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ trước khi cô đặc trong chân không. Chất rắn thu được được thu gom dưới dạng muối hydroclorua của hợp chất nêu ở đề mục (1,5 g, định lượng).

MS m/z 339 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 128

4-((4-(3,6-Diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-N-etyl-2-metylbenzamid hydroclorua

Bổ sung natri tert-butoxit (35 mg, 0,36 mmol) và RuPHOS (25 mg, 0,034 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (ví dụ điều chế 131, 100 mg, 0,3 mmol) và 4-amino-N-etyl-2-metylbenzamid (công bố đơn PCT số WO2006109846, 60 mg, 0,34 mmol) trong dioxan (3 mL). Phản ứng được đun nóng đến 140°C trong bức xạ vi sóng trong 25 phút. Phản ứng được làm mát, lọc và tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-20% MeOH trong DCM. Phần cần được hòa tan trong DCM (5 mL) và xử lý bằng HCl 4M trong dioxan với vài giọt MeOH để tạo ra dung dịch. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ và cô đặc trong chân không

để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối hydroclorua mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

Ví dụ điều chế 129

1-(3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)-2,2,2-trifloetan-1-on

Bổ sung HCl 4M trong dioxan (4 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (ví dụ điều chế 130, 200 mg, 0,61 mmol) trong DCM (5 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng để đảm bảo loại bỏ nhóm bảo vệ tert-butoxycarbonyl. Phản ứng được cô đặc trong chân không, hòa tan trong DCM (5 mL), xử lý bằng TFAA (0,1 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần cặn được phân tách giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ được thu gom qua cột tách pha và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục mà được đưa trực tiếp sang bước tiếp theo. MS m/z 325 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 130

tert-Butyl 3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Bổ sung tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (1 g, 5 mmol) tiếp theo là triethylamin (3 mL, 20 mmol) vào dung dịch chứa 5-flo-2,4-diclopyrimidin (0,85 g, 5,1 mmol) trong MeOH (15 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng MeOH và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,46 g, 88%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,28 (s, 9H), 1,48 (d, 1H), 2,48-2,53 (m, 1H), 3,70 (br s, 2H), 4,03-4,19 (m, 4H), 8,88 (d, 1H). MS m/z 329 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 131

tert-butyl 3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ điều chế 130 bằng cách sử dụng 2,4-diclopyrimidin và tert-butyl 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-100% EtOAc trong heptan.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,24 (s, 9H), 1,44 (d, 1H), 2,48-2,56 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,83 (br s, 1H), 3,92-4,04 (m, 1H), 4,15 (d, 2H), 6,70 (br d, 1H), 8,09 (d, 1H). MS m/z 311 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 132

4-((4-Clopyrimidin-2-yl)amino)-N-etylbenzamid

Bổ sung etylamin (4,4 mL, 8,81 mmol) tiếp theo là HATU (1,71 g, 4,4 mmol) và trietylamin (1,23 mL, 8,81 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-((4-clopyrimidin-2-yl)amino)benzoic (ví dụ điều chế 133, 1 g, 4 mmol) trong DCM (20 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi được rót vào nước. Lớp hữu cơ được tách, làm khô qua natri sulfat và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-100% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1 g, 90%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1.05 (t, 3H), 3,20-3,30 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,70 (m, 4H), 8,30 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,25 (br s, 1H). MS m/z 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ điều chế 133

Axit 4-((4-Clopyrimidin-2-yl)amino)benzoic

Hỗn hợp chứa axit 4-((4-hydroxypyrimidin-2-yl)amino)benzoic (ví dụ điều chế 134, 5 g, 21,6 mmol) và POCl_3 được đun nóng đến hồi lưu trong 6 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc trong chân không. Phần cặn được rót vào nước đá và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục mà được đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.

Ví dụ điều chế 134

Axit 4-((4-Hydroxypyrimidin-2-yl)amino)benzoic

Bổ sung axit 4-aminobenzoic (5,79 g, 42,2 mmol) vào dung dịch chứa 4-hydroxy-2-metylthiopyrimidin (5 g, 35,17 mmol) trong dietylen glycol dimetyl ete (20 mL) và phản ứng được đun nóng đến hồi lưu trong 18 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và chất rắn thu được được lọc, rửa bằng ete và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,5 g, 35,17 mmol). Mẫu được tinh chế và phân tích bằng phương pháp HPLC điều chế như được mô tả trong ví dụ 116 (Phương pháp 1, 5% B đến 100% B trong 9 phút, giữ ở 100% B đến 10 phút) để thu được dữ liệu như sau. Phần còn lại được đưa trực tiếp sang bước tiếp theo. LCMS $R_t = 1,37$ phút; MS m/z 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ điều chế 135

2-(3-((1R,5S)-3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)azetid-3-yl)axetonitril hydroclorua

Bổ sung DBU (77 μ l, 0,514 mmol) vào dung dịch chứa 1-Boc-3-(xyanometylen) azetidin (công bố đơn PCT số WO2013043964, 60 mg, 0,308 mmol) và 4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19, 83 mg, 0,257 mol) trong MeCN (1 mL) và EtOH (1 mL) và phản ứng được đun nóng đến 90°C trong 24 giờ. Bổ sung thêm 4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19, 3 đương lượng) và phản ứng được đun nóng tiếp ở 90°C trong 72 giờ. Phản ứng được làm mát, cô đặc trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 0-10% MeOH (với 1% amoniac). Phần cần được hòa tan trong DCM (1 mL) và xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (1 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối hydroclorua.

LCMS Rt = 0,38 phút; MS m/z 380 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 136

Etyl 2-((1R,5S)-3-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl)oxazol-5-carboxylat

Hỗn hợp chứa 4-((1R,5S)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 19, 300 mg, 0,614 mmol), etyl-2-clo-1,3-oxazol-5-carboxylat (300 mg, 1,71 mmol), kali phosphat (163 mg, 0,613 mmol), X-phos (60 mg, 0,126 mmol) và Pd₂(dba)₃ (60 mg, 0,065 mmol) trong DMSO (20 mL) được sục bằng nitơ trong 1 phút. Phản ứng được đun nóng đến 130°C trong 30 phút trong bức xạ vi sóng. Phản ứng được lọc, cô đặc trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel 0-20% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (200 mg, 76%). MS m/z 425 [M+H]⁺

Ví dụ điều chế 137 và 138

tert-Butyl ((1S,5R,6R)-3-(2-((5-clo-6-((R)-1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbammat và tert-Butyl ((1S,5R,6R)-3-(2-((5-clo-6-((S)-1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbammat

Bổ sung Pd(OAc)₂ (25 mg, 0,93 mmol) và xantphos (65 mg, 0,93 mmol) trong nitơ vào dung dịch chứa raxemic-1-(5-amino-3-clopyridin-2-yl)etan-1-ol (ví dụ điều chế 117, 100 mg, 0,58 mmol), tert-butyl ((1S,5R,6R)-3-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-6-

methyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbamate (ví dụ điều chế 94, 187 mg, 0,46 mmol) và Cs_2CO_3 (375 mg, 1,16 mmol) trong DMA (5 mL). Phản ứng được đun nóng đến 110°C trong bức xạ vi sóng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 50% EtOAc trong ete dầu mỏ tiếp theo là HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng raxemic. Raxemat này được tách thành các chất đồng phân đối ảnh của chúng bằng phương pháp sắc ký bất đối điều chế như được mô tả dưới đây:

Cột: Chiralpak AS-3 150x4,6mm I.D. $3\mu\text{m}$

Pha động: Etanol (0,05% DEA) trong CO_2 từ 5% đến 40%; tốc độ dòng: 2,5mL/phút

Chất đồng phân đối ảnh rửa giải đầu tiên:

Hợp chất ví dụ 137: tert-Butyl ((1S,5R,6R)-3-(2-((5-clo-6-((R)-1-hydroxyetyl)pyridin-3-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-6-methyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbamate. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 0,88-0,90 (m, 3H), 1,20-1,30 (m, 1H), 1,40 (m, 12H), 1,75 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 5,00 (m, 2H), 7,55 (br s, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 9,55 (s, 1H). MS m/z 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 100% ee.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai:

Hợp chất ví dụ 138: tert-Butyl ((1S,5R,6R)-3-(2-((5-clo-6-((S)-1-hydroxyetyl) pyridin-3-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-6-methyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)carbamate. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 0,88-0,90 (m, 3H), 1,20-1,30 (m, 1H), 1,35-1,39 (m, 12H), 1,75 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 5,00 (m, 2H), 7,55 (br s, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,38 (br s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 9,57 (s, 1H). MS m/z 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 100% ee.

Ví dụ điều chế 139

tert-butyl (6-clo-5-flopyridin-3-yl)carbamate

Bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dpa})_3$ (10,8 g, 11,9 mmol x 4) vào dung dịch chứa 5-bromo-2-clo-3-flopyridin (62,5 g, 297 mmol x 4), Xantphos (38,4 g, 327,8 mmol x 4), và Cs_2CO_3 (6,87 g, 11,9 mmol x 4) trong dioxan (2 L x 4). Hỗn hợp này được đun nóng đến 85°C qua đêm. Các phản ứng được kết hợp sau đó lọc. Dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 5% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (170 g, 58%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,53 (s, 9 H), 6,78 (br s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H)

Ví dụ điều chế 140

Metyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-flopicolinat

Bổ sung $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7,88 g, 35,1 mmol x 3) vào dung dịch chứa tert-butyl (6-clo-5-flopyridin-3-yl)carbammat (ví dụ điều chế 139, 43.3 g, 175,67 mmol x 3), DPPP (14,46 g, 35,1 mmol x 3), TEA (124,1 g, 1,228 mol x 3) trong MeOH (600 mL x 3). Hỗn hợp này được khuấy trong CO ở áp suất 344,74 KPa (50psi) ở 60 °C trong 36 giờ. Các hỗn hợp phản ứng được kết hợp, lọc và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm thấp. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel rửa giải bằng 10% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (33,7 g, 71%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 1,53 (s, 9 H) 3,99 (s, 3 H) 7,06 (br, s., 1 H) 8,13 (d, 1 H) 8,24 (s, 1 H)

Ví dụ điều chế 141

6-clo-5-flopyridin-3-amin hydroclorua

Hỗn hợp chứa metyl 5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-flopicolinat (ví dụ điều chế 140, 1,50 g, 5,55 mmol) trong HCl 1N/dioxan (70 mL, 4 M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (10 °C) trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,1 g, 100%), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

Ví dụ điều chế 142

tert-butyl-3-(2-((5-flo-6-(metoxycarbonyl)pyridin-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Bổ sung Xantphos (178 mg, 0,308 mmol) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (69,1 mg, 0,308 mmol) ở nhiệt độ trong phòng (10 °C) vào hỗn hợp chứa 6-clo-5-flopyridin-3-amin hydroclorua (ví dụ điều chế 141, 500 mg, 1,54 mmol), tert-butyl (1R,5S)-3-(2-clopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (ví dụ điều chế 34, 314 mg, 1,85 mmol) và Cs_2CO_3 (1000 mg, 3,08 mmol) trong DMA (15 mL). Hỗn hợp này được sục khí N_2 trong 3 phút. Lọ được hàn kín và sau đó xử lý bằng bức xạ vi sóng ở 120 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silica gel 25% EtOAc trong ete dầu mỏ đến 75% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (296 mg, 42%). LCMS Rt = 0,70 phút; MS m/z 459 [M+H]

Ví dụ điều chế 143

tert-butyl-3-(2-((6-carbamoyl-5-flopyridin-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl-3-(2-((5-fluoro-6-(methoxycarbonyl)pyridin-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (ví dụ điều chế 142, 400 mg, 0,11 mmol) trong NH_3/MeOH (80 mL, 4 M) được khuấy ở 100 °C trong ống 100 mL hàn kín trong 8 giờ. Dung dịch này được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (270 mg, 72%), mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp. LCMS Rt = 0,67 phút; MS m/z 444 [M+H]

Ví dụ điều chế 144

5-((4-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-flopicolinamid hydroclorua

Bổ sung HCl/dioxan (20 mL, 4 M) ở 0°C vào hỗn hợp chứa hợp chất theo ví dụ điều chế 143 (250 mg, 0,564 mmol) trong THF (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (10°C) trong 3 giờ. TLC (DCM:MeOH=10:1) thể hiện rằng vẫn còn lại một lượng nguyên liệu ban đầu. Dung dịch này được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (300 mg, hiệu suất: 100%), được đưa trực tiếp sang bước tiếp theo.

Đánh giá sinh học

Các hợp chất theo sáng chế được đánh giá bằng các phương pháp in vitro để xác định khả năng ức chế các JAK kinaza tương ứng của chúng (TYK2, JAK1, JAK2, JAK3).

Quy cách thử nghiệm

Hoạt tính ức chế JAK người được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm vi lỏng để theo dõi sự phosphoryl hóa peptit tổng hợp bởi miền kinaza domain người tái tổ hợp của từng thành viên trong số bốn thành viên thuộc họ JAK, JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2. Hỗn hợp phản ứng chứa 1 μM peptit tổng hợp được đánh dấu huỳnh quang, nồng độ này nhỏ hơn K_m biểu kiến, và 1 mM ATP. Từng điều kiện thử nghiệm được tối ưu hóa về nồng độ enzym và thời gian ủ ở nhiệt độ trong phòng để thu được tỷ lệ chuyển hóa 20% đến 30% sản phẩm peptit được phosphoryl hóa. Các phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung dung dịch đệm ngừng phản ứng chứa EDTA. Sử dụng công nghệ thay đổi động LabChip 3000 (Caliper Life Science), từng phản ứng thử nghiệm được lấy mẫu để xác định mức phosphoryl hóa. Công nghệ này dựa trên phương pháp tách, cho phép phát hiện trực tiếp các chất và sản phẩm được đánh dấu huỳnh quang. Việc tách được kiểm soát bằng tổ hợp áp suất chân không và cường độ điện trường được tối ưu hóa đối với từng cơ chất peptit.

Quy trình thử nghiệm

Thử nghiệm enzym JAK Caliper ở 1mM ATP

Các hợp chất được bổ sung vào đĩa 384 giếng. Các hỗn hợp phản ứng bao gồm 10 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM MgCl₂, 0,01% BSA, 0,0005% Tween 20, 1 mM ATP và 1 µM cơ chất peptit. Các mẫu thử nghiệm JAK1 và TYK2 chứa 1 µM peptit IRStide (5FAM-KKSRGDYMTMQID) và các mẫu thử nghiệm JAK2 và JAK3 chứa 1 µM peptit JAKtide (FITC-KGGEEEEYFELVKK). Các thử nghiệm này được bắt đầu bằng cách bổ sung enzym 20 nM JAK1, 1 nM JAK2, 1 nM JAK hoặc 1 nM TYK2 và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ đối với JAK1, 60 phút đối với JAK2, 75 phút đối với JAK3 hoặc 135 phút đối với TYK2. Nồng độ enzym và thời gian ủ được tối ưu hóa đối với từng chế phẩm enzym mới và được thay đổi chút ít theo thời gian để đảm bảo phosphoryl hóa 20% đến 30%. Dừng thử nghiệm bằng 15 µL HEPES 180 mM, độ pH=7,4, EDTA 20 mM, và 0,2% chất phản ứng Coating Reagent 3. Các đĩa thử nghiệm được đặt vào thiết bị Caliper Life Science LC3000, và từng giếng được lấy mẫu trong điều kiện tách thích hợp để xác định peptit không được phosphoryl hóa và được phosphoryl hóa.

Phân tích dữ liệu

Dữ liệu được thu thập bằng phần mềm HTS Well Analyzer của hãng Caliper Life Sciences. Dữ liệu đầu ra của phép phân tích dữ liệu là tỷ lệ phần trăm sản phẩm được chuyển hóa tính được dựa trên chiều cao đỉnh (Phương trình 1).

Phương trình 1:

$$\% \text{ sản phẩm được chuyển hóa} = 100 * ((\text{sản phẩm}) / (\text{sản phẩm} + \text{cơ chất}))$$

Hiệu quả tính theo phần trăm ở từng nồng độ hợp chất được tính toán dựa trên giếng đối chứng dương và đối chứng âm có trong từng đĩa thử nghiệm (Phương trình 2). Các giếng đối chứng dương chứa hợp chất đối chứng với nồng độ bão hòa mà tạo ra mức phosphoryl hóa tương đương với nền (tức là, hoàn toàn ức chế JAK1, JAK2, JAK3 hoặc TYK2). Các giếng đối chứng âm chỉ chứa DMSO (ở cùng nồng độ với các giếng chứa hợp chất) được sử dụng để đặt ra hoạt tính mốc cơ sở cho thử nghiệm (tức là, không ức chế JAK1, JAK2, JAK3 hoặc TYK2).

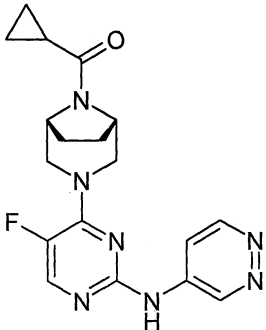
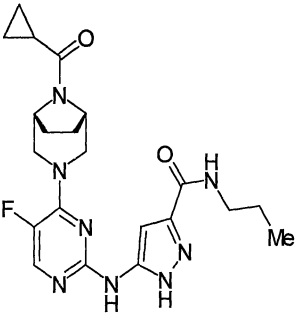
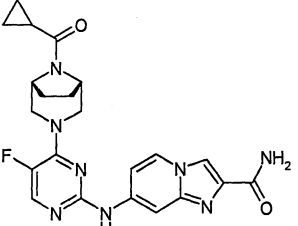
Phương trình 2:

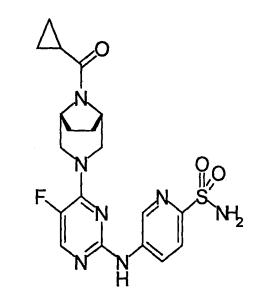
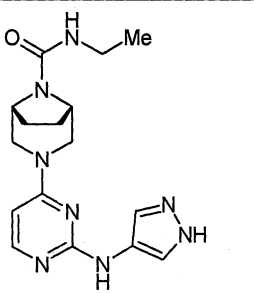
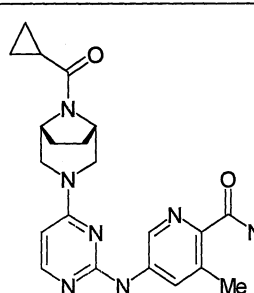
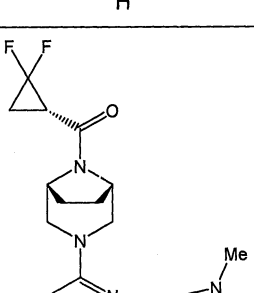
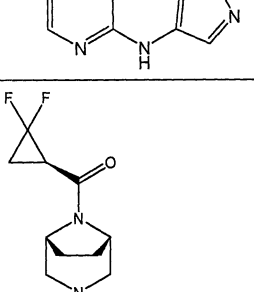
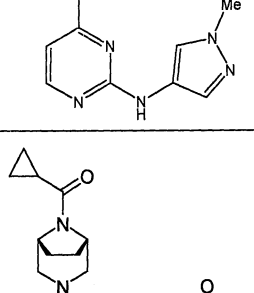
$$\% \text{ hiệu quả} = 100 * ((\text{giếng chứa mẫu} - \text{đối chứng âm}) / (\text{đối chứng dương} - \text{đối chứng âm}))$$

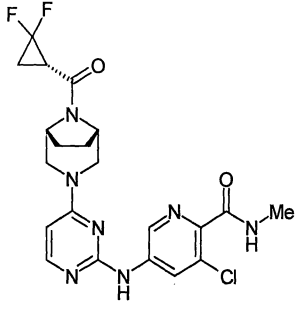
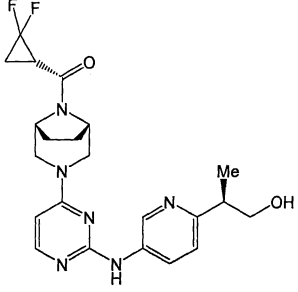
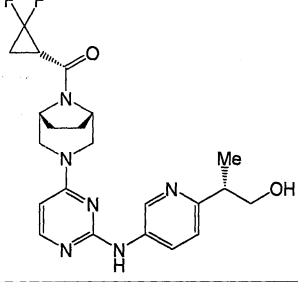
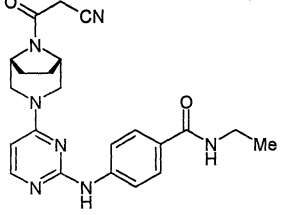
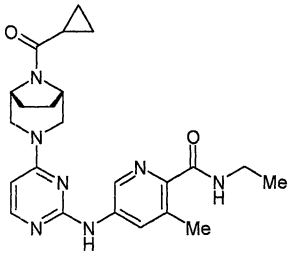
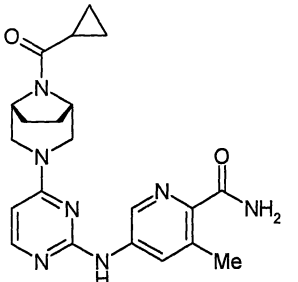
Hiệu quả tính theo phần trăm được xây dựng đồ thị theo nồng độ hợp chất. An đường cong sigma không giới hạn được khớp bằng cách sử dụng mô hình logic 4 thông số và nồng độ hợp chất cần để ức chế 50% (IC₅₀) được xác định (Phương trình 3).

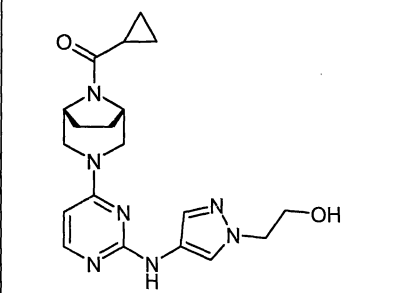
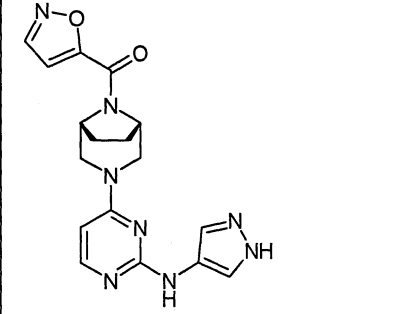
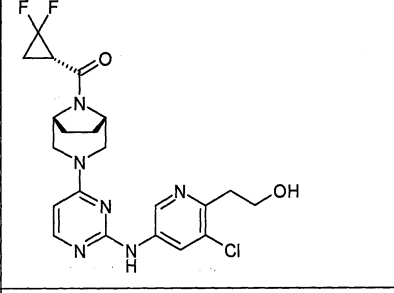
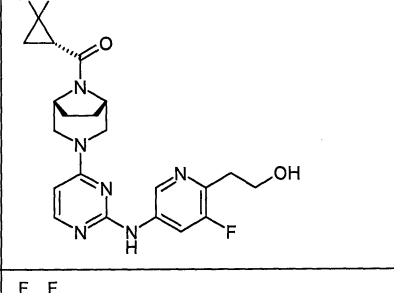
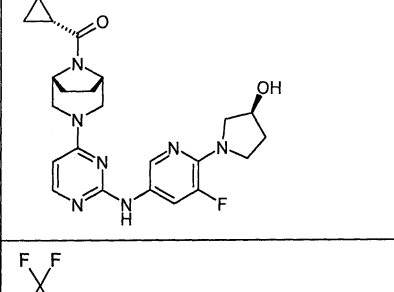
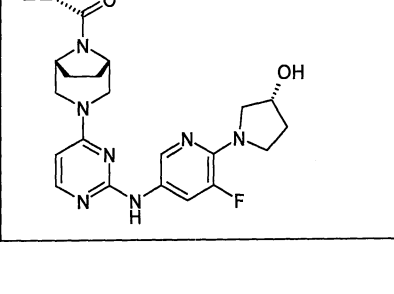
$$\text{Phương trình 3: } y = ((\text{max} - \text{min}) / (1 + ((x/\text{IC}_{50})^s))) + \text{min}$$

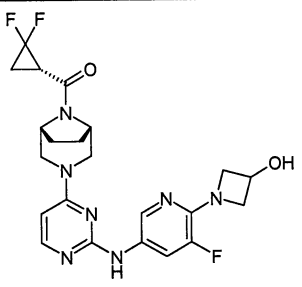
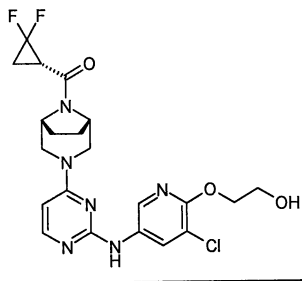
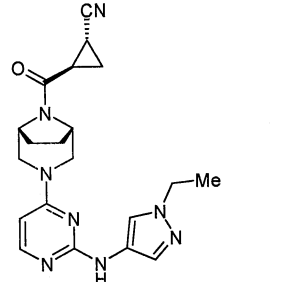
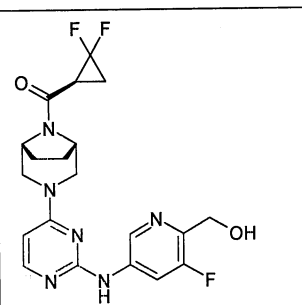
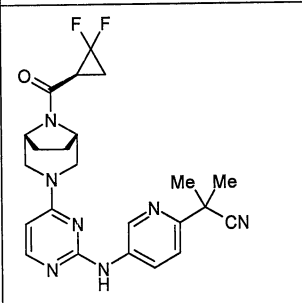
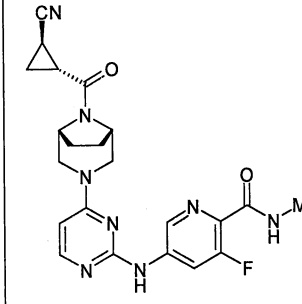
Trong đó max là tiệm cận cực đại (hoàn toàn ức chế), min là tiệm cận cực tiểu (không ức chế) và s là độ dốc. Các giá trị IC₅₀ được biểu thị bằng nM đối với từng hợp chất:

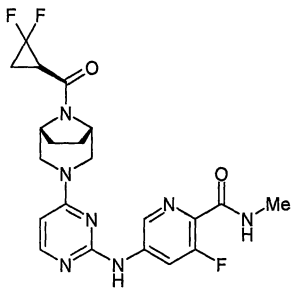
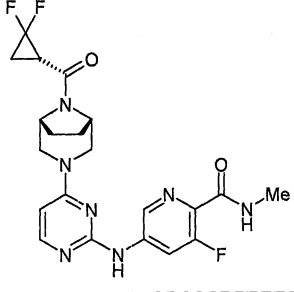
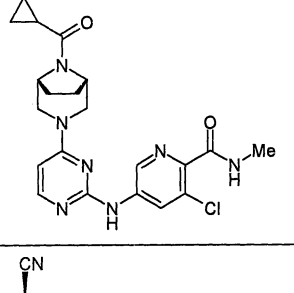
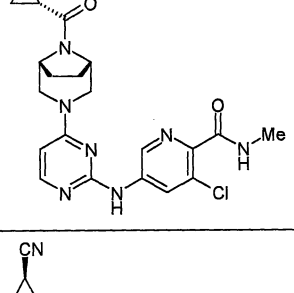
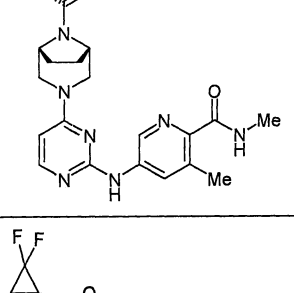
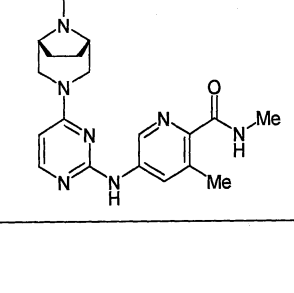
Ví dụ số	Công thức cấu tạo	IC ₅₀ (nM)			
		TYK2	JAK1	JAK2	JAK3
1		1098	2730	>10000	>10000
2		432	1547	4721	>10000
3		128	215	1974	>10000

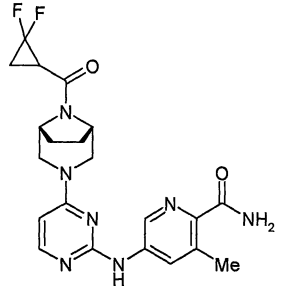
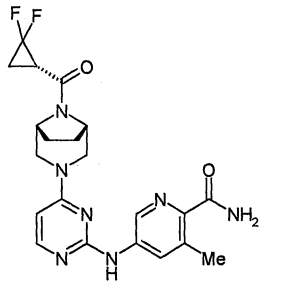
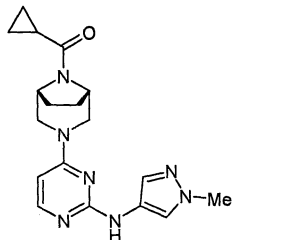
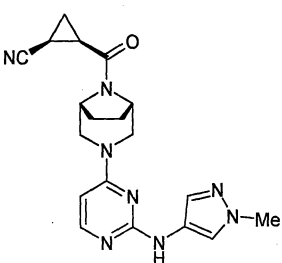
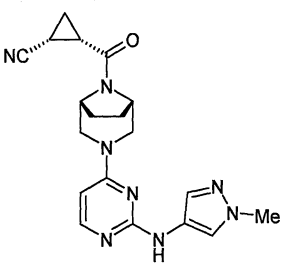
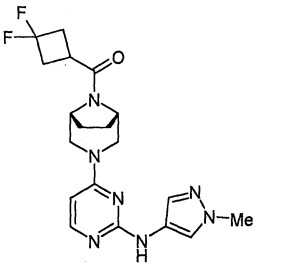
4		176	659	2885	>10000
5		41	41	477	>10000
6		36	337	754	>10000
7		23	17	77	6494
8		702	842	3148	>10000
9		4	20	112	1661

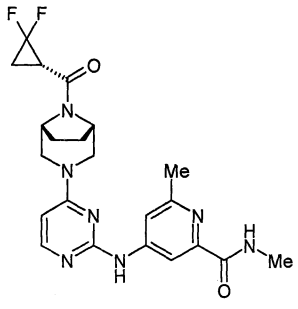
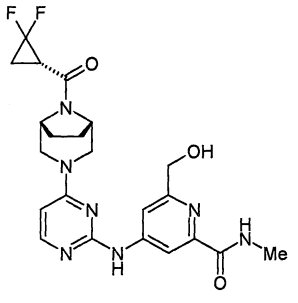
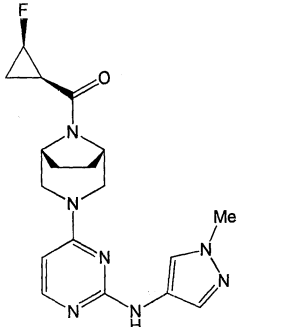
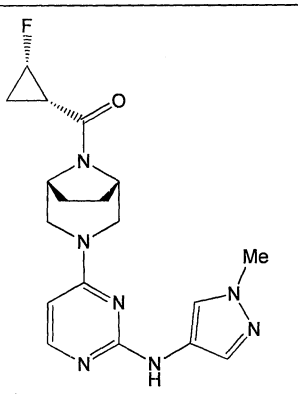
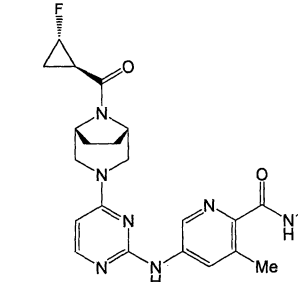
10		22	171	367	>10000
11		40	139	141	>10000
12		28	79	80	>10000
13		12	41	199	>10000
14		79	757	745	>10000
15		84	588	855	>10000

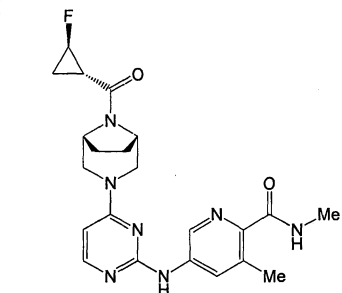
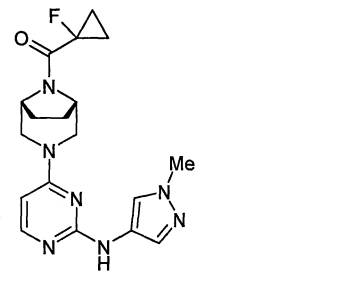
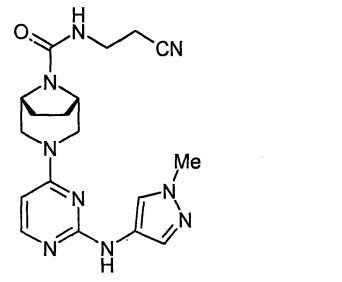
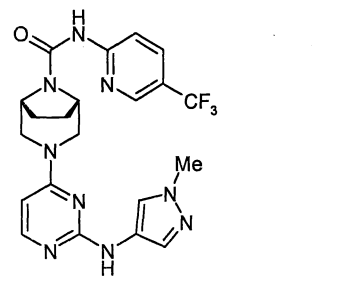
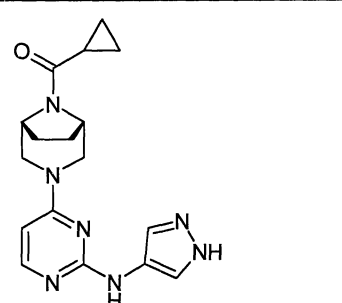
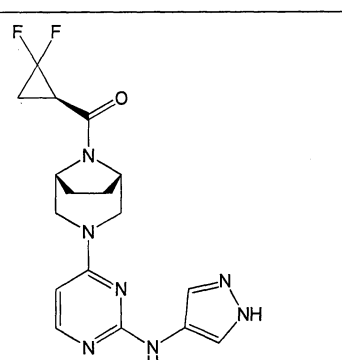
16		66	150	421	>10000
17		242	684	3375	>10000
18		62	352	331	>10000
19		52	463	402	>10000
20		58	314	346	>10000
21		95	622	434	>10000

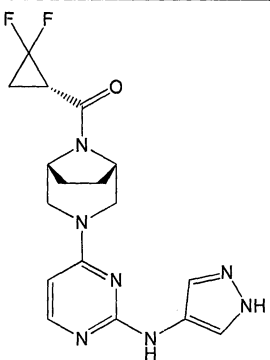
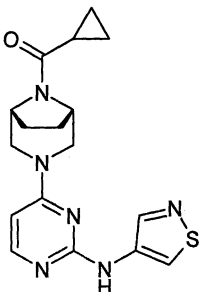
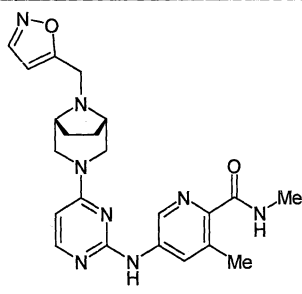
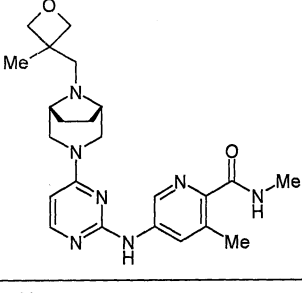
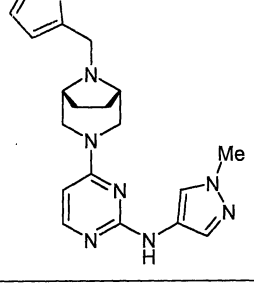
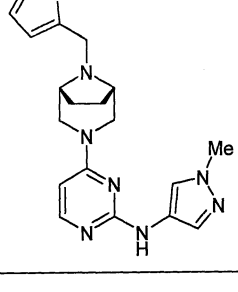
22		55	490	312	>10000
23		58	258	498	>10000
24		32	13	67	4987
25		34	317	468	>10000
26		25	60	192	>10000
27		61	78	640	>10000

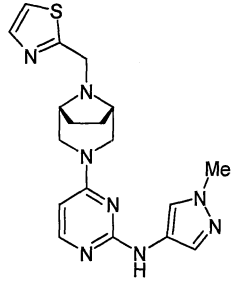
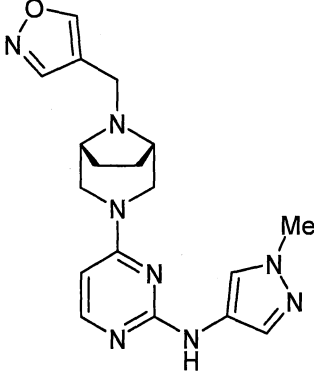
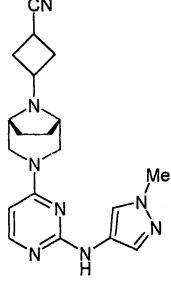
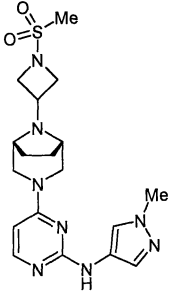
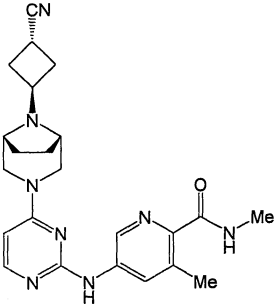
28		736	1371	8152	>10000
29		31	131	487	>10000
30		97	1156	2126	>10000
31		32	78	401	>10000
32		17	28	140	>10000
33		15	62	116	9276

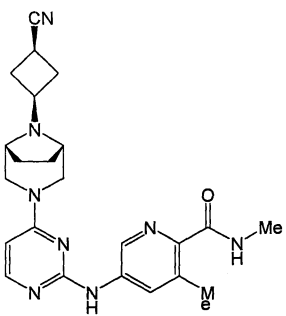
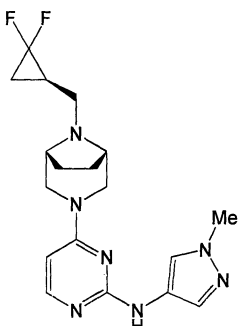
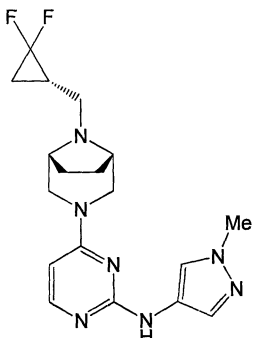
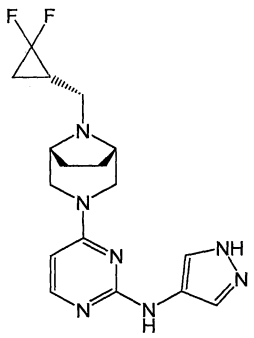
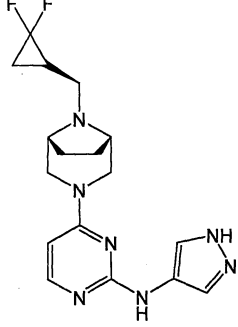
34		36	152	377	>10000
35		23	170	337	>10000
36		76	199	684	>10000
37		250	467	1398	8306
38		427	707	2328	>10000
39		136	305	1171	>10000

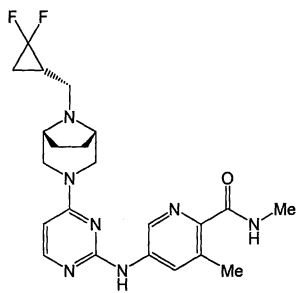
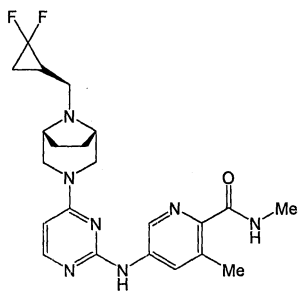
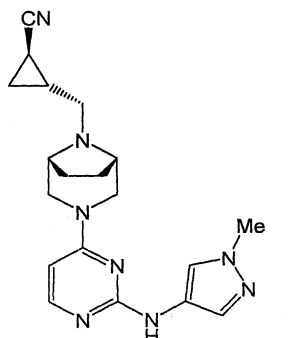
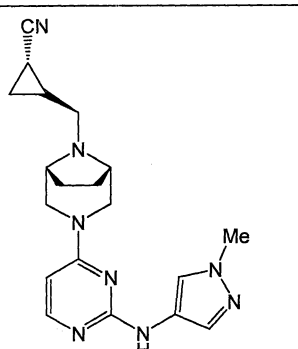
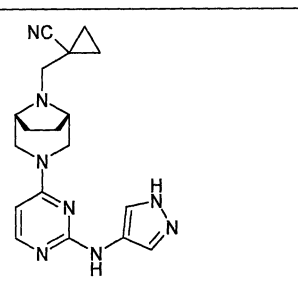
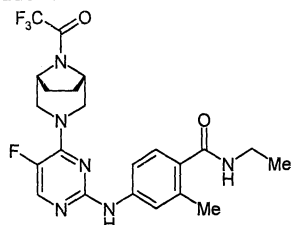
40		70	369	189	>10000
41		84	201	279	>10000
42		437	717	2459	>10000
43		474	902	2842	>10000
44		72	475	854	>10000

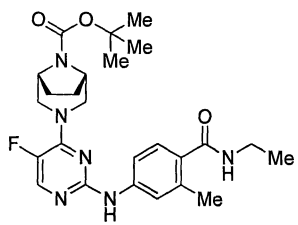
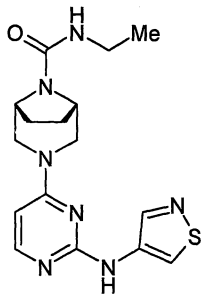
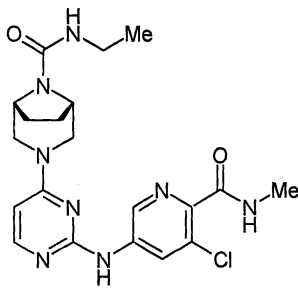
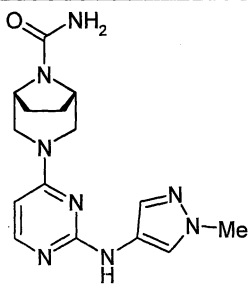
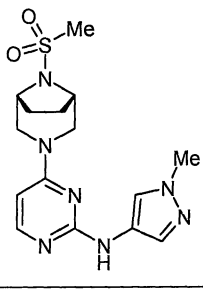
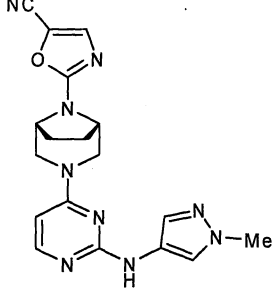
45		17	46	100	7402
46		84	173	526	4158
47		65	42	262	>10000
48		964	300	2508	>10000
49		49	77	614	>10000
50		436	478	3418	>10000

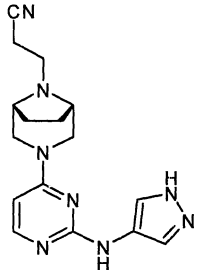
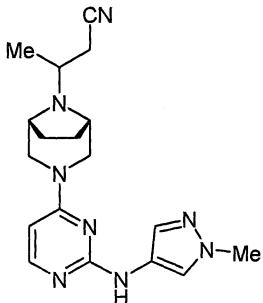
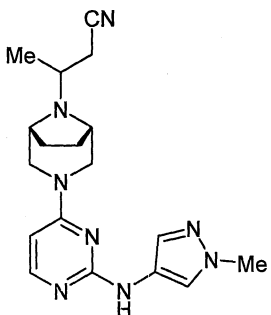
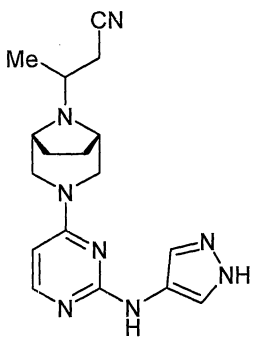
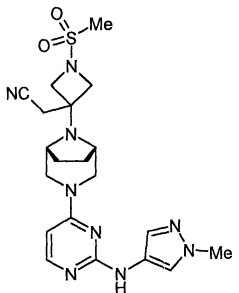
51		11	13	97	8611
52		93	172	1241	>10000
53		24	226	375	>10000
54		8	19	29	4292
55		23	35	221	8615
56		41	110	394	>10000

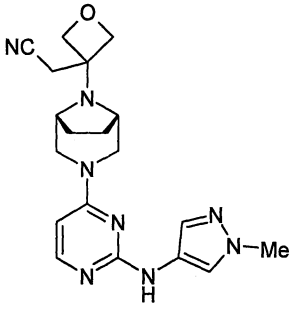
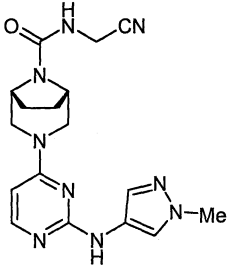
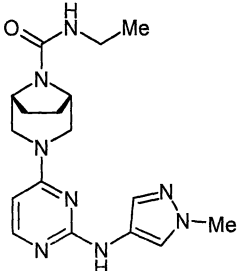
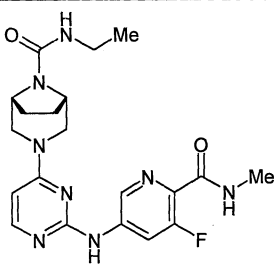
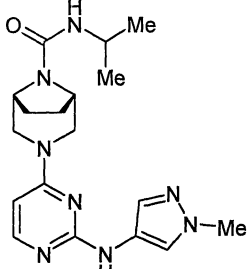
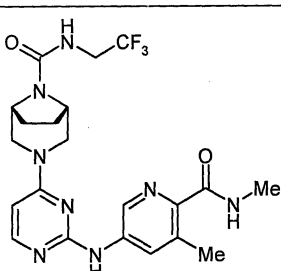
57		89	294	1069	>10000
58		73	267	821	>10000
59		62	78	236	8798
60		70	36	159	>10000
61		18	31	44	4083

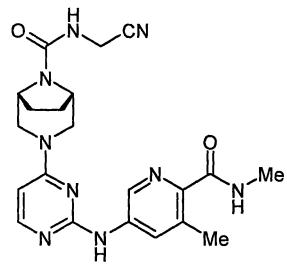
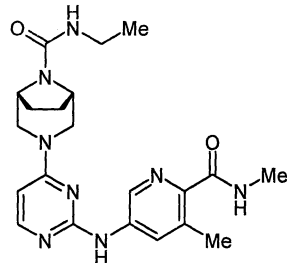
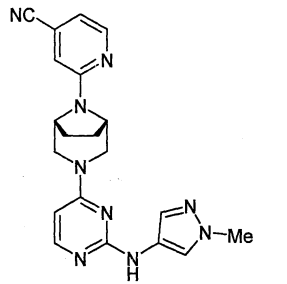
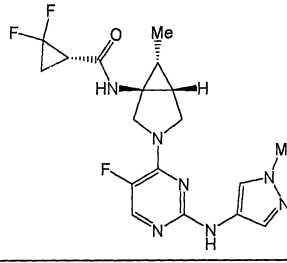
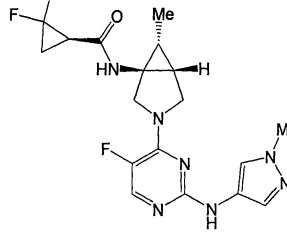
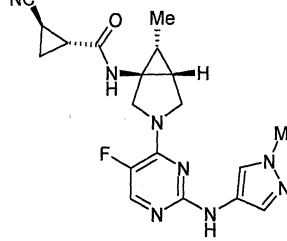
62		224	1021	1387	>10000
63		125	303	856	>10000
64		41	95	320	>10000
65		22	35	223	>10000
66		65	106	655	>10000

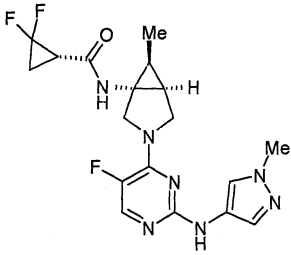
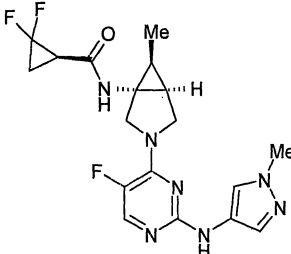
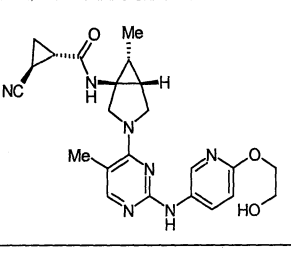
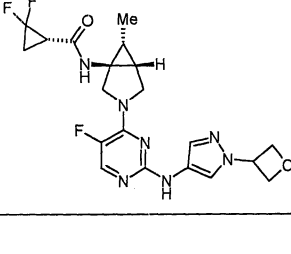
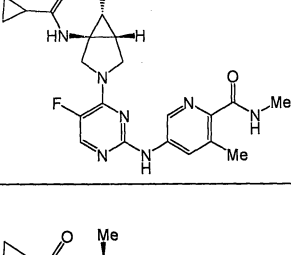
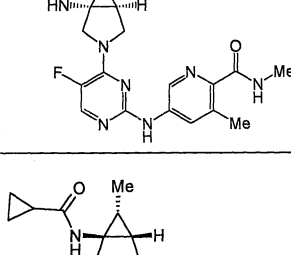
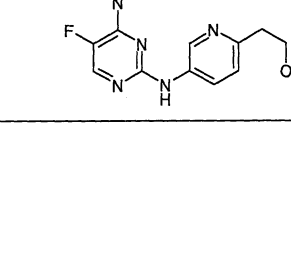
67		108	418	973	>10000
68		22	85	188	>10000
69		811	1098	5703	>10000
70		261	259	1541	>10000
71		152	153	453	>10000
72		6	81	151	411

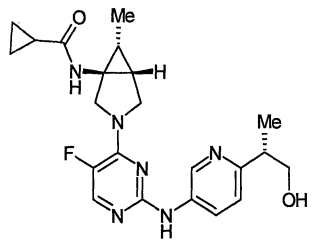
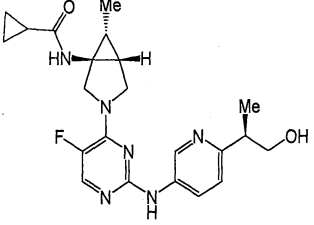
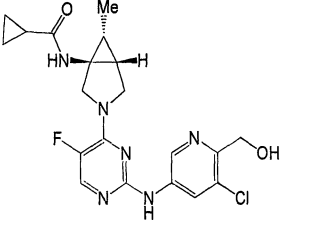
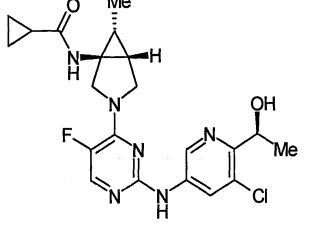
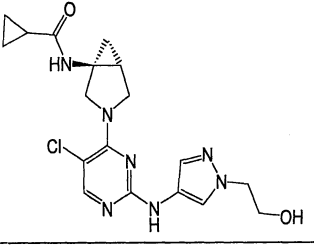
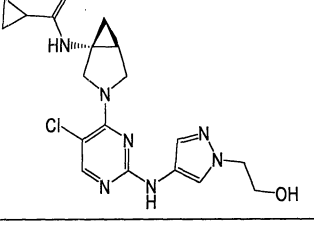
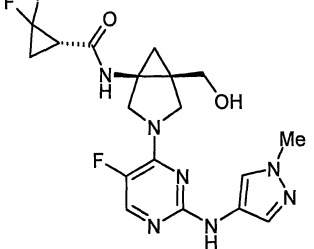
73		17	260	170	1771
74		65	67	691	>10000
75		66	462	1289	>10000
76		662	537	1476	>10000
77		256	380	653	>10000
78		63	68	461	>10000

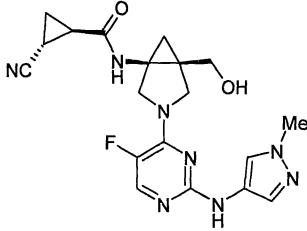
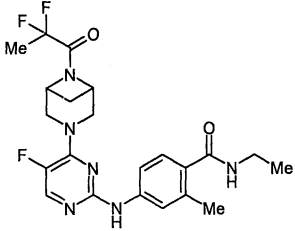
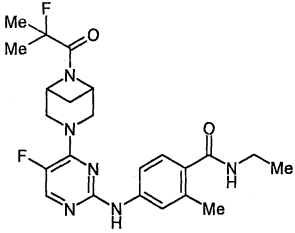
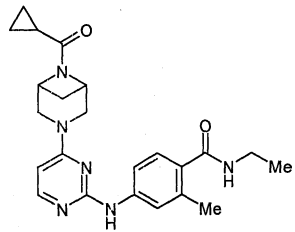
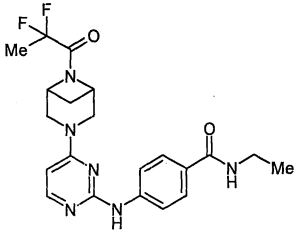
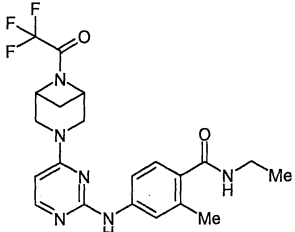
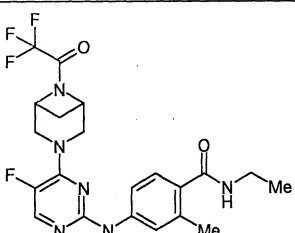
79		34	38	406	8425
80		79	190	436	>10000
81		199	405	603	>10000
82		79	135	473	>10000
83		11	7	21	1239

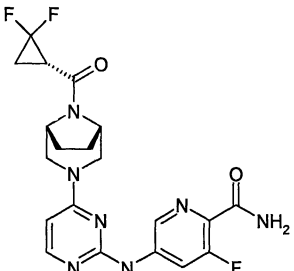
84		62	141	155	>10000
85		16	13	67	2477
86		71	104	538	>10000
87		93	337	1787	>10000
88		110	165	894	>10000
89		9	10	65	4426

90		14	17	76	4168
91		39	183	513	>10000
92		62	52	264	6564
93		28	41	652	4267
94		56	113	1132	4023
95		35	11	228	255

96		924	684	2676	>10000
97		588	672	1883	9970
98		19	13	147	2599
99		26	65	391	4937
100		97	965	4253	>10000
101		663	1881	2908	>10000
102		252	2076	6872	>10000

103		150	1738	3465	>10000
104		86	1150	3127	>10000
105		152	1569	6100	>10000
106		229	2297	9412	>10000
107		21	19	177	1883
108		675	323	1491	3964
109		51	211	2337	>10000

110		58	29	455	928
111		56	1691	2214	4867
112		21	4068	3037	>10000
113		82	8584	7865	>10000
114		62	955	1855	>10000
115		64	3790	3309	>10000
116		20	1469	1911	9819

117		32	114	452	>10000
-----	---	----	-----	-----	--------

Các hợp chất đã chọn được đánh giá về khả năng ức chế sự truyền tín hiệu interferon alpha của chúng trong thử nghiệm đếm tế bào kiểu dòng máu toàn phần người. Intereron alpha truyền tín hiệu qua TYK2 và JAK1.

Thử nghiệm phosphoryl hóa STAT3 do $\text{INF}\alpha$ máu toàn phần người

Các thành phần thử nghiệm được chuẩn bị dạng dung dịch gốc 30 mM trong DMSO. Thực hiện pha loãng hàng loạt 2,5 lần 11-điểm trong DMSO với nồng độ cao nhất là 5 mM. Tiến hành pha loãng tiếp bằng cách bổ sung 4 μL dung dịch thành phần thử nghiệm trên đây vào 96 μL PBS với nồng độ cao nhất là 200 μM . Máu toàn phần người được thu từ người cho khỏe mạnh bằng cách chọc tĩnh mạch đưa vào ống gom Vacutainer chứa natri heparin (Catalog No. 366480; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Máu được làm ấm đến 37°C trước khi dùng. Máu toàn phần người được chia thành các phần phân ước (90 μL /giếng) trong các đĩa 96-giếng sâu, đáy chữ V và xử lý bằng các hợp chất ở 11 nồng độ khác nhau (nồng độ DMSO cuối 0,2%) ở 37°C trong 60 phút. Tiếp theo là xử lý bằng IFN α (5 μL /giếng; nồng độ cuối 5000 U/ML) trong 15 phút. Các mẫu được xử lý bằng dung dịch đệm 1X Lyse/Fix ấm (700 μL /giếng) để ngừng hoạt hóa và ủ tiếp ở 37°C trong 20 phút để phân giải hồng cầu. Các đĩa được ly tâm ở 300 x g trong 5 phút, dịch nổi được hút ra, và tế bào được rửa bằng 800 μL dung dịch đệm nhuộm mỗi giếng. Các tế bào kết viên đã rửa được tạo huyền phù lại trong 350 μL metanol 90% đã làm lạnh trước mỗi giếng, và ủ trên nước đá trong 30 phút. Sau khi loại bỏ metanol 90%, các tế bào được rửa một lần bằng dung dịch đệm nhuộm (800 μL /giếng). Các tế bào kết viên được tạo huyền phù lại trong dung dịch đệm nhuộm chứa anti-pSTAT3-AlexaFluor647 (pha loãng 1 đến 150 lần, 150 μL /giếng), và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối qua đêm.

Các mẫu được chuyển vào đĩa 96-giếng, đáy chữ U-và tiến hành phân tích đếm tế bào kiểu dòng trên thiết bị FACSCalibur, FACSCanto hoặc LSRFortessa được trang bị

bộ tải đĩa HTS (BD Biosciences). Quần thể lympho bào được tạo cổng để phân tích biểu đồ tần suất pSTAT3. Giá trị huỳnh quang nền được xác định bằng cách sử dụng các tế bào không được kích thích và cổng được đặt ở chân đỉnh để bao gồm ~0,5% quần thể được tạo cổng. Tiến hành phân tích thống kê biểu đồ tần suất bằng phần mềm CellQuest™Pro version 5.2.1 (BD Biosciences), FACSDiva version 6.2 (BD Biosciences) hoặc FlowJo version 7.6.1 (Ashland, OR). Đơn vị huỳnh quang tương đối (RFU), mà xác định mức phospho STAT3, được tính toán bằng cách nhân tỷ lệ phần trăm quần thể dương tính với giá trị huỳnh quang trung bình của nó. Dữ liệu từ 11 nồng độ hợp chất (bộ đơn ở mỗi nồng độ) được chuẩn hóa dưới dạng tỷ lệ phần trăm so với đối chứng dựa trên công thức:

$$\% \text{ so với đối chứng} = 100 \times (A - B)/(C - B)$$

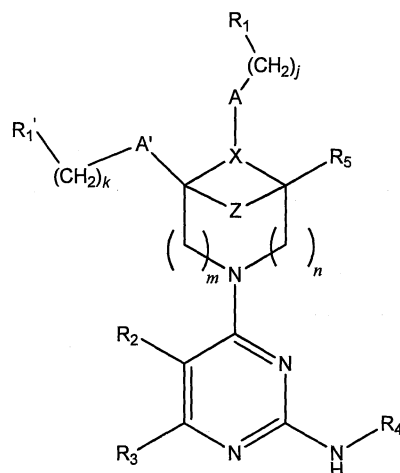
trong đó A là RFU từ các giếng chứa hợp chất và xytokin, B là RFU từ các giếng không chứa xytokin và hợp chất (giá trị huỳnh quang nhỏ nhất) và C là RFU từ các giếng chỉ chứa xytokin (giá trị huỳnh quang lớn nhất). Các đường cong ức chế và giá trị IC50 được xác định bằng phần mềm Prism version 5 (GraphPad, La Jolla, CA).

Ví dụ số	IC50 của HWB IFN alpha (nM)
5	105
6	232
7	30
10	439
11	134
12	88
14	287
15	534
18	338
19	238
20	458
21	731
22	410
23	428
24	43
25	229
26	247
27	139
29	118
30	653
31	284

32	115
33	122
35	90
36	119
44	562
45	110
46	209
49	85
51	20
53	287
55	168
56	78
57	338
58	158
59	84
60	103
61	135
64	71
65	60
66	187
74	213
75	751
79	65
80	112
83	85
84	156
85	120
86	116
87	582
89	118
90	247
91	195
93	191
95	87
98	246
109	507
110	146
112	775
113	939
114	166
115	234

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó X là N hoặc CR, trong đó R là hydro, đoteri, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), CN, amino, alkylamino, dialkylamino, CF₃, hoặc hydroxyl;

A được chọn từ nhóm gồm liên kết, C=O, --SO₂--, --(C=O)NR₀--, và --(CR_aR_b)_q--, trong đó R₀ là H hoặc C₁-C₄ alkyl, và R_a và R_b độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl)heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), và dị vòng(C₁-C₆ alkyl);

A' được chọn từ nhóm gồm liên kết, C=O, --SO₂--, --(C=O)NR₀'-- , -- NR₀'(C=O)--, và --(CR_a'R_b')_q--, trong đó R₀' là H hoặc C₁-C₄ alkyl, và R_a' và R_b' độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl)heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), và dị vòng(C₁-C₆ alkyl);

Z là --(CH₂)_h-- hoặc liên kết, trong đó một hoặc nhiều đơn vị metylen tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₃ alkyl, CN, OH, metoxy, hoặc halo, và trong đó alkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R₁ và R₁' độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), CN, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), và dị vòng(C₁-C₆ alkyl), trong đó alkyl, aryl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C₁-C₆ alkyl, halo, CN, hydroxy, metoxy, amino, C₁-C₄ alkyl amino, di(C₁-C₄ alkyl)amino, CF₃, --SO₂-(C₁-C₆ alkyl), và C₃-C₆ xycloalkyl;

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, halo, và xyano, trong đó alkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

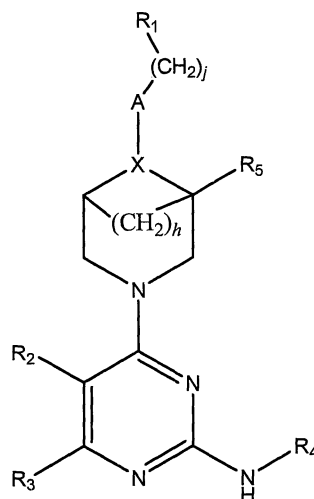
R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, và amino;

R_4 là aryl một vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl một vòng hoặc hai vòng trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C_1 - C_6 alkyl, heteroxycloalkyl, halo, CN, hydroxy, $--CO_2H$, C_1 - C_6 alkoxy, amino, $--N(C_1-C_6 \text{ alkyl})(CO)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $--NH(CO)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $--(CO)NH_2$, $--(CO)NH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $--(CO)N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $--(C_1-C_6 \text{ alkyl})amino$, $--N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $--SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $--(SO)NH_2$, và C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkoxy, hoặc heteroxycloalkyl đã nêu có thể được thế bằng một hoặc nhiều C_1 - C_6 alkyl, halo, CN, OH, alkoxy, amino, $--CO_2H$, $--(CO)NH_2$, $--(CO)NH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $--(CO)N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, và trong đó alkyl này có thể được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R_5 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, và hydroxyl;

h là 1, 2 hoặc 3; j và k độc lập là 0, 1, 2, hoặc 3; m và n độc lập là 0, 1 hoặc 2; và q là 0, 1 hoặc 2.

2 Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là N;

A được chọn từ nhóm gồm liên kết, $C=O$, $--SO_2--$, $--(C=O)NR_0--$, và $--(CR_aR_b)_q--$, trong đó R_0 là H hoặc C_1 - C_4 alkyl, và R_a và R_b độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, aryl(C_1 - C_6 alkyl), heteroaryl, (C_1 - C_6 alkyl)heteroaryl, heteroaryl(C_1 - C_6 alkyl), và dị vòng(C_1 - C_6 alkyl);

R_1 được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C_1 - C_6 alkyl), CN, amino, alkylamino, dialkylamino, floalkyl, alkoxy, heteroaryl(C_1 - C_6 alkyl), dị vòng và dị vòng(C_1 - C_6 alkyl), trong đó alkyl, aryl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C_1 - C_6 alkyl, halo, CN, hydroxy, metoxy, amino, C_1 - C_4 alkyl amino, di(C_1 - C_4 alkyl)amino, CF_3 , $--SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, và C_3 - C_6 xycloalkyl;

R_2 được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, halo, và xyano, trong đó alkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

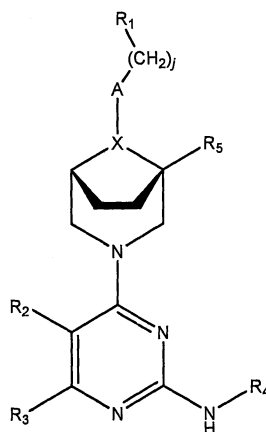
R_3 được chọn từ nhóm gồm hydro và đoteri;

R_4 là aryl một vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl một vòng hoặc hai vòng trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C_1 - C_6 alkyl, heteroxycloalkyl, halo, CN, hydroxy, $--CO_2H$, C_1 - C_6 alkoxy, amino, $--N(C_1-C_6 \text{ alkyl})(CO)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $--NH(CO)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $--(CO)NH_2$, $--(CO)NH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $--(CO)N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $--(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ amino, $--N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, $--SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $--(SO)NH_2$, và C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkoxy, hoặc heteroxycloalkyl đã nêu có thể được thế bằng một hoặc nhiều C_1 - C_6 alkyl, halo, CN, OH, alkoxy, amino, $--CO_2H$, $--(CO)NH_2$, $--(CO)NH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $--(CO)N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, và trong đó alkyl này có thể được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

h là 1, 2 hoặc 3; j là 0, 1, 2, hoặc 3; và q là 0, 1 hoặc 2.

R_5 độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, và hydroxyl;

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là N;

A được chọn từ nhóm gồm liên kết, C=O, --SO₂--, --(C=O)NR₀--, và --(CR_aR_b)_q--, trong đó R₀ là H hoặc C₁-C₄ alkyl, và R_a và R_b độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl)heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), và dị vòng(C₁-C₆ alkyl);

R₁ được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), CN, amino, alkylamino, dialkylamino, floalkyl, alkoxy, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), dị vòng và dị vòng(C₁-C₆ alkyl), trong đó alkyl, aryl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C₁ – C₆ alkyl, halo, CN, hydroxy, metoxy, amino, C₁-C₄ alkyl amino, di(C₁-C₄ alkyl)amino, CF₃, --SO₂-(C₁-C₆ alkyl), và C₃-C₆ xycloalkyl;

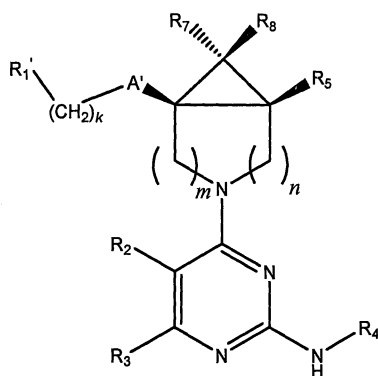
R₂ được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, halo, và xyano, trong đó alkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R₃ được chọn từ nhóm gồm hydro và đoteri;

R₄ là aryl một vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl một vòng hoặc hai vòng trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C₁-C₆ alkyl, heteroxycloalkyl, halo, CN, hydroxy, --CO₂H, C₁-C₆ alkoxy, amino, --N(C₁-C₆ alkyl)(CO)(C₁-C₆ alkyl), --NH(CO)(C₁-C₆ alkyl), --(CO)NH₂, --(CO)NH(C₁-C₆ alkyl), --(CO)N(C₁-C₆ alkyl)₂, --(C₁-C₆ alkyl)amino, --N(C₁-C₆ alkyl)₂, --SO₂-(C₁-C₆ alkyl), --(SO)NH₂, và C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkoxy, hoặc heteroxycloalkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₆ alkyl, halo, CN, OH, alkoxy, amino, --CO₂H, --(CO)NH₂, --(CO)NH(C₁-C₆ alkyl), hoặc --(CO)N(C₁-C₆ alkyl)₂, và trong đó alkyl này có thể được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo; R₅ được chọn từ nhóm gồm hydro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, và hydroxyl; j là 0, 1, 2, hoặc 3; và q là 0, 1 hoặc 2;

R₅ độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, và hydroxyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

A' được chọn từ nhóm gồm liên kết, C=O, --SO₂--, --(C=O)NR₀', --NR₀'(C=O)--, và --(CR_a'R_b')_q--, trong đó R₀' là H hoặc C₁-C₄ alkyl, và R_a' và R_b' độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl)heteroaryl, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), và dị vòng(C₁-C₆ alkyl);

R₁' được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C₁-C₆ alkyl), CN, amino, alkylamino, dialkylamino, floalkyl, alkoxy, heteroaryl(C₁-C₆ alkyl), dị vòng và dị vòng(C₁-C₆ alkyl), trong đó alkyl, aryl, xycloalkyl, dị vòng, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C₁-C₆ alkyl, halo, CN, hydroxy, metoxy, amino, C₁-C₄ alkyl amino, di(C₁-C₄ alkyl)amino, CF₃, --SO₂-(C₁-C₆ alkyl), và C₃-C₆ xycloalkyl;

R₂ được chọn từ nhóm gồm hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, halo, và xyano, trong đó alkyl này có thể được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R₃ được chọn từ nhóm gồm hydro và đoteri;

R₄ là aryl một vòng hoặc hai vòng hoặc heteroaryl một vòng hoặc hai vòng trong đó aryl hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C₁-C₆ alkyl, heteroxycloalkyl, halo, CN, hydroxy, --CO₂H, C₁-C₆ alkoxy, amino, --N(C₁-C₆ alkyl)(CO)(C₁-C₆ alkyl), --NH(CO)(C₁-C₆ alkyl), --(CO)NH₂, --(CO)NH(C₁-C₆ alkyl), --(CO)N(C₁-C₆ alkyl)₂, --(C₁-C₆ alkyl)amino, --N(C₁-C₆ alkyl)₂, --SO₂-(C₁-C₆ alkyl), --(SO)NH₂, và C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó alkyl, xycloalkyl, alkoxy, hoặc heteroxycloalkyl đã nêu có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₆ alkyl, halo, CN, OH, alkoxy, amino, --CO₂H, --(CO)NH₂, --(CO)NH(C₁-C₆ alkyl), hoặc --(CO)N(C₁-C₆ alkyl)₂, và trong đó alkyl này có thể được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R₅ độc lập được chọn từ nhóm gồm hydro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, và hydroxyl;
 R₇ và R₈ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, aryl, heteroaryl, (aryl)C₁-C₆ alkyl, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl, (dị vòng)C₁-C₆ alkyl, (C₁-C₆ alkyl)aryl, (C₁-C₆ alkyl)heteroaryl, hoặc (C₁-C₆ alkyl)dị vòng, trong đó alkyl này tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF₃, và C₃-C₆ xycloalkyl;

k là 0, 1, 2, hoặc 3; *m* và *n* đều là 1; và *q* là 0, 1 hoặc 2.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]{(1R,5S)-3-[2-({5-flo-6-[(3S)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

(1R,5S)-N-etyl-3-[2-(1,2-thiazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;

4-{(1R,5S)-8-[(2,2-difloxycyclopropyl)metyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}-N-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin;

(1R,5S)-3-(2-{[5-clo-6-(metylcarbamoil)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-N-etyl-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;

xyclopropyl[(1R,5S)-3-(2-{[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-{(1R,5S)-8-[1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-amin;

4-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,6-dimetylpyridin-2-carboxamit;

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1R,2S)-2-floxycyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit;

xyclopropyl[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

3-{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}butannitritl;

5-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-etyl-3-metylpyridin-2-carboxamit;

3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]butannitril;

5-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-3-metylpyridin-2-carboxamit;

(1R,5S)-N-etyl-3-(2-{[5-flo-6-(metylcarbamoyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;

3-clo-5-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamit;

(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-N-(propan-2-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;

(3,3-difloxylobutyl)[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

1-({[(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metyl)xyclopropancarbonitril;

3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]butannitril;

(1S,2R)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl}xyclopropancarbonitril;

(1R,2S)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]carbonyl}xyclopropancarbonitril;

[(1R,2R)-2-floxypropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

[(1R,2R)-2-floxypropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;

(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-N-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid;

N,3-dimethyl-5-[(4-{(1R,5S)-8-[(3-methyloxetan-3-yl)methyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl)amino]pyridin-2-carboxamid;

{3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl}acetonitril;

4-({4-[8-(cyanooxethyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-ethylbenzamid;

(1R,5S)-N-(cyanomethyl)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid;

5-({4-[(1R,5S)-8-[(1S,2R)-2-floxypropyl]carbonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimethylpyridin-2-carboxamid;

5-({4-[(1R,5S)-8-(cis-3-cyanoxyclobutyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimethylpyridin-2-carboxamid;

5-({4-[(1R,5S)-8-[(1R)-2,2-difloxypropyl]methyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimethylpyridin-2-carboxamid;

N,3-dimethyl-5-({4-[(1R,5S)-8-(1,2-oxazol-5-yl)methyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)pyridin-2-carboxamid;

2-[5-({4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-difloxypropyl]carbonyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)pyridin-2-yl]-2-methylpropanitril;

3-{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}propanitril;

(1R,5S)-N-ethyl-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid;

4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-difloxypropyl]methyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin;

[(1S)-2,2-difloxypropyl][(1R,5S)-3-(2-{[5-fluoro-6-(2-hydroxyethyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]methanon;

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl][(1R,5S)-3-(2-{[5-flo-6-(3-hydroxyazetidin-1-yl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

[(1R,5S)-3-(2-{[5-clo-6-(2-hydroxyetoxy)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl][(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]metanon;

{3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]oxetan-3-yl}axetonitril;

[(1R,5S)-3-(2-{[5-clo-6-(2-hydroxyetyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl][(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]metanon;

2-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]pyridin-4-carbonitril;

3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]xyclobutancarbonitril;

2-[(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1,3-oxazol-5-carbonitril;

(1R,5S)-N-(2-xvanoetyl)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-oxazol-4-ylmetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin;

4-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-6-(hydroxymetyl)-N-metylpyridin-2-carboxamit;

(1-floxycyclopropyl][(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(1,3-thiazol-2-ylmetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin;

xyclopropyl{(1R,5S)-3-[2-(1,2-thiazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]{(1R,5S)-3-[2-(5-flo-6-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]pyridin-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxycyclopropyl]methyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimethylpyridin-2-carboxamit;

4-[(1R,5S)-8-{[(1R)-2,2-difloxycyclopropyl]methyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin;

6-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxamit;

5-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)pyridin-2-sulfonamit;

5-({4-[(1R,5S)-8-(trans-3-xyanoxyclobutyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimethylpyridin-2-carboxamit;

1,2-oxazol-5-yl{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(metylsulfonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin;

(1S,2S)-2-{{[(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]methyl}xyclopropanecarbonitril;

3-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)-N-propyl-1H-pyrazol-5-carboxamit;

(1S,2S)-2-{{[(1R,5S)-3-{2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]methyl}xyclopropanecarbonitril;

xyclopropyl{(1R,5S)-3-[5-flo-2-(pyridazin-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

4-({4-[6-(2,2-diflopropanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)-N-etyl-2-methylbenzamit;

(1S,2S)-2-xyano-N-[(1S,5R,6R)-3-(2-{[6-(2-hydroxyetoxy)pyridin-3-yl]amino})-5-methylpyrimidin-4-yl)-6-methyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

N-[(1S,5R)-3-(5-clo-2-{[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino})pyrimidin-4-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

(1S)-2,2-diflo-N-[(1S,5R,6R)-3-(5-flo-2-{[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]amino} pyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

(1S)-2,2-diflo-N-[(1S,5S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

N-[(1S,5R,6R)-3-[5-flo-2-({6-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino) pyrimidin-4-yl]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

5-[(4-{(1S,5R,6R)-1-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-3-yl}-5-flopyrimidin-2-yl)amino]-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit;

N-[(1S,5R,6R)-3-[2-({5-clo-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]pyridin-3-yl}amino)-5-flopyrimidin-4-yl]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

(1R)-2,2-diflo-N-[(1R,5S,6S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

5-[(4-{(1R,5S,6S)-1-[(xyclopropylcarbonyl)amino]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-3-yl}-5-flopyrimidin-2-yl)amino]-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit;

N-[(1R,5S)-3-(5-clo-2-{[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

N-[(1S,5R,6R)-3-[5-flo-2-({6-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino) pyrimidin-4-yl]-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit; và

(1S)-2,2-diflo-N-[(1R,5S,6S)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N-etyl-4-({5-flo-4-[6-(2-flo-2-metylpropanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-2-metylbenzamid;

N-etyl-4-({5-flo-4-[6-(trifloaxetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-2-metylbenzamid;

N-etyl-2-metyl-4-({4-[6-(trifloaxetyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)benzamid;

4-({4-[6-(xyclopropylcarbonyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-etyl-2-metylbenzamid; và

4-({4-[6-(2,2-diflopropanoyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]hept-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-etylbenzamid;

hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

4-({4-[8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]-5-flopyrimidin-2-yl}amino)-N-etylbenzamid;

N-etyl-4-({5-flo-4-[8-(trifloaxetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-2-metylbenzamid;

(1R,5S)-3-(2-{[5-metyl-6-(metylcarbamoyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid;

(1R,5S)-N-(xyanometyl)-3-(2-{[5-metyl-6-(metylcarbamoyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamid;

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxypropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamid;

tert-butyl 3-(2-{[4-(etylcarbamoyl)-3-metylphenyl]amino}-5-flopyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat;

5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1R,2R)-2-xyanoxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamid;

3-clo-5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxypropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamid;

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-thiazol-5-ylmetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin;

[(1S)-2,2-difloxypropyl]{(1R,5S)-3-[2-({6-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

3-clo-5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1R,2R)-2-xyanoxyclopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N-metylpyridin-2-carboxamid;

[(1S)-2,2-difloxypropyl][(1R,5S)-3-(2-{[5-flo-6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon;

5-[(4-{(1R,5S)-8-[(2,2-difloxypropyl)carbonyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl}pyrimidin-2-yl)amino]-3-metylpyridin-2-carboxamit;

5-({4-[(1R,5S)-8-(xyclopropylcarbonyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,3-dimetylpyridin-2-carboxamit;

(1R,5S)-N-etyl-3-(2-{[5-metyl-6-(metylcarbamoyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit;

[(1S)-2,2-difloxypropyl]{(1R,5S)-3-[2-(6-{(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]pyridin-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-oxazol-5-ylmetyl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-amin;

xyclopropyl{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon;

5-({4-[(1R,5S)-8-[(1R,2R)-2-xyanoxyclopropyl]carbonyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-3-flo-N-metylpyridin-2-carboxamit;

[(1R)-2,2-difloxypropyl]{(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon; và

5-({4-[(1R,5S)-8-[(1R)-2,2-difloxypropyl]carbonyl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-3-flo-N-metylpyridin-2-carboxamit;

hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

(1R)-2,2-diflo-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-flo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropan-carboxamit;

N-[(1S,5R,6R)-3-(2-{[5-clo-6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl]amino}-5-flopyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropan-carboxamit; và

N-[(1S,5R,6R)-3-(5-flo-2-{[6-(2-hydroxyetyl)pyridin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-6-metyl-3-azabixyclo[3.1.0]hex-1-yl]xyclopropanecarboxamit;

hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là [(1S)-2,2-difloxylo-propyl] {(1R,5S)-3-[2-(1H-pyrazol-4-ylamino)pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl}metanon; hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là [(1S)-2,2-difloxylo-propyl] [(1R,5S)-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-8-yl]metanon; hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-({4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-difloxylopropyl]carbonyl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]oct-3-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-3-flo-N-metylpyridin-2-carboxamit; hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1R,5S)-N-etyl-3-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxamit; hoặc muối được dụng của nó.

13. Dược phẩm hoặc thuốc thú y chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.