(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) **1-0032441**

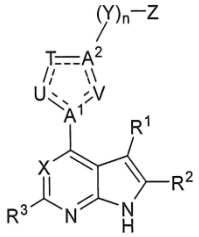
(51)[7] **C07D 471/04**; A61P 17/00; C07D 487/04; A61P 37/00; A61K 31/395; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2018-03571 (22) 12/12/2006
(62) 1-2008-01747
(86) PCT/US2006/047369 12/12/2006 (87) WO2007/070514 21/06/2007
(30) 60/749,905 13/12/2005 US; 60/810,231 02/06/2006 US; 60/850,625 10/10/2006 US; 60/856,872 03/11/2006 US; 60/859,404 16/11/2006 US
(45) 25/07/2022 412 (43) 25/03/2019 372A
(73) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, United States of America
(72) RODGERS, James D. (US); SHEPARD, Stacey (US); MADUSKUIE, Thomas P. (US); WANG, Haisheng (US); FALAHATPISHEH, Nikoo (US); RAFALSKI, Maria (US); ARVANITIS, Argyrios G. (US); STORACE, Louis (US); JALLURI, Ravi Kumar (US); FRIDMAN, Jordan S. (US); VADDI, Krishna (IN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT 3-XYCLOPENTYL-3-[4-(7H-PYROLO[2,3-D]PYRIMIDIN-4-YL)-1H-PYRAZOL-1-YL]PROPANNITRIL

(57) Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất 3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimdin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril có tác dụng để điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính Janus kinaza bao gồm, ví dụ, bệnh liên quan đến hệ miễn dịch, bệnh về da, rối loạn tăng sinh tủy bào, bệnh ung thư, và các bệnh khác.



I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất 3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril có tác dụng để điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính Janus kinaza và có tác dụng để điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính của Janus kinaza bao gồm, ví dụ, bệnh liên quan đến hệ miễn dịch, bệnh về da, rối loạn tăng sinh tủy bào, bệnh ung thư, và các bệnh khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza (protein kinase-PK) là nhóm enzym điều hòa nhiều quá trình sinh học quan trọng bao gồm quá trình sinh trưởng, sống và biệt hóa tế bào, quá trình tạo thành cơ quan và quá trình phát triển hình thái, quá trình tạo mạch mới, quá trình sửa chữa và tái tạo mô, trong số các quá trình khác. Protein kinaza thực hiện chức năng sinh lý thông qua việc xúc tác quá trình phosphoryl hóa protein (hoặc cơ chất) và nhờ đó, điều biến hoạt tính của các cơ chất trong tế bào trong nhiều phạm vi sinh học. Ngoài chức năng trong mô/cơ quan bình thường, nhiều protein kinaza cũng đóng vai trò chuyên biệt hơn ở nhiều vật chủ mang bệnh ở người bao gồm bệnh ung thư. Một nhóm nhỏ protein kinaza (cũng được gọi là protein kinaza gây ung thư), khi bị rối loạn điều hòa, có thể dẫn đến hình thành và phát triển của khối u, và còn tham gia vào việc duy trì và tiến triển của khối u (Blume-Jensen P et al, Nature 2001, 411(6835):355-365). Cho đến nay, protein kinaza gây ung thư là một trong những nhóm protein lớn nhất và protein đích hấp dẫn nhất để can thiệp vào bệnh ung thư và phát triển thuốc.

Các protein kinaza có thể được phân loại thành kiểu thụ thể và kiểu không phải thụ thể. Tyrosin kinaza thụ thể (Receptor tyrosine kinase-RTK) có phần ngoại bào, phần xuyên màng, và phần nội bào, còn tyrosin kinaza không phải thụ thể nằm hoàn toàn trong tế bào. Sự dẫn truyền tín hiệu qua trung gian RTK thường được khơi mào bằng tương tác ngoại bào với yếu tố sinh trưởng đặc hiệu (phối tử), thường sau đó là dime hóa thụ thể, kích thích hoạt tính protein tyrosin kinaza nội tại, và transphosphoryl hóa thụ thể. Nhờ đó, vị trí gắn kết được tạo ra cho các phân tử dẫn truyền tín hiệu nội bào và dẫn đến việc tạo thành phức với nhiều phân tử dẫn truyền tín hiệu bào chất tạo điều kiện thuận lợi cho đáp ứng tế bào thích hợp như tác động phân chia, biệt hóa,

chuyển hóa tế bào, và sự thay đổi vi môi trường ngoại bào.

Hiện nay, ít nhất mười chín (19) họ phụ RTK khác nhau đã được xác định. Một họ phụ RTK, được gọi là họ phụ HER, bao gồm EGFR, HER2, HER3 và HER4, và gắn kết với các phối tử như yếu tố tăng trưởng biểu mô (epithelial growth factor-EGF), TGF-□, amphiregulin, HB-EGF, betaxellulin và heregulin. Họ RTK thứ hai, được gọi là họ phụ insulin, bao gồm INS-R, IGF-1R và IR-R. Họ thứ ba, họ phụ "PDGF", bao gồm thụ thể PDGF alpha và beta, CSFIR, c-kit và FLK-II. Một họ phụ RTK khác, được gọi là họ phụ FLK, bao gồm thụ thể vùng cài kinaza/kinaza gan của phôi thai-1 (KDR/FLK-1), kinaza gan của phôi thai 4 (FLK-4) và tyrosin kinaza giống fms 1 (flt-1). Hai họ phụ khác của RTK được gọi là họ thụ thể FGF (FGFR1, FGFR2, FGFR3 và FGFR4) và họ phụ Met (c-Met, Ron và Sea). Để biết thêm chi tiết về protein kinaza, xem tài liệu, Blume-Jensen, P. et al., Nature. 2001, 411(6835):355-365, và Manning, G. et al., Science. 2002, 298(5600):1912-1934.

Kiểu tyrosin kinaza không phải thụ thể cũng gồm một số họ phụ, bao gồm Src, Btk, Abl, Fak, và Jak. Mỗi họ phụ có thể được chia nhỏ thành nhiều thành viên thường liên quan đến việc gây ung thư. Ví dụ, họ Src là lớn nhất và bao gồm Src, Fyn, Lck và Fgr trong số các thành viên khác. Để biết thêm chi tiết về kinaza này, xem tài liệu Bolen JB. Nonreceptor tyrosine protein kinases. Oncogene. 1993, 8(8):2025-31.

Một số đáng kể tyrosin kinaza (cả kiểu thụ thể và không thụ thể) có liên quan đến bệnh ung thư (xem tài liệu Madhusudan S, Ganesan TS. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Clin Biochem. 2004, 37(7):618-35.). Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy sự biểu hiện quá mức hoặc rối loạn điều hòa tyrosin kinaza có thể cũng có giá trị chẩn đoán. Ví dụ, các thành viên thuộc họ HER RTK có liên quan đến việc tiên lượng kém trong bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết-trực tràng, bệnh ung thư đầu và cổ và bệnh ung thư phổi. Sự đột biến c-Kit tyrosin kinaza có liên quan đến khả năng sống sót của khối u mô đệm đường tiêu hóa giảm. Ở bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, sự đột biến Flt-3 dự đoán tỷ lệ sống mà không mang bệnh thấp hơn. Sự biểu hiện VEGFR, có vai trò quan trọng đối với sự tạo mạch khối u, có liên quan đến tỷ lệ sống thấp hơn ở bệnh ung thư phổi. Sự biểu hiện Tie-1 kinaza tương quan ngược với tỷ lệ sống ở bệnh ung thư dạ dày. Sự biểu hiện BCR-Abl là yếu tố dự đoán đáp ứng quan trọng ở bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính và Src tyrosin kinaza là dấu hiệu thể hiện về tiên lượng kém trong tất cả các giai đoạn của bệnh ung thư ruột kết-trực tràng.

Hệ miễn dịch đáp ứng với tổn thương và các mối đe dọa từ tác nhân gây bệnh. Xytokin là một polypeptit hoặc glycoprotein có trọng lượng phân tử thấp kích thích đáp ứng sinh học ở hầu hết tất cả các kiểu tế bào. Ví dụ, xytokin điều hòa nhiều con đường liên quan đến đáp ứng viêm của cơ thể chủ bị nhiễm khuẩn. Xytokin làm ảnh hưởng đến quá trình biệt hóa, tăng sinh và hoạt hóa tế bào, và có thể điều biến cả đáp ứng tiền viêm và chống viêm để cho phép cơ thể chủ phản ứng thích hợp với các tác nhân gây bệnh.

Việc gắn kết xytokin với thụ thể bề mặt tế bào của nó khơi mào cho chuỗi dẫn truyền tín hiệu nội bào, mà dẫn truyền tín hiệu ngoại bào vào nhân, cuối cùng dẫn đến sự thay đổi biểu hiện gen. Con đường liên quan đến họ Janus kinaza (JAK) của protein tyrosin kinaza và chất dẫn truyền tín hiệu và chất hoạt hóa quá trình phiên mã (signal transducer and activator of transcription-STAT) tham gia vào việc dẫn truyền tín hiệu của nhiều xytokin. Thông thường, thụ thể xytokin không có hoạt tính tyrosin kinaza nội sinh, và do đó cần kinaza gắn kết thụ thể gây ra một loạt phản ứng phosphoryl hóa. JAK đáp ứng được chức năng này. Xytokin gắn kết với thụ thể của chúng, gây dime hóa thụ thể, và điều này có thể làm cho các JAK phosphoryl hóa cho nhau cũng như motip tyrosin đặc hiệu bên trong thụ thể xytokin. STAT mà nhận biết các motip phosphotyrosin này được gắn kết với thụ thể, và sau đó, bản thân chúng được hoạt hóa bằng hiện tượng phosphoryl hóa tyrosin phụ thuộc JAK. Khi hoạt hóa, STAT tách ra khỏi thụ thể, dime hóa, và di chuyển vào nhân để gắn kết với vị trí ADN đặc hiệu và làm thay đổi quá trình phiên mã (Scott, M. J., C. J. Godshall, *et al.* (2002). "JAK, STATs, Cytokin, and Sepsis." *Clin Diagn Lab Immunol* 9(6): 1153-9).

Họ JAK có vai trò trong việc điều hòa sự tăng sinh phụ thuộc xytokin và chức năng tế bào liên quan đến đáp ứng miễn dịch. Hiện nay, có bốn thành viên của họ JAK của động vật có vú đã được biết đến: JAK1 (cũng được biết đến là Janus kinaza-1), JAK2 (cũng được biết đến là Janus kinaza-2), JAK3 (cũng được biết đến là Janus kinaza, bạch cầu; JAKL; L-JAK và Janus kinaza-3) và TYK2 (cũng được biết đến là protein-tyrosin kinaza 2). Protein JAK có cỡ nằm trong khoảng từ 120 đến 140 kDa và bao gồm bảy vùng JAK tương đồng (JH) bảo toàn; một trong số đó là vùng kinaza xúc tác có chức năng, và vùng khác là vùng giả kinaza có chức năng điều hòa và/hoặc làm vị trí nối cho các STAT (Scott, Godshall *et al.* 2002, *supra*).

Trong khi JAK1, JAK2 và TYK2 được biểu hiện ở mọi nơi, thì JAK3 được thông báo là được biểu hiện chủ yếu ở các tế bào giết tự nhiên (natural killer -NK) và không biểu hiện ở tế bào T nghỉ, điều này gợi ý đến vai trò trong việc hoạt hóa bạch huyết (Kawamura, M., D. W. McVicar, *et al.* (1994). "Molecular cloning of L-JAK, a Janus family protein-tyrosine kinase expressed in natural killer cells and activated leukocytes." *Proc Natl Acad Sci* U S A 91(14): 6374-8).

Các đáp ứng viêm và miễn dịch được kích thích bởi xytokin không chỉ góp phần bảo vệ cơ thể chủ bình thường, mà chúng còn đóng vai trò trong nguyên nhân sinh bệnh: bệnh lý như thiếu hụt miễn dịch phối hợp nghiêm trọng (severe combined immunodeficiency -SCID) do giảm hoạt động và ức chế hệ miễn dịch, và đáp ứng miễn dịch/viêm quá mức hoặc không thích hợp góp phần vào việc sinh các bệnh tự miễn như bệnh thấp khớp và bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh hen và bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh viêm ruột, bệnh đa xơ cứng, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh nhược cơ năng, bệnh viêm tuyến giáp, bệnh thận globulin miễn dịch, bệnh viêm cơ tim cũng như bệnh cứng bì và bệnh viêm xương khớp (Ortmann, R. A., T. Cheng, *et al.* (2000). "Janus kinases and singal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine singaling, development and immunoregulation." *Arthritis Res* 2(1): 16-32). Ngoài ra, hội chứng kết hợp bệnh tự miễn và suy giảm miễn dịch là rất phổ biến (Candotti, F., L. Notarangelo, *et al.* (2002). "Molecular aspects of primary immunodeficiencies: lessons from cytokine and other singaling pathways." *J Clin Invest* 109(10): 1261-9). Do đó, dược chất thường nhằm vào việc làm tăng hoặc ức chế con đường miễn dịch và viêm.

Việc thiếu hụt biểu hiện các thành viên của họ JAK có liên quan đến các tình trạng bệnh. Chuột nhắt thiếu hụt Jak1- /- yếu khi mới sinh, không chăm sóc được, và chết chu sinh (Rodig, S. J., M. A. Meraz, *et al.* (1998). "Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses." *Cell* 93(3): 373-83). Phôi chuột nhắt thiếu hụt Jak2-/- bị thiếu máu và chết sau giao hợp 12,5 ngày do thiếu quá trình tạo hồng cầu thiết thực. Nguyên bào sợi thiếu hụt JAK2 không đáp ứng với IFN gamma, mặc dù các đáp ứng với IFNalpha/beta và IL-6 không bị ảnh hưởng. Các chức năng của JAK2 trong việc dẫn truyền tín hiệu của nhóm thụ thể xytokin là cần thiết trong quá trình tạo hồng cầu thiết thực (Neubauer, H., A. Cumano, *et al.* (1998). *Cell* 93(3): 397-409; Parganas, E., D.

Wang, *et al.* (1998). *Cell* 93(3): 385-95.). JAK3 dường như có vai trò trong việc phát triển bình thường và chức năng của các tế bào lympho B và T. Sự đột biến JAK3 được cho là nguyên nhân gây chứng suy giảm miễn dịch kết hợp nghiêm trọng di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường (severe combined immunodeficiency-SCID) ở người (Candotti, F., S. A. Oakes, *et al.* (1997). "Structural and functional basis for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency." *Blood* 90(10): 3996-4003).

Con đường JAK/STAT, và cụ thể là tất cả bốn thành viên của họ JAK, được cho là có vai trò trong việc sinh bệnh đáp ứng hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh viêm phế quản, và bệnh viêm có liên quan khác của đường hô hấp dưới. Ví dụ, đáp ứng miễn dịch không thích hợp mà đặc trưng cho bệnh hen được gây ra bởi một nhóm nhỏ tế bào T trợ giúp CD4+ được gọi là tế bào T trợ giúp 2 (Th2). Việc dẫn truyền tín hiệu thông qua thụ thể xytokin IL-4 kích thích JAK1 và JAK3 hoạt hóa STAT6, và việc dẫn truyền tín hiệu thông qua IL-12 kích thích sự hoạt hóa JAK2 và TYK2, và phosphoryl hóa STAT4 sau đó. STAT4 và STAT6 kiểm soát nhiều khía cạnh của quá trình biệt hóa tế bào T trợ giúp CD4+ (Pernis, A. B. and P. B. Rothman (2002). "JAK-STAT singaling in asthma." J Clin Invest 109(10): 1279-83). Ngoài ra, chuột nhắt bị thiếu hụt TYK2 được phát hiện thấy là hay bị viêm khí đạo dị ứng qua trung gian tế bào Th2 (Seto, Y., H. Nakajima, *et al.* (2003). "Enhanced Th2 cell-mediated allergic inflammation in Tyk2-deficient mice." J Immunol 170(2): 1077-83). Ngoài ra, nhiều xytokin mà dẫn truyền tín hiệu thông qua kinaza JAK có liên quan đến bệnh hoặc tình trạng bệnh viêm đường hô hấp trên như các bệnh làm ảnh hưởng đến mũi và xoang (ví dụ, viêm mũi, viêm xoang) vốn là phản ứng dị ứng cổ điển hoặc không.

Con đường JAK/STAT cũng có vai trò trong bệnh/tình trạng bệnh viêm mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm mống mắt, viêm màng mạch, viêm màng cứng, viêm kết mạc, cũng như đáp ứng dị ứng mạn tính. Do đó, việc ức chế kinaza JAK có thể có lợi để điều trị các bệnh này.

Con đường JAK/STAT, và cụ thể là, JAK3, cũng có vai trò đối với bệnh ung thư hệ miễn dịch. Đối với bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T ở người trưởng thành (adult T cell leukemia/lymphoma-ATLL), tế bào T CD4+ của người cần có kiểu hình biến đổi, một hiện tượng liên quan đến việc cần có quá trình phosphoryl hóa cơ bản của JAK và STAT. Ngoài ra, mối liên quan giữa quá trình hoạt hóa JAK3 và STAT-1, STAT-3, và STAT-5 và tiến trình chu trình tế bào đã được thể hiện bằng cả phép

nhuộm propidi iodua và kết hợp bromodeoxyuridin trong tế bào của bốn bệnh nhân ATLL được thử nghiệm. Các kết quả cho thấy sự hoạt hóa JAK/STAT có liên quan đến sự sao chép tế bào bạch cầu và phương pháp điều trị nhằm vào việc ức chế JAK/STAT có thể được coi là làm ngừng sự tăng trưởng khối u (Takemoto, S., J. C. Mulloy, *et al.* (1997). "Proliferation of adult T cell leukemia/lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins." *Proc Natl Acad Sci* U S A 94(25): 13897-902).

Việc phong bế dẫn truyền tín hiệu ở mức độ kinaza JAK có triển vọng để phát triển phương pháp điều trị bệnh ung thư ở người. Xytokin của họ interleukin 6 (IL-6), hoạt hóa chất dẫn truyền tín hiệu gp130, là yếu tố sống và sinh trưởng chính đối với tế bào đa u tủy của người (multiple myeloma-MM). Việc dẫn truyền tín hiệu của gp130 được cho là có liên quan đến JAK1, JAK2 và Tyk2 và chất tác động làm giảm STAT3 và con đường protein kinaza được hoạt hóa bởi tác nhân gây phân bào (mitogen-activated protein kinase-MAPK). Đối với các dòng tế bào MM phụ thuộc IL-6 được xử lý bằng chất ức chế JAK2 tyrphostin AG490, hoạt tính kinaza JAK2 và quá trình phosphoryl hóa STAT3 và ERK2 bị ức chế. Ngoài ra, sự tăng sinh tế bào bị ức chế và sự chết tế bào theo chương trình được gây cảm ứng (De Vos, J., M. Jourdan, *et al.* (2000). "JAK2 tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490 downregulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and singal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis in myeloma cells." *Br J Haematol* 109(4): 823-8). Tuy nhiên, trong một số trường hợp, AG490 có thể gây ra trạng thái ngủ ở các tế bào khối u và thậm chí là bảo vệ chúng không bị tiêu diệt.

Việc hoạt hóa JAK/STAT ở các bệnh ung thư có thể xuất hiện do nhiều cơ chế bao gồm kích thích xytokin (ví dụ, IL-6 hoặc GM-CSF) hoặc làm giảm chất ức chế dẫn truyền tín hiệu JAK nội sinh như SOCS (chất ức chế dẫn truyền tín hiệu xytokin) hoặc PIAS (chất ức chế protein STAT đã hoạt hóa) (Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasm.* 49:349-355, 2002). Quan trọng là, việc hoạt hóa quá trình dẫn truyền tín hiệu STAT, cũng như con đường khác làm giảm JAK (ví dụ, Akt), có liên quan đến việc chẩn đoán kém nhiều loại bệnh ung thư (Bowman, T., *et al. Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Ngoài ra, lượng xytokin tuần hoàn tăng mà truyền tín hiệu thông qua JAK/STAT có thể có tác dụng có hại đến sức khỏe bệnh nhân vì chúng được cho là có vai trò trong việc gây ra chứng suy mòn và/hoặc mệt mỏi mạn tính. Vì thế, việc ức chế

JAK có thể là phương pháp điều trị để điều trị bệnh nhân bị bệnh ung thư vì lý do là hoạt tính chống khối u có hiệu lực kéo dài. Chứng suy mòn có thể do cơ chế khác liên quan đến yếu tố thỏa mãn leptin truyền tín hiệu thông qua JAK.

Việc hướng tới đích dược lý của Janus kinaza 3 (JAK3) được sử dụng thành công để kiểm soát tình trạng thải loại mảnh ghép đồng loại và bệnh mảnh ghép chống lại cơ thể chủ (graft versus host disease-GVHD). Ngoài việc có liên quan đến sự dẫn truyền tín hiệu của thụ thể xytokin, JAK3 cũng liên quan đến con đường dẫn truyền tín hiệu CD40 của bạch cầu đơn nhân to trong máu ngoại vi. Trong suốt quá trình trưởng thành của tế bào sợi nhánh tủy (dendritic cell-DC) do CD40 gây cảm ứng hoạt tính JAK3 được tạo ra, và làm gia tăng sự biểu hiện phân tử đồng kích thích, sự tổng hợp IL-12, và quan sát thấy khả năng kích thích dị sinh mạnh. Chất ức chế JAK3 được tạo ra thích hợp WHI-P-154 ngăn ngừa tác dụng bắt giữ DC chưa trưởng thành, gợi ý rằng liệu pháp ức chế miễn dịch nhằm vào tyrosin kinaza JAK3 có thể cũng ảnh hưởng đến chức năng của các tế bào tủy (Saemann, M. D., C. Diakos, *et al.* (2003). "Prevention of CD40-triggered dendritic cell maturation and induction of T-cell hyporeactivity by targeting of Janus kinase 3." *Am J Transplant* 3(11): 1341-9). Trong hệ mẫu chuột, JAK3 cũng thể hiện là phân tử đích quan trọng để điều trị đái tháo đường phụ thuộc insulin tự miễn (typ 1). Chất ức chế JAK3 được tạo ra thích hợp JANEX-1 thể hiện hoạt tính điều biến miễn dịch mạnh và làm chậm khởi phát bệnh đái tháo đường ở mẫu chuột bị bệnh đái tháo đường không béo phì (non-obese diabetic-NOD) bị bệnh đái tháo đường tự miễn typ 1 (Cetkovic-Cvrlje, M., A. L. Dragt, *et al.* (2003). "Targeting JAK3 with JANEX-1 for prevention of autoimmune type 1 diabetes in NOD mice." *Clin Immunol* 106(3): 213-25).

Việc ức chế tyrosin kinaza JAK2 đã được gợi ý là có thể có lợi cho bệnh nhân bị rối loạn tăng sinh tủy. (Levin, *et al., Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397) Rối loạn tăng sinh tủy (myeloproliferative disorder-MPD) bao gồm bệnh tăng hồng cầu vô căn (polycythemia vera-PV), bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát (essential thrombocythemia-ET), bệnh loạn sinh tủy và xơ tủy (myeloid metaplasia with myelofibrosis-MMM), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (chronic myelogenous leukemia-CML), bệnh ung thư bạch cầu tủy đơn bào mạn tính (chronic myelomonocytic leukemia-CMML), hội chứng tăng eosin (hypereosinophilic syndrome-HES), bệnh tế bào mast toàn thân (systemic mast cell disease-SMCD). Mặc dù rối loạn tăng sinh tủy (như PV, ET và

MMM) được cho là được gây ra bởi sự đột biến soma mắc phải ở tổ tiên người bị bệnh máu, cơ sở di truyền của các bệnh này chưa được biết đến. Tuy nhiên, đã biết rằng các tế bào tạo máu của phần lớn bệnh nhân bị bệnh PV và số lớn bệnh nhân bị bệnh ET và MMM có sự đột biến hoạt hóa soma tái phát ở JAK2 tyrosin kinaza. Cũng đã được thông báo rằng việc ức chế kinaza JAK2V617F bằng chất ức chế phân tử nhỏ dẫn đến ức chế sự tăng sinh tế bào tạo máu, gợi ý rằng tyrosin kinaza JAK2 là đích tiềm năng để ức chế bệnh ở bệnh nhân bị bệnh PV, ET và MMM.

Việc ức chế kinaza JAK cũng được cho là hữu ích điều trị ở các bệnh nhân bị mắc các bệnh miễn dịch ở da như vảy nến, và mẫn cảm da. Ở bệnh vảy nến thể thông thường, dạng vảy nến phổ biến nhất, tế bào lympho T đã hoạt hóa thường được coi là yếu tố quan trọng để duy trì bệnh và mảng vảy nến (Gottlieb, A.B., *et al, Nat Rev Drug Disc.*, 4:19-34). Mảng vảy nến chứa tác nhân xâm lấn miễn dịch đáng kể, bao gồm bạch cầu và bạch cầu đơn nhân to, cũng như nhiều lớp biểu bì bị tăng sinh tế bào sừng. Trong khi sự hoạt hóa tế bào miễn dịch ban đầu ở bệnh vảy nến xuất hiện theo cơ chế xác định bệnh, việc duy trì được tin là phụ thuộc vào một số xytokin viêm, ngoài các chemokin và các yếu tố sinh trưởng khác nhau (JCI, 113:1664-1675). Nhiều trong số đó, bao gồm interleukin 2, 4, 6, 7, 12, 15, 18, và 23 cũng như là GM-CSF và IFNg, truyền tín hiệu thông qua Janus (JAK) kinaza (*Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74). Vì vậy, việc phong bế dẫn truyền tín hiệu ở mức độ kinaza JAK có thể có tác dụng điều trị cho bệnh nhân bị mắc vảy nến hoặc bệnh miễn dịch khác ở da.

Đã được biết rằng một số chất điều trị nhất định có thể gây phản ứng miễn dịch như mẩn ngứa da hoặc ỉa chảy ở một số bệnh nhân. Ví dụ, việc sử dụng một số chất chống bệnh ung thư nhắm đích mới như Iressa, Erbitux, và Tarceva gây mẩn ngứa dạng trứng cá ở một số bệnh nhân. Một ví dụ khác là một vài chất điều trị sử dụng khu trú gây kích ứng da, mẩn ngứa da, viêm da tiếp xúc hoặc mẫn cảm tiếp xúc dị ứng. Đối với một số bệnh nhân, các phản ứng miễn dịch này có thể gây khó chịu, nhưng với người khác, các phản ứng miễn dịch như mẩn ngứa hoặc ỉa chảy có thể dẫn đến việc không thể tiếp tục điều trị. Mặc dù những bất lợi đằng sau các phản ứng miễn dịch này không được loại trừ hoàn toàn vào thời điểm này, nhưng những phản ứng miễn dịch này dường như có liên quan đến các tác nhân xâm lấn miễn dịch.

Chất ức chế Janus kinaza hoặc kinaza liên quan đã được tìm kiếm rộng rãi và một vài công bố đã mô tả các nhóm hợp chất hiệu quả. Ví dụ, một số chất ức chế nhất

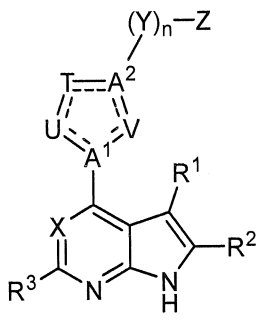
định được nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 99/65909, đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2004/0198737; công bố đơn quốc tế số WO 2004/099204; WO 2004/099205; và WO 01/42246. Pyrol được thế heteroaryl và hợp chất khác được nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 2004/72063 và WO 99/62908.

Công bố đơn quốc tế số WO2006/127587 mô tả hợp chất pyrolopyridin có tác dụng làm các chất ức chế protein kinaza. Công bố đơn quốc tế số WO2006/096270 mô tả hợp chất pyrolopyrimidin có tác dụng làm các chất ức chế protein kinaza. Công bố đơn quốc tế số WO2005/013986 mô tả các dẫn xuất pyridylpyrol có hoạt tính giống như chất ức chế kinaza. Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US2005/153989 mô tả các dẫn xuất pyrolopyrimidin và việc sử dụng chúng để điều trị và phòng ngừa bệnh. Công bố đơn quốc tế số WO02/00661 mô tả các hợp chất pyrolo[2,3-d]pyrimidin làm các chất ức chế miễn dịch.

Do đó, các chất mới hoặc được cải biến mà ức chế kinaza như Janus kinaza vẫn còn cần để làm chất ức chế miễn dịch cho việc cấy ghép cơ quan, cũng như chất để phòng ngừa và điều trị bệnh tự miễn (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh hen, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh tuyến giáp tự miễn, bệnh Alzheimer), bệnh liên quan đến đáp ứng viêm quá mức (ví dụ, bệnh chàm), bệnh dị ứng, bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư tiền liệt, bệnh bạch cầu, bệnh đa u tủy), và một số phản ứng miễn dịch (ví dụ, mẩn ngứa da hoặc viêm da tiếp xúc hoặc ỉa chảy) do các liệu pháp điều trị khác gây ra, là một vài ví dụ cụ thể. Hợp chất, dược phẩm và phương pháp được mô tả ở đây đáp ứng nhu cầu này và nhu cầu khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối dược dụng hoặc tiền dược chất của nó, trong đó thành phần cấu thành được xác định ở đây.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó dùng để điều biến hoạt tính JAK.

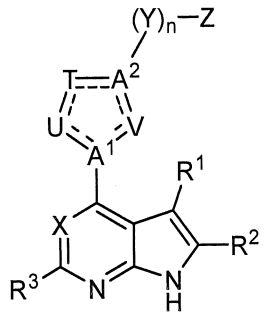
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó dùng để điều trị bệnh ở bệnh nhân, trong đó bệnh này có liên quan đến hoạt tính JAK.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I để dùng trong điều trị.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I để bào chế thuốc để dùng trong điều trị.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất, trong số các đối tượng khác, hợp chất điều biến hoạt tính của một hoặc nhiều JAK và hữu dụng, ví dụ, để điều trị bệnh có liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính JAK. Hợp chất theo sáng chế có công thức I:



I

bao gồm các dạng muối dược dụng hoặc tiền dược chất của nó, trong đó:

A^1 và A^2 độc lập được chọn từ C và N;

T, U, và V độc lập được chọn từ O, S, N, CR^5, và NR^6;

trong đó vòng có 5 nguyên tử tạo vòng được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, và V là thơm;

X là N hoặc CR^4;

Y là C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, C_{2-8} alkynylen, $(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{3-10} xycloalkylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_p$-(arylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{1-10} heteroxycloalkylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_p$-(heteroarylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$,

$(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$, hoặc $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, trong đó C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, C_{2-8} alkynylen, xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ $-D^1-D^2-D^3-D^4$;

Z là H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, $=C-R^i$, $=N-R^i$, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6}$ alkyl$)R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$, trong đó C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, hoặc C_{2-8} alkynyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6}$ alkyl$))R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$;

trong đó nếu Z là H, n bằng 1;

hoặc gốc $-(Y)_n-Z$ cùng nhau với i) A^2 với gốc được liên kết, ii) R^5 hoặc R^6 của T hoặc V, và iii) nguyên tử C hoặc N mà R^5 hoặc R^6 của T hoặc V liên kết với để tạo ra vòng aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 nguyên tử tạo vòng dung hợp với vòng có 5 nguyên tử tạo vòng được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, và V, trong đó vòng aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 nguyên tử tạo vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ $-(W)_m-Q$;

W là C_{1-8} alkylenyl, C_{2-8} alkenylenyl, C_{2-8} alkynylenyl, O, S, C(O), $C(O)NR^{c'}$, C(O)O, OC(O), $OC(O)NR^{c'}$, $NR^{c'}$, $NR^{c'}C(O)NR^{d'}$, S(O), $S(O)NR^{c'}$, $S(O)_2$, hoặc $S(O)_2NR^{c'}$;

Q là H, halo, CN, NO_2, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{1-8} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, trong đó C_{1-8} alkyl,

C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^2, CN, NO_2, $OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{b'}$, $NR^{c'}C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{b'}$, $NR^{c'}S(O)_2R^{b'}$, và $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$;

Cy^1 và Cy^2 độc lập được chọn từ aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2, $OR^{a''}$, $SR^{a''}$, $C(O)R^{b''}$, $C(O)NR^{c''}R^{d''}$, $C(O)OR^{a''}$, $OC(O)R^{b''}$, $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)R^{b''}$, $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$, $NR^{c''}S(O)R^{b''}$, $NR^{c''}S(O)_2R^{b''}$, $S(O)R^{b''}$, $S(O)NR^{c''}R^{d''}$, $S(O)_2R^{b''}$, và $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$;

R^1, R^2, R^3, và R^4 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO_2, OR^7, SR^7, $C(O)R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OR^7$ $OC(O)R^8$, $OC(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NR^9C(O)R^8$, $NR^cC(O)OR^7$, $S(O)R^8$, $S(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^8$, và $S(O)_2NR^9R^{10}$;

R^5 là H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^7, SR^7, $C(O)R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OR^7$, $OC(O)R^8$, $OC(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NR^9C(O)R^8$, $NR^9C(O)OR^7$, $S(O)R^8$, $S(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^8$, hoặc $S(O)_2NR^9R^{10}$;

R^6 là H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, OR^7, $C(O)R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OR^7$, $S(O)R^8$, $S(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2R^8$, hoặc $S(O)_2NR^9R^{10}$;

R^7 là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl;

R^8 là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl;

R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkylcacbonyl, arylcacbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aryl,

heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl;

hoặc R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử N mà chúng liên kết với tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử tạo vòng;

R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ H và $-E^1-E^2-E^3-E^4$;

D^1 và E^1 độc lập không có mặt hoặc độc lập được chọn từ C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxycloalkylen, trong đó mỗi trong số C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxycloalkylen tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, N_3, SCN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-8} alkoxyalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, và C_{2-8} dialkylamino;

D^2 và E^2 độc lập không có mặt hoặc độc lập được chọn từ C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, $(C_{1-6}$ alkylen$)_r$-O-$(C_{1-6}$ alkylen$)_s$, $(C_{1-6}$ alkylen$)_r$-S-$(C_{1-6}$ alkylen$)_s$, $(C_{1-6}$ alkylen$)_r$-NR^e-$(C_{1-6}$ alkylen$)_s$, $(C_{1-6}$ alkylen$)_r$-CO-$(C_{1-6}$ alkylen$)_s$, $(C_{1-6}$ alkylen$)_r$-COO-$(C_{1-6}$ alkylen$)_s$, $(C_{1-6}$ alkylen$)_r$-$CONR^e$-$(C_{1-6}$ alkylen$)_s$, $(C_{1-6}$ alkylen$)_r$-SO-$(C_{1-6}$ alkylen$)_s$, $(C_{1-6}$ alkylen$)_r$-SO_2-$(C_{1-6}$ alkylen$)_s$, $(C_{1-6}$ alkylen$)_r$-$SONR^e$-$(C_{1-6}$ alkylen$)_s$, và $(C_{1-6}$ alkylen$)_r$-NR^eCONR^f-$(C_{1-6}$ alkylen$)_s$, trong đó mỗi trong số C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, và C_{2-6} alkynylen tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, N_3, SCN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-8} alkoxyalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, và C_{2-8} dialkylamino;

D^3 và E^3 độc lập không có mặt hoặc độc lập được chọn từ C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxycloalkylen, trong đó mỗi trong số C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, arylen, xycloalkylen, heteroarylen, và heteroxycloalkylen tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, N_3, SCN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-8} alkoxyalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, amino, C_{1-6} alkylamino, và C_{2-8} dialkylamino;

D^4 và E^4 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6}$ alkyl$)R^b$, và

$S(O)_2NR^cR^d$, trong đó C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, hoặc C_{2-8} alkynyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6}$ alkyl$))R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$;

R^a là H, Cy^1, -(C_{1-6} alkyl)-Cy^1, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

R^b là H, Cy^1, -(C_{1-6} alkyl)-Cy^1, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

$R^{a'}$ và $R^{a''}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

$R^{b'}$ và $R^{b''}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl,

C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

R^c và R^d độc lập được chọn từ H, Cy^1, -(C_{1-6} alkyl)-Cy^1, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc C_{2-6} alkynyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^1, -(C_{1-6} alkyl)-Cy^1, OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl,and halosulfanyl;

Hoặc R^c và R^d cùng với nguyên tử N mà chúng liên kết với tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử tạo vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^1, -(C_{1-6} alkyl)-Cy^1, OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, và halosulfanyl;

$R^{c'}$ và $R^{d'}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

hoặc $R^{c'}$ và $R^{d'}$ cùng với nguyên tử N mà chúng liên kết với tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử tạo vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

$R^{c''}$ và $R^{d''}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

hoặc $R^{c''}$ và $R^{d''}$ cùng với nguyên tử N mà chúng liên kết với tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử tạo vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

R^i là H, CN, NO_2, hoặc C_{1-6} alkyl;

R^e và R^f độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl;

R^i là H, CN, hoặc NO_2;

m bằng 0 hoặc 1;

n bằng 0 hoặc 1;

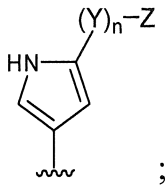
p bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

q bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

r bằng 0 hoặc 1; và

s bằng 0 hoặc 1.

Theo một số phương án, nếu X là N, n bằng 1, và gốc được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, V, và $-(Y)_n-Z$ có công thức:

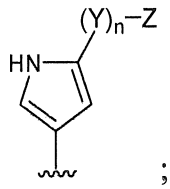


;

thì Y là không phải là $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$.

Theo một số phương án, nếu X là N, vòng có 5 cạnh được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, và V không phải là pyrolyl.

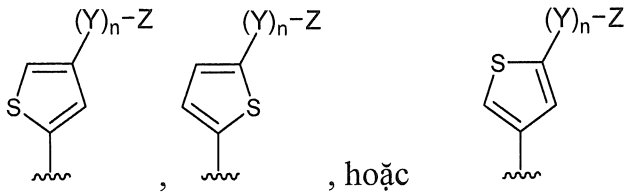
Theo một số phương án, nếu X là CH, n bằng 1, và gốc được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, V, và $-(Y)_n-Z$ có công thức:



;

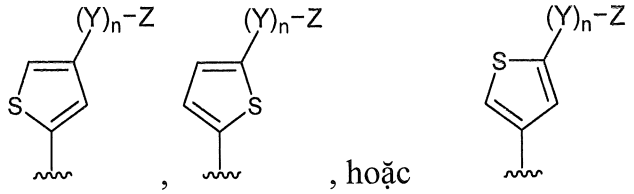
thì $-(Y)_n-Z$ không phải là COOH.

Theo một số phương án, nếu X là CH hoặc mỗi C-halo, R^1, R^2, và R^3 là H, n bằng 1, và gốc được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, V, và $-(Y)_n-Z$ có công thức:



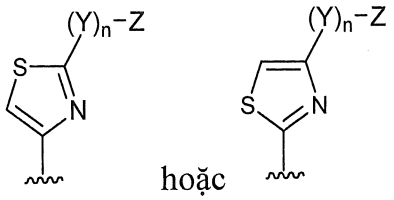
thì Y không phải là $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ hoặc $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$.

Theo một số phương án, nếu X là CH hoặc mỗi C-halo, R^1, R^2, và R^3 là H, n bằng 0, và gốc được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, V, và $-(Y)_n-Z$ có công thức:



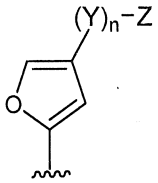
thì Z không phải là CN, halo, hoặc C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, nếu X là CH hoặc mỗi C-halo, R^1, R^2, và R^3 là H, n bằng 1, và gốc được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, V, và $-(Y)_n-Z$ có công thức:



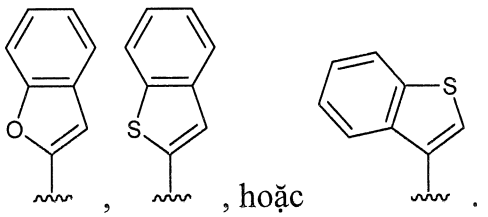
thì Y không phải là $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ hoặc $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$.

Theo một số phương án, nếu X là CH hoặc mỗi C-halo, R^1, R^2, và R^3 là H, n bằng 1, và gốc được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, V, và $-(Y)_n-Z$ có công thức:



thì Y không phải là $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$.

Theo một số phương án, nếu X là CH hoặc mỗi C-halo và R^1, R^2, và R^3 là H, thì gốc được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, V, và $-(Y)_n-Z$ có công thức không phải là:



Theo một số phương án:

Z là H, halo, CN, NO_2, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, trong đó C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$;

Q là H, halo, CN, NO_2, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, trong đó C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^2, CN, NO_2, $OR^{a'}$, $SR^{a'}$, $C(O)R^{b'}$, $C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $C(O)OR^{a'}$, $OC(O)R^{b'}$, $OC(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)R^{b'}$, $NR^{c'}C(O)NR^{c'}R^{d'}$, $NR^{c'}C(O)OR^{a'}$, $S(O)R^{b'}$, $S(O)NR^{c'}R^{d'}$, $S(O)_2R^{b'}$, $NR^{c'}S(O)_2R^{b'}$, và $S(O)_2NR^{c'}R^{d'}$;

Cy^1 và Cy^2 độc lập được chọn từ aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2, $OR^{a''}$, $SR^{a''}$, $C(O)R^{b''}$, $C(O)NR^{c''}R^{d''}$, $C(O)OR^{a''}$, $OC(O)R^{b''}$, $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)R^{b''}$, $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$, $NR^{c''}S(O)R^{b''}$, $NR^{c''}S(O)_2R^{b''}$, $S(O)R^{b''}$, $S(O)NR^{c''}R^{d''}$, $S(O)_2R^{b''}$, và $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$;

R^1, R^2, R^3, và R^4 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO_2, OR^7, SR^7, $C(O)R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OR^7$ $OC(O)R^8$, $OC(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NR^9C(O)R^8$, $NR^cC(O)OR^7$, $S(O)R^8$, $S(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^8$, và $S(O)_2NR^9R^{10}$;

R^5 là H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2, OR^7, SR^7, $C(O)R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OR^7$, $OC(O)R^8$, $OC(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NR^9C(O)R^8$, $NR^9C(O)OR^7$, $S(O)R^8$, $S(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^8$, hoặc $S(O)_2NR^9R^{10}$;

R^6 là H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, OR^7, $C(O)R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OR^7$, $S(O)R^8$, $S(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2R^8$, hoặc $S(O)_2NR^9R^{10}$;

R^7 là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl;

R^8 là H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl;

R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkylcacbonyl, arylcacbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl;

hoặc R^9 và R^{10} cùng với nguyên tử N mà chúng liên kết với tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử tạo vòng;

R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ H, halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl;

R^a, $R^{a'}$, và $R^{a''}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

R^b, $R^{b'}$ và $R^{b''}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

R^c và R^d độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl,

xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl;

hoặc R^c và R^d cùng với nguyên tử N mà chúng liên kết với tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử tạo vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

$R^{c'}$ và $R^{d'}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

hoặc $R^{c'}$ và $R^{d'}$ cùng với nguyên tử N mà chúng liên kết với tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử tạo vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl;

$R^{c''}$ và $R^{d''}$ độc lập được chọn từ H, C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl và heteroxycloalkylalkyl, trong đó C_{1-10} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl hoặc heteroxycloalkylalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl; và

hoặc $R^{c''}$ và $R^{d''}$ cùng với nguyên tử N mà chúng liên kết với tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử tạo vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3

nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl.

Theo một số phương án, X là N.

Theo một số phương án, X là CR^4.

Theo một số phương án, A^1 là C.

Theo một số phương án, A^1 là N.

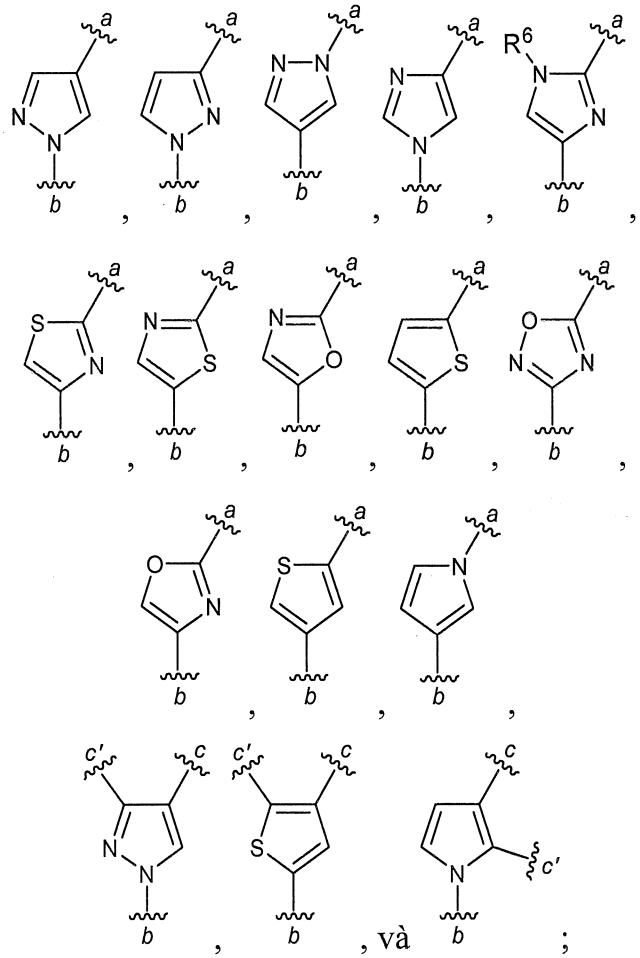
Theo một số phương án, A^2 là C.

Theo một số phương án, A^2 là N.

Theo một số phương án, ít nhất một trong số A^1, A^2, U, T, và V là N.

Theo một số phương án, vòng có 5 nguyên tử tạo vòng được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, và V là pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, hoặc oxadiazolyl.

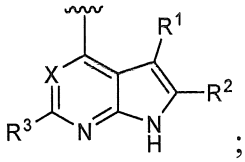
Theo một số phương án, vòng có 5 nguyên tử tạo vòng được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, và V là được chọn từ:



trong đó:

a là vị trí gắn kết của gốc $-(Y)_n-Z$;

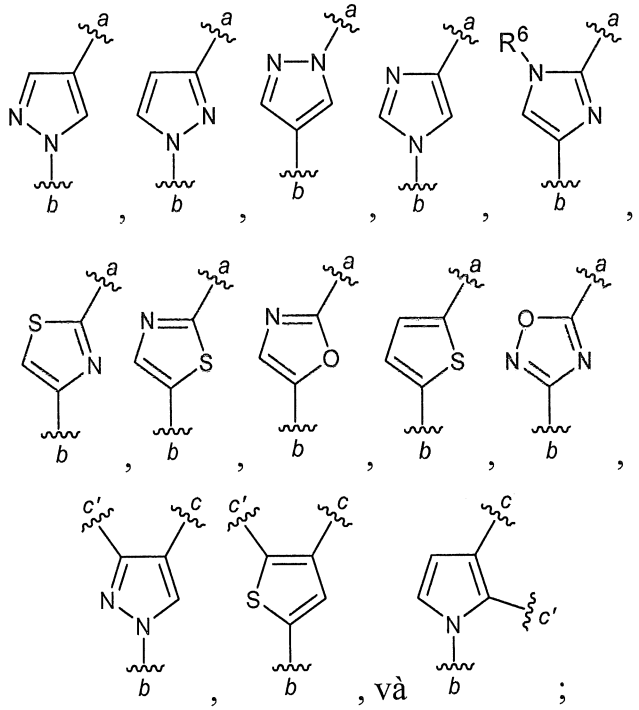
b là vị trí gắn kết với gốc nhân:



; và

c và *c'* là hai vị trí gắn kết của dung hợp vòng aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 nguyên tử tạo vòng.

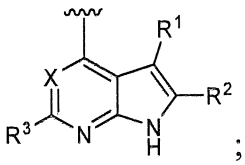
Theo một số phương án, vòng có 5 nguyên tử tạo vòng được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, và V được chọn từ:



trong đó:

a là vị trí gắn kết của gốc $-(Y)_n$-Z;

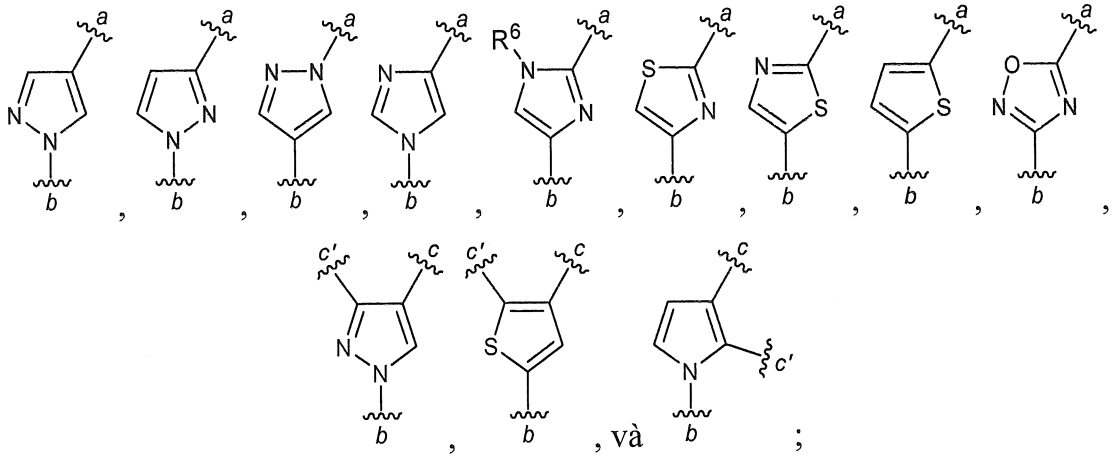
b là vị trí gắn kết với gốc nhân:



; và

c và *c'* là hai vị trí gắn kết của dung hợp vòng aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 nguyên tử tạo vòng.

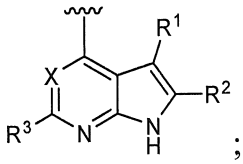
Theo một số phương án, vòng có 5 nguyên tử tạo vòng được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, và V được chọn từ:



trong đó:

a là vị trí gắn kết của gốc $-(Y)_n-Z$;

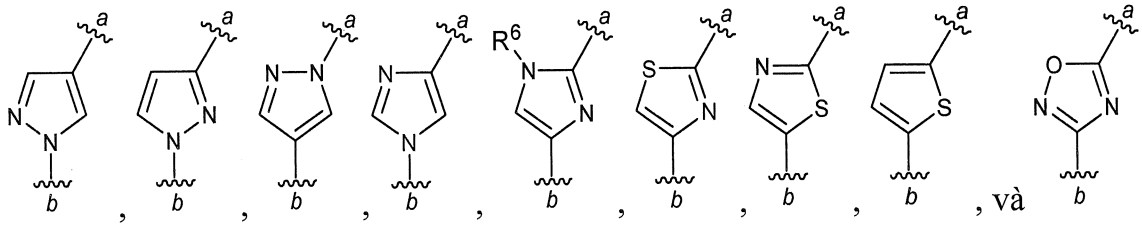
b là vị trí gắn kết với gốc nhân:



; và

c và *c'* là hai vị trí gắn kết của vòng aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 nguyên tử tạo vòng ngưng tụ.

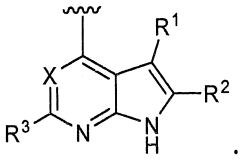
Theo một số phương án, vòng có 5 nguyên tử tạo vòng được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, và V được chọn từ:



trong đó:

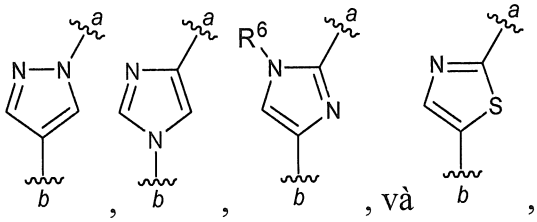
a là vị trí gắn kết của gốc $-(Y)_n-Z$;

b là vị trí gắn kết với gốc nhân:



.

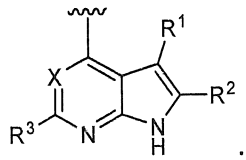
Theo một số phương án, vòng có 5 nguyên tử tạo vòng được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, và V được chọn từ:



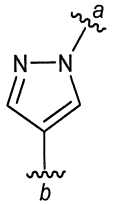
trong đó:

a là vị trí gắn kết của gốc $-(Y)_n-Z$;

b là vị trí gắn kết với gốc nhân:



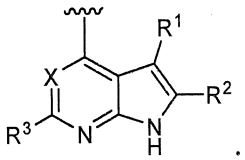
Theo một số phương án, vòng có 5 cạnh được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, và V được chọn từ:



trong đó:

a là vị trí gắn kết của gốc $-(Y)_n-Z$;

b là vị trí gắn kết với gốc nhân:



Theo một số phương án, n bằng 0.

Theo một số phương án, n bằng 1.

Theo một số phương án, n bằng 1 và Y là C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, trong đó C_{1-8} alkylen hoặc C_{2-8} alkenylen, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 halo, OH, CN, amino, C_{1-4} alkylamino, hoặc C_{2-8} dialkylamino.

Theo một số phương án, n bằng 1 và Y là C_{1-8} alkylen, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$, trong đó C_{1-8} alkylen tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 halo, OH, CN, amino, C_{1-4} alkylamino, hoặc C_{2-8} dialkylamino.

Theo một số phương án, n bằng 1 và Y là C_{1-8} alkylen tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 halo, OH, CN, amino, C_{1-4} alkylamino, hoặc C_{2-8} dialkylamino.

Theo một số phương án, n bằng 1 và Y là etylen tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 halo, OH, CN, amino, C_{1-4} alkylamino, hoặc C_{2-8} dialkylamino.

Theo một số phương án, n bằng 1 và Y là $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, hoặc $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$.

Theo một số phương án, Y là C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, C_{2-8} alkynylen, $(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{3-10} xycloalkylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_p$-(arylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{1-10} heteroxycloalkylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_p$-(heteroarylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$, hoặc $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$, trong đó C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, C_{2-8} alkynylen, xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ $-D^1$-D^2-D^3-D^4.

Theo một số phương án, Y là C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, C_{2-8} alkynylen, $(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{3-10} xycloalkylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_p$-(arylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{1-10} heteroxycloalkylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_p$-(heteroarylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$, hoặc $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$, trong đó C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, C_{2-8} alkynylen, xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ D^4.

Theo một số phương án, Y là C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, C_{2-8} alkynylen, hoặc $(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{3-10} xycloalkylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, trong đó C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, C_{2-8} alkynylen, hoặc xycloalkylen, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ $-D^1$-D^2-D^3-D^4.

Theo một số phương án, Y là C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, C_{2-8} alkynylen, hoặc $(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{3-10} xycloalkylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, trong đó C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, C_{2-8} alkynylen, hoặc xycloalkylen, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ D^4.

Theo một số phương án, Y là C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, hoặc C_{2-8} alkynylen, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ $-D^1-D^2-D^3-D^4$.

Theo một số phương án, Y là C_{1-8} alkylen tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ $-D^1-D^2-D^3-D^4$.

Theo một số phương án, Y là C_{1-8} alkylen tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ D^4.

Theo một số phương án, Y là C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, C_{2-8} alkynylen, $(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_p C(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$, hoặc $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, trong đó C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, C_{2-8} alkynylen tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OH, CN, amino, C_{1-4} alkylamino, và C_{2-8} dialkylamino.

Theo một số phương án, Y là C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, C_{2-8} alkynylen, $(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{3-10} xycloalkylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_p$-(arylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_p$-(C_{1-10} heteroxycloalkylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_p$-(heteroarylen)-$(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$, hoặc $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$, trong đó C_{1-8} alkylen, C_{2-8} alkenylen, C_{2-8} alkynylen, xycloalkylen, arylen, heteroxycloalkylen, hoặc heteroarylen, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OH, CN, amino, C_{1-4} alkylamino, và C_{2-8} dialkylamino.

Theo một số phương án, p bằng 0.

Theo một số phương án, p bằng 1.

Theo một số phương án, p bằng 2.

Theo một số phương án, q bằng 0.

Theo một số phương án, q bằng 1.

Theo một số phương án, q bằng 2.

Theo một số phương án, một trong số p và q là 0 và phần còn lại của p và q là 1, 2, hoặc 3.

Theo một số phương án, Z là H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6}$ alkyl$)R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$, trong đó C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, hoặc C_{2-8} alkynyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6}$ alkyl$))R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4}

alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 nguyên tử tạo vòng, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 nguyên tử tạo vòng, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$,

$NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xycloheptyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, hoặc C_{2-8} alkynyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, hoặc C_{2-8} alkynyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d,

$NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 nguyên tử tạo vòng, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 nguyên tử tạo vòng, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, hoặc C_{2-8} alkynyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4}

xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, hoặc C_{2-8} alkynyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, và $S(O)_2R^b$.

Theo một số phương án, Z là C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, và $S(O)_2R^b$.

Theo một số phương án, Z là C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, và $S(O)_2R^b$.

Theo một số phương án, Z là C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, và $S(O)_2R^b$.

Theo một số phương án, Z được thế bằng ít nhất một nhóm thế chứa ít nhất một nhóm CN.

Theo một số phương án, Z là C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi được thế bằng ít nhất một CN hoặc C_{1-4} xyanoalkyl và tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế khác được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, Z là C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi được thế bằng ít nhất one CN hoặc C_{1-4} xyanoalkyl và tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 further nhóm thế được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

Theo một số phương án, trong đó gốc $-(Y)_n$-Z cùng nhau với i) A^2 với gốc được liên kết, ii) R^5 hoặc R^6 của T hoặc V, và iii) nguyên tử C hoặc N mà R^5 hoặc R^6 của T hoặc V liên kết với để tạo ra vòng aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 nguyên tử tạo vòng dung hợp dung hợp với vòng có 5 nguyên tử tạo vòng được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, và V, trong đó vòng aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 20 nguyên tử tạo vòng dung hợp tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ $-(W)_m$-Q.

Theo một số phương án, trong đó gốc $-(Y)_n$-Z cùng nhau với i) A^2 với gốc được liên kết, ii) R^5 hoặc R^6 của T hoặc V, và iii) nguyên tử C hoặc N mà R^5 hoặc R^6 của T hoặc V liên kết với để tạo ra vòng aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 8-nguyên tử tạo vòng dung hợp với vòng có 5 nguyên tử tạo vòng được tạo ra bởi A^1, A^2, U, T, và V, trong đó vòng aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 8-nguyên tử tạo vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ $-(W)_m$-Q.

Theo một số phương án, gốc$-(Y)_n$-Z cùng nhau với i) A^2 với gốc được liên kết, ii) R^5 hoặc R^6 của T hoặc V, và iii) nguyên tử C hoặc N mà R^5 hoặc R^6 của T hoặc V liên kết với để tạo ra vòng aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl 6-nguyên tử tạo vòng dung hợp với vòng có 5 nguyên tử tạo vòng được tạo ra bởi A^1,

A^2, U, T, và V, trong đó vòng aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl có 6 nguyên tử tạo vòng tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl trong đó C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{1-8} haloalkyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 CN.

Theo một số phương án, Cy^1 và Cy^2 độc lập được chọn từ aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, CN, NO_2, $OR^{a''}$, $SR^{a''}$, $C(O)R^{b''}$, $C(O)NR^{c''}R^{d''}$, $C(O)OR^{a''}$, $OC(O)R^{b''}$, $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)R^{b''}$, $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$, $S(O)R^{b''}$, $S(O)NR^{c''}R^{d''}$, $S(O)_2R^{b''}$, và $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$.

Theo một số phương án, Cy^1 và Cy^2 độc lập được chọn từ aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2, $OR^{a''}$, $SR^{a''}$, $C(O)R^{b''}$, $C(O)NR^{c''}R^{d''}$, $C(O)OR^{a''}$, $OC(O)R^{b''}$, $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)R^{b''}$, $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$, $S(O)R^{b''}$, $S(O)NR^{c''}R^{d''}$, $S(O)_2R^{b''}$, và $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$.

Theo một số phương án, Cy^1 và Cy^2 độc lập được chọn từ xycloalkyl và heteroxycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2, $OR^{a''}$, $SR^{a''}$, $C(O)R^{b''}$, $C(O)NR^{c''}R^{d''}$, $C(O)OR^{a''}$, $OC(O)R^{b''}$, $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)R^{b''}$, $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$, $S(O)R^{b''}$, $S(O)NR^{c''}R^{d''}$, $S(O)_2R^{b''}$, và $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$.

Theo một số phương án, Cy^1 và Cy^2 độc lập được chọn từ xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2, $OR^{a''}$, $SR^{a''}$, $C(O)R^{b''}$, $C(O)NR^{c''}R^{d''}$, $C(O)OR^{a''}$, $OC(O)R^{b''}$, $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}R^{d''}$, $NR^{c''}C(O)R^{b''}$, $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$, $S(O)R^{b''}$, $S(O)NR^{c''}R^{d''}$, $S(O)_2R^{b''}$, và $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$.

Theo một số phương án, R^1, R^2, R^3, và R^4 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, CN, NO_2, OR^7, SR^7, $C(O)R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OR^7$ $OC(O)R^8$,

$OC(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NR^9C(O)R^8$, $NR^cC(O)OR^7$, $S(O)R^8$, $S(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^8$, và $S(O)_2NR^9R^{10}$.

Theo một số phương án, R^1, R^2, R^3, và R^4 độc lập được chọn từ H, halo, và C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, mỗi R^1, R^2, R^3, và R^4 là H.

Theo một số phương án, R^1 là H, halo, hoặc C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, R^5 là H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2, OR^7, SR^7, $C(O)R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OR^7$, $OC(O)R^8$, $OC(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NR^9C(O)R^8$, $NR^9C(O)OR^7$, $S(O)R^8$, $S(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^8$, hoặc $S(O)_2NR^9R^{10}$.

Theo một số phương án, R^5 là H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, CN, hoặc NR^9R^{10}.

Theo một số phương án, R^5 là H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, CN, hoặc NR^9R^{10}.

Theo một số phương án, R^5 là H.

Theo một số phương án, R^6 là H hoặc C_{1-4} alkyl.

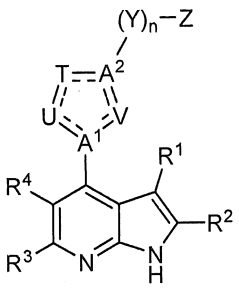
Theo một số phương án, R^6 là H.

Theo một số phương án, R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6}$ alkyl$)R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$, trong đó C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, hoặc C_{2-8} alkynyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, Cy^1, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $C(=NR^i)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6}$ alkyl$))R^b$, và $S(O)_2NR^cR^d$.

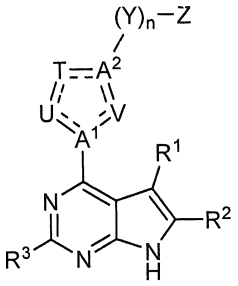
Theo một số phương án, R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ H, halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halosulfanyl, SCN, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl.

Theo một số phương án, R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ H, halo, OH, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} xyanoalkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức Ia hoặc Ib:

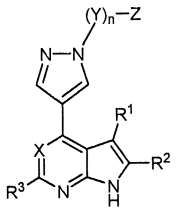


Ia



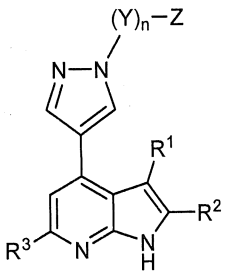
Ib.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức II:

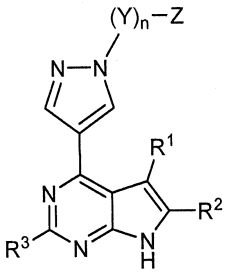


II.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức IIIa hoặc IIIb:

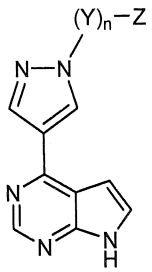


IIIa



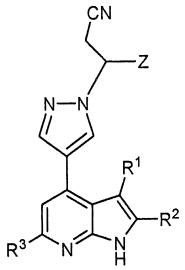
IIIb.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức IV:



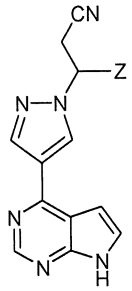
IV.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức Va:



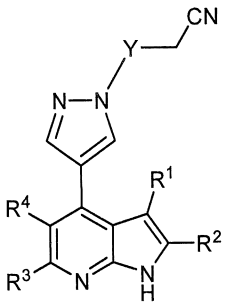
Va.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức Vb:



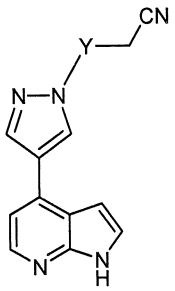
Vb.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức VIa:



VIa.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức VIb:



VIb.

Ở nhiều chỗ trong bản mô tả sáng chế, nhóm thế của hợp chất theo sáng chế được mô tả là nhóm hoặc khoảng. Đặc biệt được dự định rằng sáng chế bao gồm từng và tất cả các thể kết hợp phụ riêng biệt của các thành viên của nhóm và khoảng này. Ví dụ, thuật ngữ "C_{1-6} alkyl" được đặc biệt dự định để mô tả riêng biệt metyl, etyl, C_3 alkyl, C_4 alkyl, C_5 alkyl, và C_6 alkyl.

Cần biết rằng một số dấu hiệu theo sáng chế, để cho rõ ràng, được mô tả theo ngữ cảnh của các phương án riêng biệt, cũng có thể được nêu ở dạng phối hợp một phương án. Ngược lại, các dấu hiệu của sáng chế, để ngắn gọn, mô tả theo ngữ cảnh của một phương án, cũng có thể được nêu ở dạng riêng biệt hoặc dạng kết hợp phụ bất kỳ thích hợp.

Ở nhiều chỗ trong bản mô tả sáng chế, nhóm thế liên kết được mô tả. Đặc biệt được dự định rằng mỗi nhóm thế liên kết bao gồm cả dạng thuận và ngược của nhóm thế liên kết. Ví dụ, -NR(CR'R'')$_n$- bao gồm cả NR(CR'R'')$_n$ và -(CR'R'')$_n$NR-. Nếu cấu trúc rõ ràng cần nhóm liên kết, biến Markush được nêu cho nhóm đó được hiểu là nhóm liên kết. Ví dụ, nếu cấu trúc cần nhóm liên kết và định nghĩa nhóm Markush đối với biến "alkyl" hoặc "aryl" thì cần hiểu rằng "alkyl" hoặc "aryl" lần lượt là nhóm alkylen hoặc nhóm arylen liên kết.

Thuật ngữ "n-cạnh" trong đó n là số nguyên thường mô tả số cạnh trong gốc mà số cạnh là n. Ví dụ, piperidinyl là ví dụ về vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh và 1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen là ví dụ về nhóm xycloalkyl có 10 cạnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl" được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Nhóm alkyl được lấy làm ví dụ bao gồm metyl (Me), etyl (Et), propyl (ví dụ, n-propyl và isopropyl), butyl (ví dụ, n-butyl, isobutyl, t-butyl), pentyl (*ví dụ*, n-pentyl, isopentyl, neopentyl), và nhóm tương tự. Nhóm alkyl có thể chứa từ 1 đến 20, từ 2 đến 20, từ 1 đến 10, từ 1 đến 8, từ 1 đến 6, từ 1 đến 4, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl liên kết ở đây được dùng để chỉ là "alkylen."

Như được sử dụng ở đây, "alkenyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Nhóm alkenyl được lấy làm ví dụ bao gồm etenyl, propenyl, xyclohexenyl, và nhóm tương tự. Nhóm alkenyl liên kết ở đây được dùng để chỉ là "alkenylen".

Như được sử dụng ở đây, "alkynyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm alkynyl được lấy làm ví dụ bao gồm etynyl, propynyl, và nhóm tương tự. Nhóm alkynyl liên kết ở đây được dùng để chỉ là "alkynylen".

Như được sử dụng ở đây, "haloalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều nhóm thế halogen. Nhóm haloalkyl tiêu biểu bao gồm CF_3, C_2F_5, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5, và nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "halosulfanyl" chỉ nhóm lưu huỳnh có một hoặc nhiều nhóm thế halogen. Nhóm halosulfanyl tiêu biểu bao gồm nhóm pentahalosulfanyl như SF_5.

Như được sử dụng ở đây, "aryl" chỉ hydrocacbon thơm một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ) như, ví dụ, phenyl, naphtyl, anthraxenyl, phenanthrenyl, indanyl, indenyl, và nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm aryl có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon. Nhóm aryl liên kết ở đây được gọi là "arylen."

Như được sử dụng ở đây, "xycloalkyl" chỉ hydrocacbon vòng không thơm bao gồm nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl đóng vòng. Nhóm xycloalkyl có thể bao gồm nhóm một hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ) và vòng spiro. Nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng oxo hoặc sulfido. Nhóm xycloalkyl cũng bao gồm xycloalkyliden. Nhóm xycloalkyl tiêu biểu bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, adamantyl, và nhóm tương tự. Cũng được bao gồm trong định nghĩa của xycloalkyl là các gốc có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ (nghĩa là, có liên kết chung) với vòng xycloalkyl, ví dụ, dẫn xuất benzo hoặc thienyl của pentan, penten, hexan, và dẫn xuất tương tự. Nhóm xycloalkyl chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được liên kết thông qua cạnh bất kỳ bao gồm cạnh của vòng thơm ngưng tụ. Nhóm xycloalkyl liên kết ở đây được gọi là "xycloalkylen."

Như được sử dụng ở đây, "heteroaryl" chỉ dị vòng thơm có ít nhất một thành viên tạo vòng là nguyên tử khác loại như lưu huỳnh, oxy, hoặc nitơ. Nhóm heteroaryl bao gồm hệ một vòng và nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ). Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm mà không bị giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl,

pyridazinyl, triazinyl, furyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrryl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, benzothienyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indolinyl, và nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, và theo các phương án khác có từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl chứa 3 đến 14, 4 đến 14, 3 đến 7, hoặc 5 đến 6 cạnh. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 1 đến 4, 1 đến 3, hoặc 1 đến 2 nguyên tử khác loại. Nhóm heteroaryl liên kết ở đây được gọi là "heteroarylen."

Như được sử dụng ở đây, "heteroxycloalkyl" chỉ dị vòng không thơm bao gồm nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl đóng vòng trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tạo vòng được thay bằng nguyên tử khác loại như nguyên tử O, N, hoặc S. Nhóm heteroxycloalkyl bao gồm hệ một vòng và nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ) cũng như vòng spiro. Nhóm "heteroxycloalkyl" tiêu biểu bao gồm morpholino, thiomorpholino, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxan, piperidinyl, pyrolidinyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl, và nhóm tương tự. Nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng oxo hoặc sulfido. Cũng được bao gồm trong định nghĩa của heteroxycloalkyl là gốc có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ (nghĩa là, có liên kết chung) với vòng dị vòng không thơm, ví dụ dẫn xuất phtalimidyl, naphtalimidyl, và benzo của dị vòng. Nhóm heteroxycloalkyl có thể được liên kết thông qua nguyên tử cacbon tạo vòng hoặc nguyên tử khác loại tạo vòng. Nhóm heteroxycloalkyl chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được liên kết thông qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng của vòng thơm ngưng tụ. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, và theo các phương án khác có từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có từ 3 đến 14, 4 đến 14, 3 đến 7, hoặc 5 đến 6 nguyên tử tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có từ 1 đến 4, 1 đến 3, hoặc 1 đến 2 nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có từ 0 đến 3 liên kết đôi hoặc liên kết ba. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có từ 0 đến 2

liên kết đôi hoặc liên kết ba. Nhóm heteroxycloalkyl liên kết ở đây được gọi là "heteroxycloalkylen."

Như được sử dụng ở đây, "halo" hoặc "halogen" bao gồm flo, clo, brom, và iot.

Như được sử dụng ở đây, "arylalkyl" chỉ alkyl được thế bằng aryl và "xycloalkylalkyl" chỉ alkyl được thế bằng xycloalkyl. Nhóm arylalkyl tiêu biểu là benzyl.

Như được sử dụng ở đây, "heteroarylalkyl" chỉ alkyl được thế bằng heteroaryl và "heteroxycloalkylalkyl" chỉ alkyl được thế bằng heteroxycloalkyl.

Như được sử dụng ở đây, "amino" chỉ NH_2.

Như được sử dụng ở đây, "alkylamino" chỉ nhóm amino được thế bằng nhóm alkyl.

Như được sử dụng ở đây, "dialkylamino" chỉ nhóm amino được thế bằng hai nhóm alkyl.

Như được sử dụng ở đây, "hydroxylalkyl" chỉ nhóm alkyl được thế bằng hydroxyl.

Như được sử dụng ở đây, "xyanoalkyl" chỉ nhóm alkyl được thế bằng xyano. Nguyên tử cacbon của nhóm xyano thường không được tính nếu số đếm nguyên tử cacbon đứng trước thuật ngữ. Ví dụ, xyanometyl được coi là nhóm C_1 xyanoalkyl.

Hợp chất được mô tả ở đây có thể không đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm lập thể). Tất cả chất đồng phân lập thể, như chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang, là được bao gồm trừ khi có chỉ dẫn khác. Hợp chất theo sáng chế chứa nguyên tử cacbon được thế không đối xứng có thể được phân tách ở dạng có hoạt tính quang học hoặc dạng raxemic. Phương pháp điều chế dạng có hoạt tính quang học từ nguyên liệu ban đầu có hoạt tính quang học là đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như bằng cách phân giải hỗn hợp raxemic hoặc tổng hợp chọn lọc lập thể. Nhiều chất đồng phân hình học của olfin, liên kết đôi C=N, và tương tự có thể cũng có mặt trong hợp chất được mô tả ở đây, và tất cả các chất đồng phân ổn định được bao gồm trong sáng chế. Chất đồng phân hình học cis và trans của hợp chất theo sáng chế được mô tả và có thể được phân tách dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân hoặc dạng chất đồng phân phân tách.

Việc phân giải hỗn hợp raxemic của các hợp chất có thể được thực hiện bằng bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp tiêu biểu bao gồm tái kết tinh phân đoạn bằng cách sử dụng axit phân giải không đối xứng có hoạt tính quang học, axit hữu cơ tạo muối. Chất phân giải thích hợp cho phương pháp tái kết tinh phân đoạn, ví dụ, axit có hoạt tính quang học, như dạng D và L của axit tartric, axit diaxetyltartric, axit dibenzoyltartric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc nhiều axit camphorsulfonic có hoạt tính quang học như axit β-camphorsulfonic. Chất phân giải khác thích hợp cho phương pháp tái kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết về mặt lập thể của α-metylbenzylamin (ví dụ, dạng *S* và *R*, hoặc dạng chất đồng phân không đối quang tinh khiết), 2-phenylglyxinol, norephedrin, ephedrin, N-metylephedrin, xyclohexyletylamin, 1,2-diaminoxyclohexan, và chất tương tự.

Việc phân giải hỗn hợp raxemic cũng có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột được nhồi chất phân giải có hoạt tính quang học (ví dụ, dinitrobenzoylphenylglyxin). Thành phần dung môi rửa giải thích hợp có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này xác định.

Hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các dạng chất đồng phân hỗ biến. Các dạng chất đồng phân hỗ biến thu được bằng cách đổi liên kết đơn bằng liên kết đôi liền kề cùng với sự chuyển vị đồng thời proton. Các dạng đồng phân hỗ biến bao gồm các chất đồng phân hỗ biến di biến proton là trạng thái proton hóa chất đồng phân có cùng công thức thực nghiệm và cùng tổng điện tích. Chất đồng phân hỗ biến di biến proton tiêu biểu bao gồm cặp keton – enol, cặp amit - axit imidic, cặp lactam – lactim, cặp amit - axit imidic, cặp enamin – imin, và dạng vòng trong đó proton có thể chiếm hai hoặc nhiều vị trí của hệ dị vòng, ví dụ, 1H và 3H-imidazol, 1H, 2H và 4H-1,2,4-triazol, 1H và 2H-isoindol, và 1H và 2H-pyrazol. Các dạng đồng phân hỗ biến có thể cân bằng hoặc bị khóa không gian thành một dạng bằng phản ứng thế thích hợp.

Hợp chất theo sáng chế còn bao gồm hydrat và solvat, cũng như dạng khan và không solvat.

Hợp chất theo sáng chế có thể cũng bao gồm tất cả các đồng vị của nguyên tử có trong chất trung gian hoặc hợp chất cuối cùng. Đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khác số khối. Ví dụ, đồng vị hydro bao gồm triti và đơteri.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, và muối của nó, được phân tách đáng kể. "Phân tách đáng kể" có nghĩa là ít nhất hợp chất được phân tách một phần hoặc đáng kể từ môi trường mà trong đó, nó được tạo ra hoặc phát hiện. Phân tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm được làm giàu hợp chất theo sáng chế. Phân tách đáng kể có thể bao gồm chế phẩm chứa ít nhất 50%, ít nhất 60%, ít nhất 70%, ít nhất 80%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 97%, hoặc ít nhất 99% trọng lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của nó. Phương pháp phân tách hợp chất và muối của nó là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Cụm từ, "nhiệt độ môi trường" và "nhiệt độ trong phòng," như được sử dụng ở đây, được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này, và thông thường là chỉ nhiệt độ, ví dụ nhiệt độ phản ứng, mà là nhiệt độ trong phòng mà phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20°C đến khoảng 30°C.

Cụm từ "dược dụng" được sử dụng ở đây để chỉ hợp chất, nguyên liệu, dược phẩm, và/hoặc dạng liều, trong phạm vi đánh giá y học có cơ sở, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây độc tính, kích thích, đáp ứng dị ứng quá mức, hoặc vấn đề khác hoặc biến chứng, tương xứng với tỷ số lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Sáng chế cũng đề xuất muối dược dụng của hợp chất được mô tả ở đây. Như được sử dụng ở đây, "muối dược dụng" chỉ dẫn xuất của hợp chất được mô tả, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc bazơ có sẵn thành dạng muối của nó. Ví dụ về muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối của axit vô cơ hoặc hữu cơ và gốc bazơ như amin; muối kiềm hoặc hữu cơ của gốc axit như axit carboxylic; và muối tương tự. Muối dược dụng theo sáng chế bao gồm muối không độc thông thường của hợp chất gốc được tạo ra, ví dụ, từ axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Muối dược dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc bazơ hoặc axit bằng phương pháp hóa học thông thường. Thông thường, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với bazơ hoặc axit thích hợp với lượng tỷ lượng trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp chứa hai; thông thường là, môi trường không phải là nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril (MeCN) là được ưu tiên. Danh mục muối thích hợp được nêu trong tài liệu

Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tiền dược chất" chỉ chất mang liên kết đồng hóa trị bất kỳ giải phóng ra dược chất gốc nếu được sử dụng cho động vật có vú. Tiền dược chất có thể được điều chế bằng cách cải biến nhóm chức có mặt trong hợp chất theo cách sao cho các hợp chất cải biến được phân cắt, bằng thao tác thông thường hoặc *in vivo*, thành hợp chất gốc. Tiền dược chất bao gồm hợp chất trong đó nhóm hydroxyl, amino, sulfhydryl, hoặc carboxyl được liên kết với nhóm bất kỳ mà nếu được sử dụng cho động vật có vú, phân cắt để lần lượt tạo ra nhóm hydroxyl, amino, sulfhydryl, hoặc carboxyl tự do. Ví dụ về tiền dược chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dẫn xuất axetat, format và benzoat của rượu và nhóm chức amin trong hợp chất theo sáng chế. Việc điều chế và sử dụng tiền dược chất được bàn luận trong tài liệu T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Tổng hợp

Hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của nó, có thể được điều chế bằng cách sử dụng kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo con đường bất kỳ trong số nhiều con đường tổng hợp.

Phản ứng điều chế hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp mà có thể dễ dàng được lựa chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hữu cơ. Dung môi thích hợp có thể về cơ bản không phản ứng với nguyên liệu ban đầu (chất phản ứng), chất trung gian, hoặc sản phẩm ở nhiệt độ mà phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm đông dung môi đến nhiệt độ sôi dung môi. Phản ứng có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp nhiều hơn một dung môi. Tùy thuộc vào bước phản ứng cụ thể, dung môi thích hợp cho bước phản ứng cụ thể có thể được chuyên gia lựa chọn.

Việc điều chế hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm bảo vệ và khử bảo vệ nhiều nhóm hóa học. Nhu cầu bảo vệ và khử bảo vệ, và việc chọn lọc nhóm bảo vệ thích hợp, có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật quyết định dễ dàng. Kiến thức hóa học về nhóm bảo vệ có thể được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu

T.W. Green and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

Phản ứng có thể được theo dõi theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, việc tạo thành sản phẩm có thể được theo dõi bằng phương pháp phổ khối, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^{1}H hoặc ^{13}C) phổ hồng ngoại, quang phổ (ví dụ, UV khả kiến), hoặc phổ khối, hoặc bằng sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (high performance liquid chromatography-HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng.

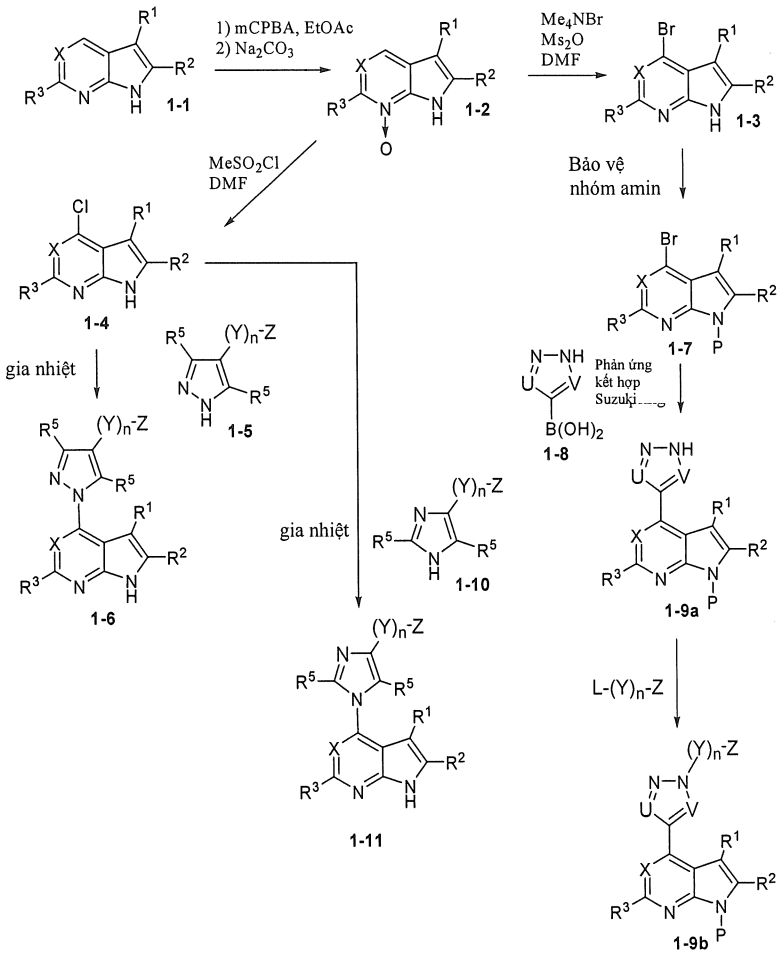
Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều con đường điều chế đã biết trong tài liệu. Phương pháp tổng hợp tiêu biểu để điều chế hợp chất theo sáng chế được nêu trong sơ đồ dưới đây.

Như được nêu trong sơ đồ 1, nhân chứa pyrazol có công thức 1-9 và 1-6 có thể được tổng hợp bắt đầu bằng pyrolo[2,3-b]pyridin hoặc pyrolo[2,3-b]pyrimidin có công thức 1-1. Hợp chất có công thức 1-1 có thể được chuyển hóa thành loại hoạt tính như chất tương tự N-oxit (có công thức 1-2) bằng cách sử dụng chất oxy hóa như m-CPBA. N-oxit có công thức 1-2 có thể được halogen hóa bằng chất halogen hóa như hỗn hợp của tetrametylamoni bromua và anhydrua metansulfonic để tạo ra hợp chất 4-halo có công thức 1-3 như hợp chất 4-bromo khi mà N-oxit được khử vào cùng thời điểm. Nhóm amin của hợp chất có công thức 1-3 có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amin thích hợp để thu được hợp chất được bảo vệ có công thức 1-7, được đưa tiếp vào phản ứng kết hợp Suzuki với axit boric có công thức 1-8 để thu được nhân chứa pyrazol có công thức 1-9a mà có thể được cho phản ứng tiếp với chất phản ứng L-(Y)n-Z (trong đó L là nhóm rời chuyển) để thu được hợp chất theo sáng chế có công thức 1-9b. Theo cách khác, N-oxit có công thức 1-2 có thể được halogen hóa bằng chất halogen hóa như $MeSO_2Cl$ để tạo ra hợp chất 4-halo có công thức 1-4 như hợp chất 4-clo khi N-oxit được khử vào cùng thời điểm. Hợp chất 4-halo có công thức 1-4 có thể được kết hợp với hợp chất pyrazol được thế bromo có công thức 1-5 trong điều kiện thích hợp như gia nhiệt để thu được nhân chứa pyrazol có công thức 1-6, mà có thể chứa một số nhóm chức như bromo hoặc xyano thích hợp để cải biến hóa học tiếp.

Tương tự, nhân imidazol có công thức 1-11 có thể được tổng hợp bằng cách kết hợp hợp chất 4-halo có công thức 1-4 với dẫn xuất imidazol có công thức 1-10 trong

điều kiện thích hợp như gia nhiệt để thu được nhân chứa imidazol có công thức 1-11, mà có thể chứa một số nhóm chức như bromo hoặc xyano thích hợp để cải biến hóa học tiếp.

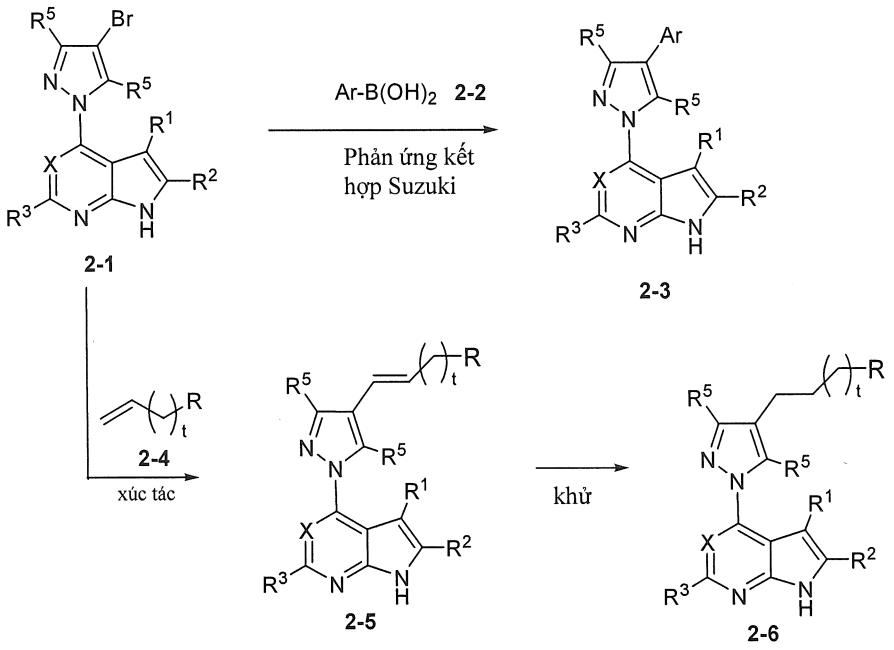
Sơ đồ 1



Như được nêu trong sơ đồ 2, nhân chứa pyrazol có công thức 2-3, 2-5 và 2-6 có thể được tổng hợp bắt đầu bằng dẫn xuất pyrazol được thế bromo có công thức 2-1 (hợp chất có công thức 1-6 trong sơ đồ 1, trong đó một trong số R^5 là Br). Dẫn xuất pyrazol được thế bromo có công thức 2-1 có thể được kết hợp với nhóm thơm chứa boron như axit boric thơm có công thức 2-2 nhờ phản ứng kết hợp Suzuki, trong đó Ar là aryl hoặc heteroaryl, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế như alkyl, aryl, CN, nitro, alkoxy, v.v.. Theo cách khác, hợp chất chứa alken- hoặc alkyn như hợp chất chứa alken có công thức 2-5 có thể thu được bằng cách kết hợp dẫn xuất pyrazol được thế bromo có công thức 2-1 với hợp chất không no như alken có công thức 2-4 khi có mặt chất xúc tác kim loại như bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua, trong đó t có thể bằng 0, 1, 2, và tương tự; và R có thể là nhóm thế như alkyl,

aryl, CN, nitro, alkoxy, v.v.. Nhóm alken của hợp chất có công thức 2-5 có thể được khử bằng cách hydro hóa để thu được hợp chất tương ứng có công thức 2-6.

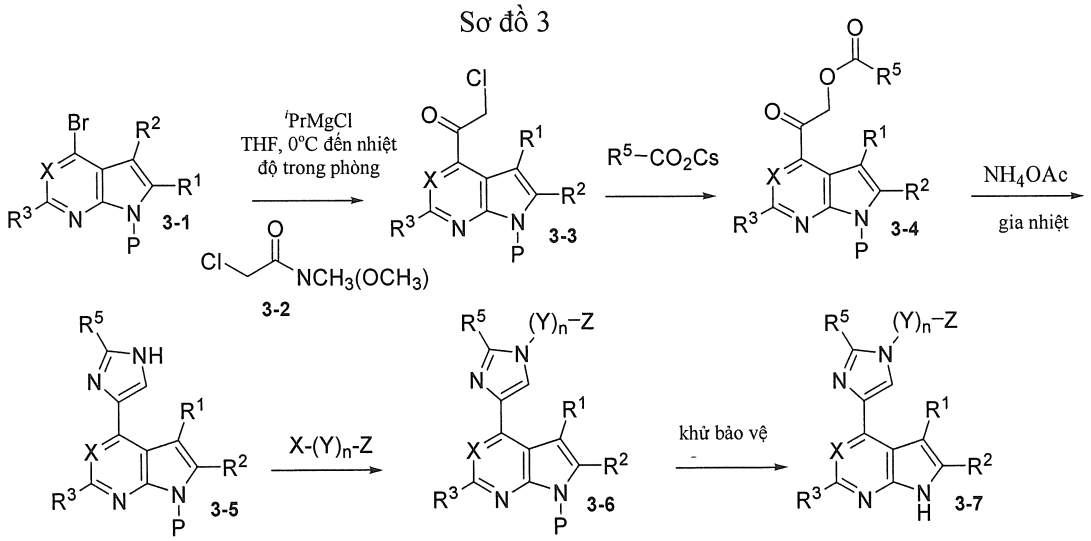
Sơ đồ 2



Như được nêu trong sơ đồ 3, nhân chứa imidazol có công thức 3-7 có thể được tổng hợp bắt đầu bằng 4-bromo-pyrolo[2,3-b]pyridin được bảo vệ N hoặc 4-bromo-pyrolo[2,3-b]pyrimidin được bảo vệ N có công thức 3-1, trong đó P là nhóm bảo vệ amin thích hợp như {[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl} (SEM). Hợp chất có công thức 3-1 có thể được cho phản ứng với chất phản ứng Grignard như isopropyl magie clorua để tạo ra anion thơm thông qua trao đổi ion. Việc kết hợp tiếp theo của hợp chất chứa cloaxetyl như 2-clo-N-metoxy-N-metylaxetamit có công thức 3-2 với anion thường tạo ra dẫn xuất cloaxetyl có công thức 3-3. Dẫn xuất có công thức 3-3 có thể được cho phản ứng với muối của axit hữu cơ như muối xesi R^5CO_2Cs để thu được hợp chất có công thức 3-4. Khi có mặt nguồn amoniac thích hợp như amoni axetat, hợp chất có công thức 3-4 có thể cho phản ứng với amoniac trong điều kiện thích hợp như ở nhiệt độ cao để tạo ra vòng imidazol của hợp chất có công thức 3-5. Nitơ tự do của amin của dẫn xuất imidazol 3-5 có thể được cải biến tiếp như cho phản ứng với hợp chất $X-(Y)_n-Z$, trong đó X là nhóm rời chuyển như clo, brom hoặc iot để thu được hợp chất có công thức 3-6. Nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức 3-6 có thể được tách loại bằng phương pháp thích hợp theo bản chất của nhóm bảo vệ để thu được hợp chất có công

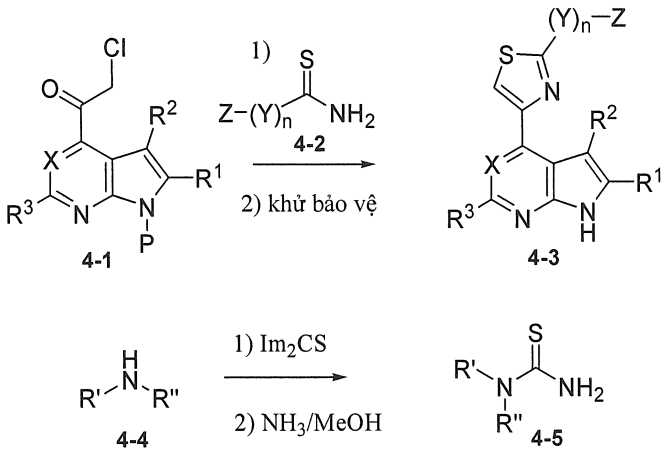
thức 3-7. Cần lưu ý rằng nếu có nhóm chức trong nhóm R, R^5, và $-(Y)_n-Z$, việc cải biến tiếp theo có thể được thực hiện. Ví dụ, nhóm CN có thể được thủy phân để thu được nhóm amit; axit carboxylic có thể được chuyển hóa thành este, có thể lần lượt được khử tiếp thành rượu, có thể lần lượt được cải biến tiếp. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu được các cải biến tiếp thích hợp khác.

Sơ đồ 3



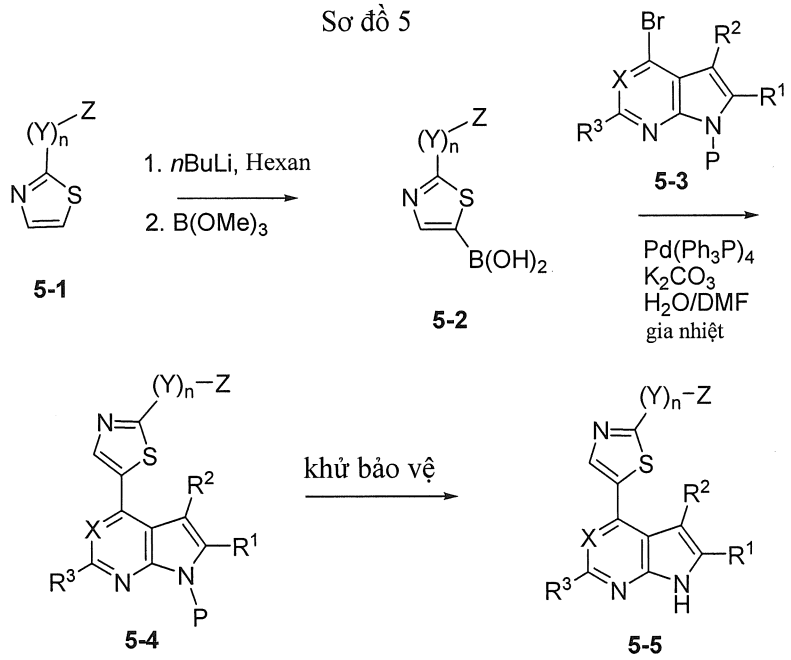
Như được nêu trong sơ đồ 4, nhân chứa thiazol có công thức 4-3 có thể được tổng hợp bắt đầu bằng dẫn xuất cloaxetyl được bảo vệ N có công thức 4-1, trong đó P là nhóm bảo vệ amin thích hợp như SEM. Hợp chất có công thức 4-1 có thể được cho phản ứng với thioamit có công thức 4-2 để tạo ra vòng thiazol, tiếp theo khử bảo vệ nitơ amin của vòng pyrol bằng cách tách loại nhóm P để thu được hợp chất có công thức 4-3. Các thioure khác có công thức 4-5 (tương đương với hợp chất có công thức 4-2, trong đó $-(Y)_n-Z$ là NR'R''; và R' và R'' là H, alkyl, aryl hoặc tương tự; hoặc R' và R'' cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra heteroxycloalkyl) hữu ích để điều chế hợp chất thiazol có công thức 4-3 có thể được thực hiện từ amin bậc hai có công thức 4-4. Amin bậc hai có công thức 4-4 có thể được cho phản ứng với 1,1'-thiocacbonyldiimidazol; và chất trung gian thu được có thể được cho phản ứng tiếp với amoniac để thu được thioure có công thức 4-5.

Sơ đồ 4



Như được nêu trong sơ đồ 5, nhân chứa thiazol có công thức 5-5 có thể được tổng hợp bắt đầu bằng hợp chất thiazol có công thức 5-1. Hợp chất có công thức 5-1 có thể được cho phản ứng với alkyl kim loại như n-butyl lithi thông qua trao đổi ion để tạo ra anion thơm tại chỗ. Việc cộng hợp tiếp theo este trimetyl của axit boric, sau đó thủy phân thường tạo ra axit boric có công thức 5-2. Axit boric có công thức 5-2 có thể được đưa vào phản ứng kết hợp Suzuki với 4-bromo-pyrolo[2,3-b]pyridin được bảo vệ N hoặc 4-bromo-pyrolo[2,3-b]pyrimidin được bảo vệ N có công thức 5-3 trong đó P là nhóm bảo vệ amin thích hợp như SEM. Nhóm bảo vệ P của sản phẩm kết hợp có công thức 5-4 có thể được tách loại bằng phương pháp thích hợp theo bản chất của nhóm bảo vệ để thu được hợp chất theo sáng chế có công thức 5-5.

Sơ đồ 5

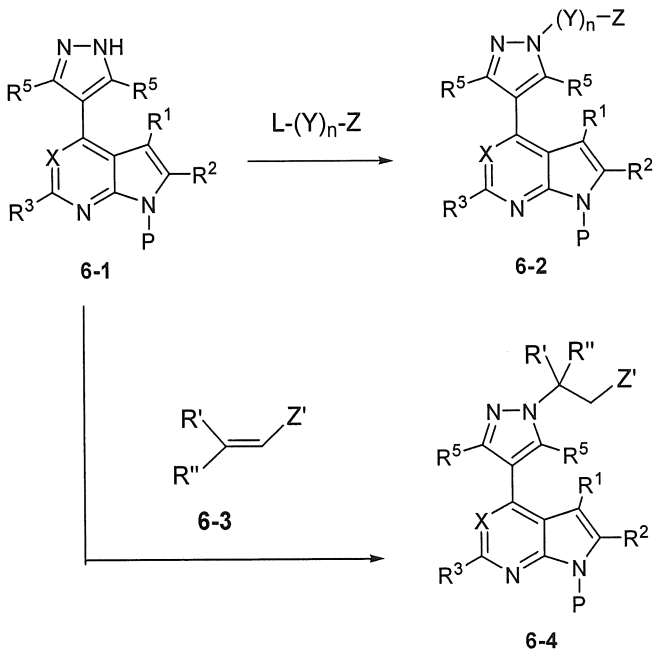


Như được nêu trong sơ đồ 6, hợp chất chứa pyrazol có công thức 6-1 có thể được cải biến tiếp bằng cách thế trên nhóm NH của pyrazol với chất phản ứng thích hợp. Ví dụ, hợp chất có công thức 6-1, trong đó P là nhóm bảo vệ amin thích hợp như SEM có thể được cho phản ứng với L-$(Y)_n$-Z, trong đó L là nhóm rời chuyển như halo, triflat hoặc tương tự để thu được hợp chất có công thức 6-2 trong điều kiện bazơ. Nếu có một số nhóm chức có trong nhóm Y và/hoặc Z, việc cải biến tiếp theo có thể được thực hiện. Ví dụ, nhóm CN có thể được thủy phân để thu được nhóm amit; axit carboxylic có thể được chuyển hóa thành este, có thể được khử tiếp thành rượu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ chấp nhận các cải biến khác nếu cần.

Ngoài ra, hợp chất có công thức 6-1 có thể được cho phản ứng với alken có công thức 6-3 (trong đó, R' và R" có thể là H, alkyl, xycloalkyl và tương tự; và Z' có thể là nhóm hút điện tử như este hoặc CN) để thu được hợp chất có công thức 6-4. Ngoài ra, việc thế có thể được thực hiện trên alken có công thức 6-3 ở vị trí alpha (vị trí alpha so với Z') để tạo ra dẫn xuất được thế của sản phẩm, có công thức 6-4 (ví dụ, xem, ví dụ 68).

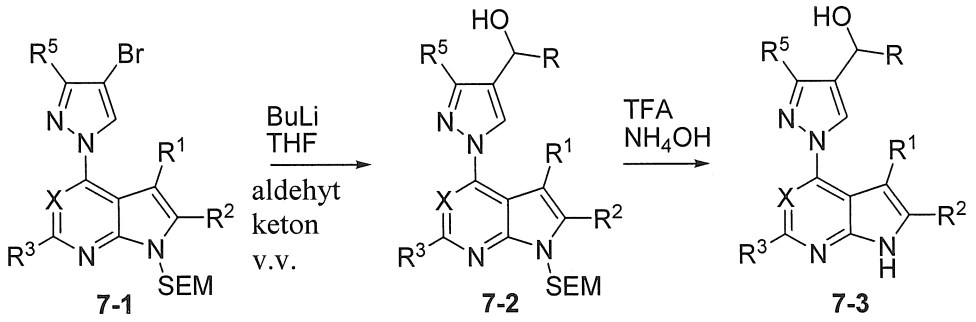
Hợp chất có công thức 6-2 và 6-4 có thể được khử bảo vệ bằng phương pháp thích hợp theo bản chất của nhóm bảo vệ được sử dụng để thu được sản phẩm được khử bảo vệ tương ứng.

Sơ đồ 6



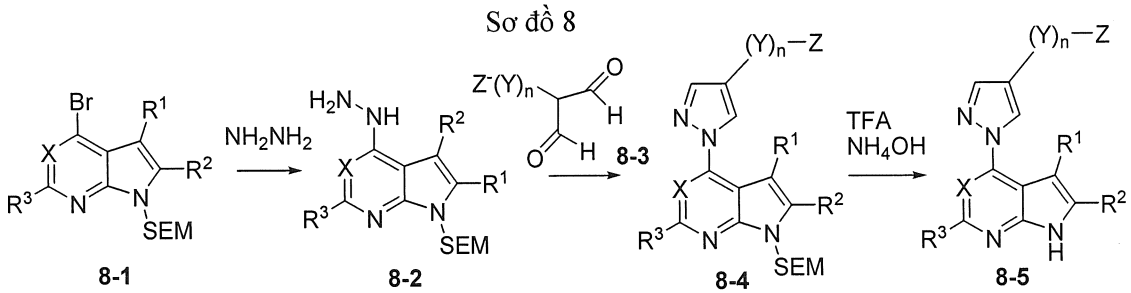
Như được nêu trong sơ đồ 7, hợp chất chứa brom pyrazol có công thức 7-1 có thể được cải biến thêm nhờ phản ứng thế nguyên tử hydro bằng kim loại bằng chất phản ứng như butyl lithi và phản ứng với chất ái điện tử như aldehyt để thu được hợp chất chứa nhóm rượu có công thức 7-2 mà có thể được khử bảo vệ để thu được hợp chất theo sáng chế có công thức 7-3. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thực hiện các cải biến khác nếu cần.

Sơ đồ 7



Như được nêu trong sơ đồ 8, hợp chất chứa pyrazol có công thức 8-4 và 8-5 có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất bromo được bảo vệ N có công thức 8-1 với hydrazin trong dung môi thích hợp như *N,N*-dimetylformamit (DMF) để thu được chất trung gian hydrazin có công thức 8-2. Chất trung gian hydrazin có công thức 8-2 được cho phản ứng với 1,3 bis-aldehyt được thế thích hợp như hợp chất có công thức 8-3 để thu được hợp chất chứa pyrazol có công thức 8-4. Nếu có một số nhóm chức trong nhóm Y và/hoặc Z, việc cải biến tiếp theo có thể được thực hiện. Ví dụ, nhóm CN có thể được thủy phân để thu được nhóm amit; axit carboxylic có thể được chuyển hóa thành este, có thể lần lượt được khử tiếp thành rượu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ chấp nhận các cải biến có thể.

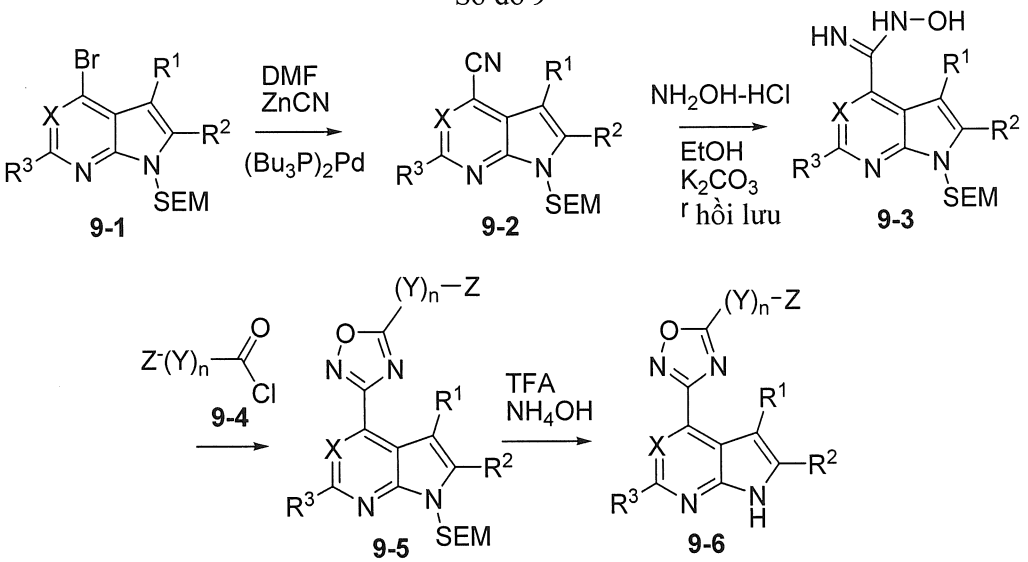
Sơ đồ 8



Như được nêu trong sơ đồ 9, hợp chất 1,2,4-oxadiazol có công thức 9-6 có thể được điều chế từ hợp chất bromo được bảo vệ N có công thức 9-1 bằng cách xử lý với

kẽm xyanua trong DMF khi có mặt chất xúc tác như bis(tributyl) paladi để thu được hợp chất xyano được bảo vệ N có công thức 9-2. Hợp chất N-hydroxy carboximidamit có công thức 9-3 có thể được điều chế bằng cách gia nhiệt hợp chất xyano được bảo vệ N có công thức 9-2 với hydroxylamin hydroclorua trong dung môi thích hợp như etanol và bazơ như kali cacbonat ở nhiệt độ thấp hơn điểm sôi của dung môi. Hợp chất 1,2,4-oxadiazol được bảo vệ N có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất N-hydroxy carboximidamit có công thức 9-3 bằng hợp chất axit clorua được thế thích hợp có công thức 9-4 trong dung môi như pyridin ở nhiệt độ đủ để hoàn thành việc đóng vòng. Nếu có một số nhóm chức trong nhóm Y và/hoặc Z, việc cải biến tiếp theo có thể được thực hiện. Ví dụ, nhóm CN có thể được thủy phân để thu được nhóm amit; axit carboxylic có thể được chuyển hóa thành este, có thể lần lượt được khử tiếp thành rượu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ chấp nhận các cải biến khác nếu cần.

Sơ đồ 9

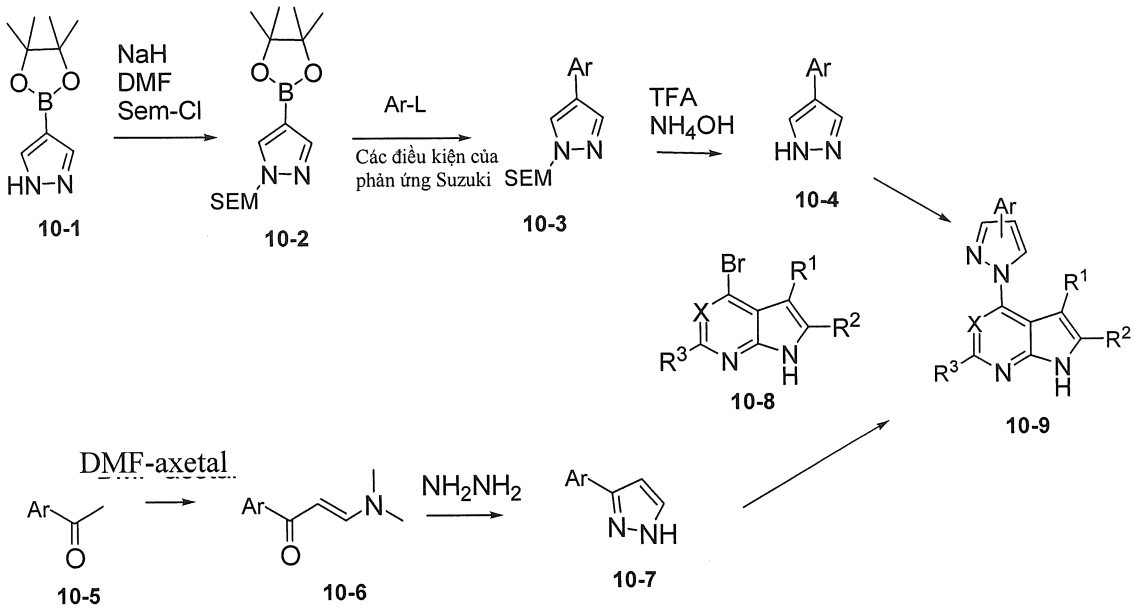


Như được nêu trong sơ đồ 10, hợp chất 3- và 4-arylpyrazolo có công thức 10-9 có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất 3-arylpyrazolo có công thức 10-4 hoặc hợp chất 4-aryl pyrazolo có công thức 10-7 với hợp chất bromo được thế thích hợp có công thức 10-8 như đã được mô tả. Hợp chất 3-aryl pyrazolo có công thức 10-4 có thể được điều chế bằng cách cho nhóm aryl được thế thích hợp chứa halogen như brom hoặc triflat phản ứng với axit boronic được bảo vệ N hoặc este pyrazol của axit boronic có công thức 10-2 trong điều kiện giống phản ứng Suzuki đã được biết trong tài liệu chuyên ngành. Nhóm bảo vệ N của hợp chất có công thức 10-3 có thể được

tách loại trong các điều kiện đã được mô tả và đã được biết trong tài liệu chuyên ngành đối với các nhóm rời chuyển như SEM.

Hợp chất 4-arylpyrazolo có công thức 10-7 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất axetophenon được thế thích hợp có công thức 10-5 phản ứng với DMF axetal trong DMF ở nhiệt độ gia tăng để thu được hợp chất dimetylamino có công thức 10-6. Hợp chất 4-arylpyrazolo có công thức 10-7 có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất dimetylamino có công thức 10-6 với hydrazin trong dung môi như etanol.

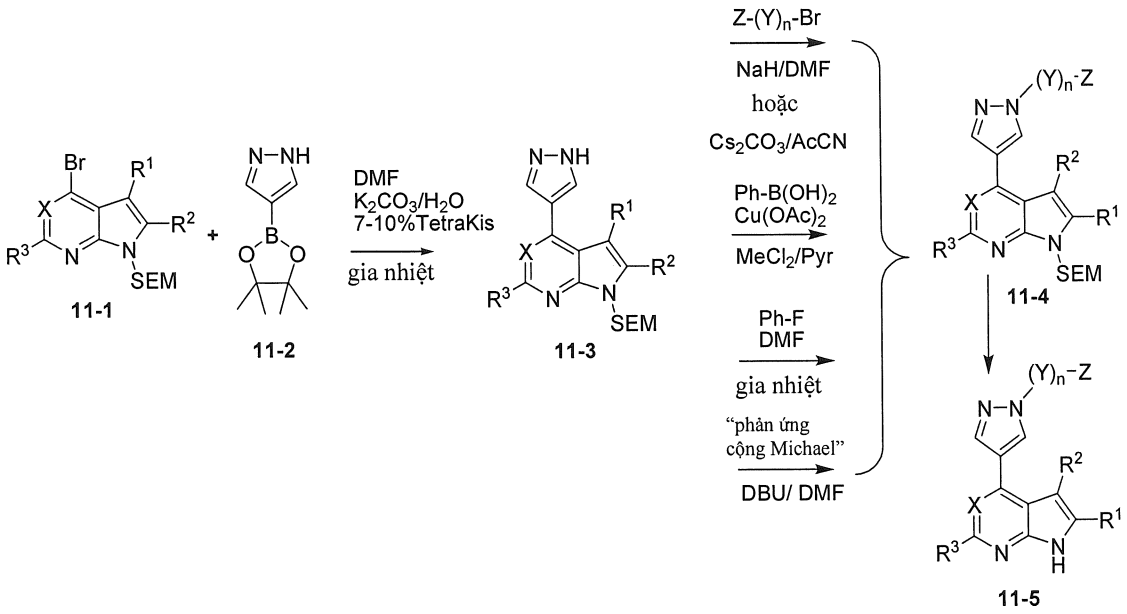
Sơ đồ 10



Như được nêu trong sơ đồ 11, hợp chất pyrazol được thế có công thức 11-5 có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp, như bằng cách tách loại nhóm bảo vệ ví dụ, SEM khỏi hợp chất có công thức 11-4 trong điều kiện đã được mô tả. Ví dụ, hợp chất pyrazol được thế được bảo vệ N có công thức 11-4 có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất trung gian pyrazol được bảo vệ N có công thức 11-3 với alkyl halogenua, benzyl halogenua, alkyl sulfonat được thế thích hợp, ví dụ, mesylat hoặc tosylat, hoặc nhóm rời chuyển thích hợp khác L, trong dung môi thích hợp như MeCN, DMF hoặc tetrahydrofuran (THF), khi có mặt bazơ như natri hydrua hoặc xesi cacbonat. N-aryl pyrazol có công thức 11-4 (trong đó Y là thơm) có thể được điều chế bằng cách cho chất trung gian pyrazol có công thức 11-3 phản ứng với axit aryl boronic được thế thích hợp trong dung môi như diclometan (DCM) chứa đồng axetat và pyridin. Theo cách khác, N-aryl pyrazol có công thức 11-4 (trong đó Y là thơm) có thể được điều chế bằng cách cho chất trung gian pyrazol có công thức 11-3 phản ứng

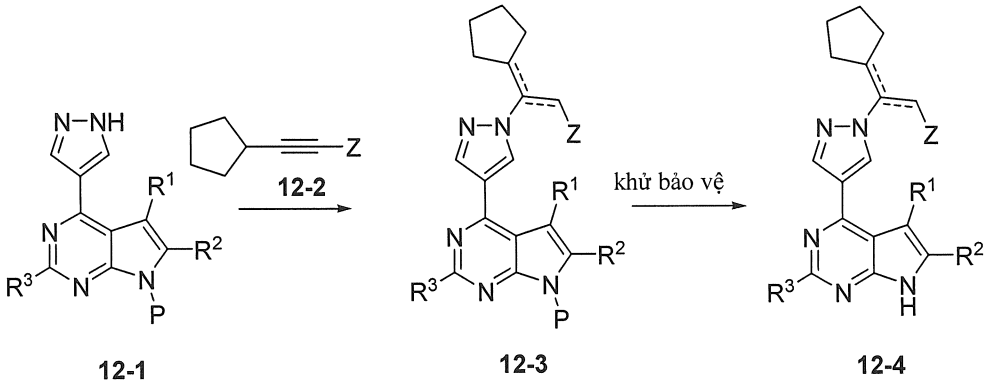
với aryl-florua được thế thích hợp trong dung môi như DMF ở nhiệt độ gia tăng. Hoặc, hợp chất pyrazol được thế có công thức 11-4 (trong đó, Z là nhóm như nitril hoặc este và Y ít nhất có hai cacbon) có thể được điều chế bằng phản ứng của chất trung gian pyrazol có công thức 11-3 với acrylat, acrylonitril được thế thích hợp hoặc chất nhận khác như Michael trong dung môi như DMF khi có mặt bazơ như 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) hoặc trietylamin (TEA) và ở nhiệt độ thấp hơn điểm sôi của dung môi. Nếu có một số nhóm chức trong nhóm Y và/hoặc Z, thì việc cải biến tiếp theo có thể được thực hiện. Ví dụ, nhóm CN có thể được thủy phân để thu được nhóm amit; axit carboxylic có thể được chuyển hóa thành este, có thể lần lượt được khử tiếp thành rượu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ chấp nhận các cải biến khác nếu cần.

Sơ đồ 11



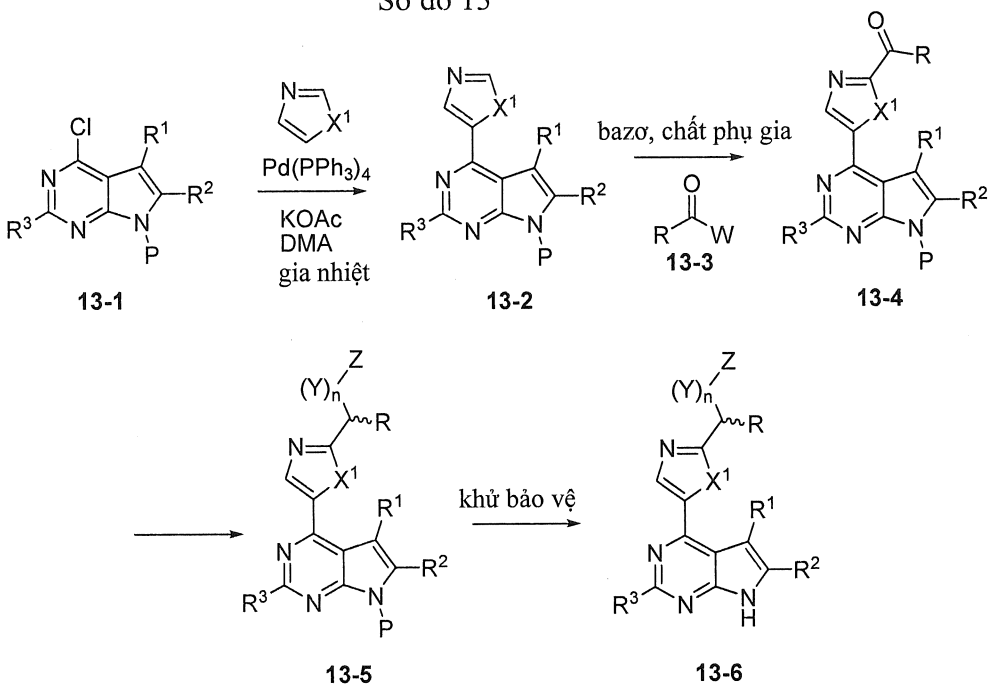
Như được nêu trong sơ đồ 12, pyrazol có công thức 12-1, trong đó P là nhóm bảo vệ amin thích hợp như SEM có thể được cho phản ứng với chất nhận liên hợp chứa alkyn như hợp chất có công thức 12-2, trong đó Z là nhóm hút điện tử (ví dụ, -CN) tùy ý khi có mặt bazơ (DBU hoặc K_2CO_3 và tương tự) trong dung môi như DMF hoặc MeCN trong các khoảng thời gian khác nhau để thu được sản phẩm cộng chứa olefin có công thức 12-3. Hợp chất có công thức 12-3 có thể được khử bảo vệ bằng phương pháp thích hợp theo bản chất của nhóm bảo vệ được sử dụng để thu được hợp chất theo sáng chế có công thức 12-4.

Sơ đồ 12



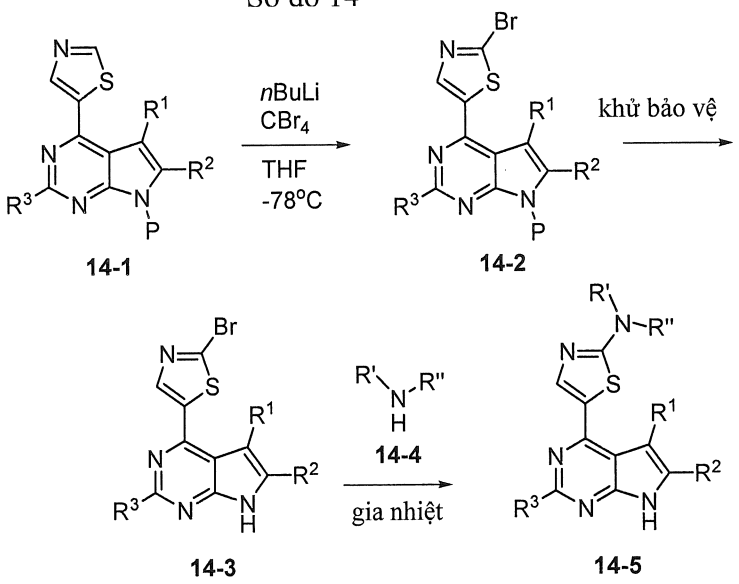
Như được nêu trong sơ đồ 13, hợp chất chứa oxazol hoặc thiazol có công thức 13-6 có thể được điều chế bắt đầu bằng 4-clo-pyrolo[2,3-b]pyrimidin được bảo vệ N có công thức 13-1, trong đó P là nhóm bảo vệ amin thích hợp như SEM. Sản phẩm chứa oxazol hoặc thiazol có công thức 13-2 có thể được điều chế bằng phản ứng kết hợp được xúc tác paladi giữa hợp chất có công thức 13-1 với oxazol hoặc thiazol. Hợp chất có công thức 13-2 có thể được cho phản ứng với alkyl kim loại như n-butyl lithi để tạo ra anion thơm tại chỗ mà có thể được bổ sung ở nhiệt độ thấp (tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C đến 0°C) dẫn xuất axit carboxylic có công thức 13-3 (trong đó, W = N(Me)(OMe) nếu X^1=S; và W = Cl nếu X^1=O), khi có mặt chất phụ trợ khác như kẽm clorua và đồng(I) iodua nếu X^1=O, trong dung môi thích hợp như THF để tạo ra nhiều keton có công thức 13-4. Keton có công thức 13-4 có thể được cho phản ứng với nhiều chất phản ứng như dietyl (xyanometyl)phosphonat hoặc trietylphosphonoaxetat khi có mặt bazơ như kali tert-butoxit, sau đó là phản ứng khử (bao gồm hydro hóa hoặc phản ứng khử liên hợp được xúc tác bằng đồng-hydrua), hoặc với chất phản ứng như tosylmetyl isoxyanua để thu được sản phẩm có công thức 13-5, trong đó Z là nhóm hút điện tử như este hoặc –CN. Nếu có các nhóm chức trong nhóm R hoặc được bao gồm trong nhóm Z, cải biến tiếp theo có thể được thực hiện, và cải biến tiếp theo thích hợp sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này chấp nhận. Hợp chất có công thức 13-5 có thể được khử bảo vệ bằng phương pháp thích hợp theo bản chất của nhóm bảo vệ được sử dụng để thu được sản phẩm được khử bảo vệ tương ứng có công thức 13-6.

Sơ đồ 13



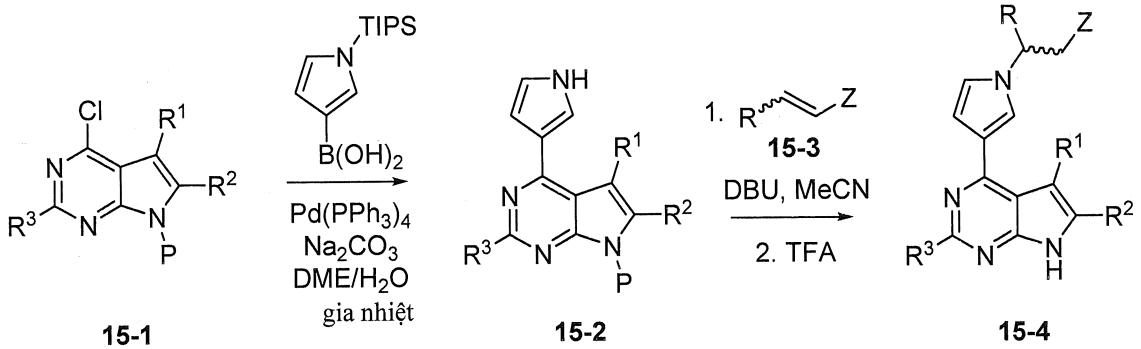
Như được nêu trong sơ đồ 14, nhân chứa aminothiazol có công thức 14-5 có thể được tổng hợp bắt đầu bằng nhân chứa thiazol có công thức 14-1, trong đó P là nhóm bảo vệ amin thích hợp như SEM. Hợp chất có công thức 14-1 có thể được xử lý bằng alkyl kim loại như n-butyl lithi để tạo ra anion thơm tại chỗ mà có thể được bổ sung vào nguồn halogen ái điện tử thích hợp như cacbon tetrabromua để thu được dẫn xuất halogen hóa có công thức 14-2. Nhóm bảo vệ P của hợp chất có công thức 14-2 có thể được tách loại bằng phương pháp thích hợp theo bản chất của nhóm bảo vệ để thu được sản phẩm có công thức 14-3. Hợp chất có công thức 14-3 có thể được cho phản ứng với amin có công thức 14-4 ở nhiệt độ gia tăng trong dung môi thích hợp như DMF để thu được hợp chất theo sáng chế, có công thức 14-5.

Sơ đồ 14



Như được nêu trong sơ đồ 15, nhân chứa pyrol có công thức 15-4 có thể được tổng hợp bắt đầu bằng 4-clo-pyrolo[2,3-b]pyrimidin được bảo vệ N có công thức 15-1, trong đó P là nhóm bảo vệ amin thích hợp như DEM (dietoxymetyl). Hợp chất có công thức 15-1 có thể được cho phản ứng với axit 1-(triisopropylsilyl)pyrol-3-boronic trong điều kiện của phản ứng kết hợp Suzuki để thu được nhân pyrol được khử bảo vệ đồng thời có công thức 15-2. Hợp chất chứa pyrol có công thức 15-2 có thể được cho phản ứng với alken có công thức 15-3 chứa nhóm hút điện tử Z (như –CN) khi có mặt bazơ thích hợp (như DBU) ở các nhiệt độ khác nhau (ví dụ, nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 40°C), sau đó là bước khử bảo vệ tại chỗ hoặc riêng biệt thích hợp cho nhóm bảo vệ đã chọn để thu được hợp chất theo sáng chế có công thức 15-4.

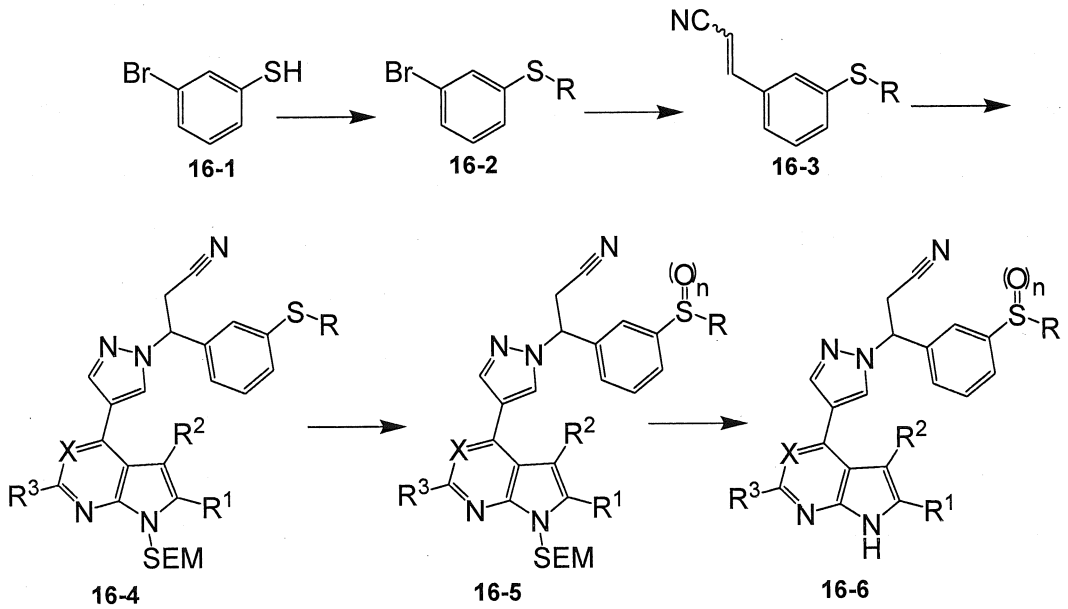
Sơ đồ 15



Như được nêu trong sơ đồ 16, hợp chất pyrazol được thế chứa nhóm chức sulfon hoặc sulfoxit như trong hợp chất có công thức 16-6 có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp, như bắt đầu bằng bromo thiophenyl ete được thế thích hợp có công thức 16-2. Thioete có công thức 16-2 có thể được điều chế dễ dàng bằng cách

alkyl hóa thiophenol có công thức 16-1 với alkyl halogenua, mesylat hoặc tương tự bằng cách sử dụng bazơ như DBU, kali cacbonat hoặc natri hydrua. Xinnamyl nitril có công thức 16-3 có thể được điều chế bằng hóa học Heck và nhóm tương tự, bằng cách sử dụng paladi axetat và triphenylphosphin trong DMF ở nhiệt độ thích hợp với acrylonitril. Chất trung gian được bảo vệ SEM có công thức 16-4 có thể được điều chế bằng phương pháp đã được mô tả để thực hiện phản ứng Michael như cộng hợp nhân pyrazol vào nitril không no α-β được thế thích hợp như hợp chất có công thức 16-3. Sulfoxit có công thức 16-5, nếu n=1, và sulfon có công thức 16-5, nếu n=2, có thể được điều chế bằng phương pháp đã được biết trong tài liệu chuyên ngành để oxy hóa thio ete có công thức 16-4 như axit m-cloperbenzoic (MCPBA) trong DCM. Hợp chất cuối cùng có công thức 16-6, trong đó n= 0, 1 hoặc 2, có thể được điều chế bằng phương pháp đã được mô tả để tách loại nhóm bảo vệ SEM. Theo cách khác, việc oxy hóa lưu huỳnh có thể được thực hiện trên hợp chất có công thức 16-2 hoặc có công thức 16-3 tùy thuộc vào sự tương thích của việc thế trong sơ đồ tổng hợp.

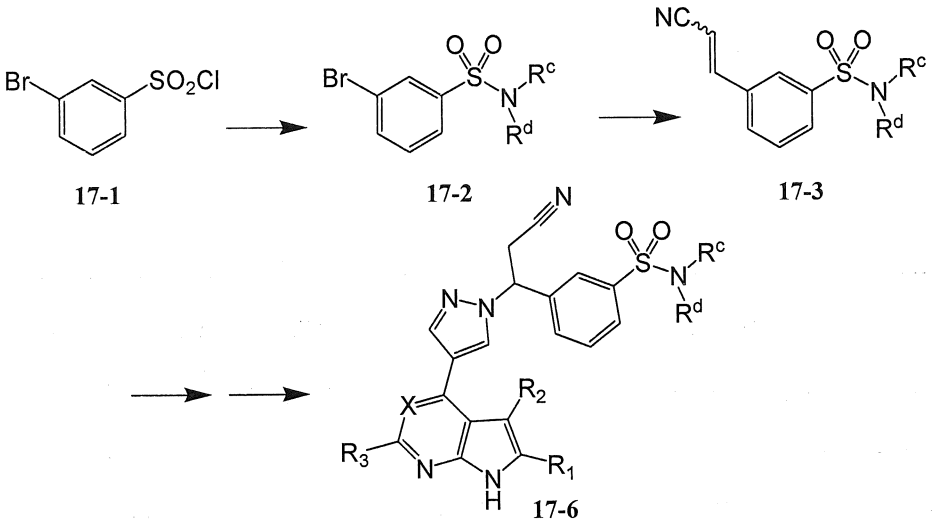
Sơ đồ 16



Tương tự, như cũng được nêu trong sơ đồ 17, hợp chất pyrazol được thế chứa nhóm chức sulfonamit, như hợp chất có công thức 17-6 có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp. Ví dụ, một phương pháp có thể bắt đầu với bromo phenyl sulfonamit được thế thích hợp có công thức 17-2, trong đó R^c và R^d là nhóm thế thích hợp. Hợp chất có công thức 17-2 có thể dễ dàng được điều chế bằng phản ứng của brom phenyl sulfonyl clorua có công thức 17-1 và amin được thế thích hợp như anilin,

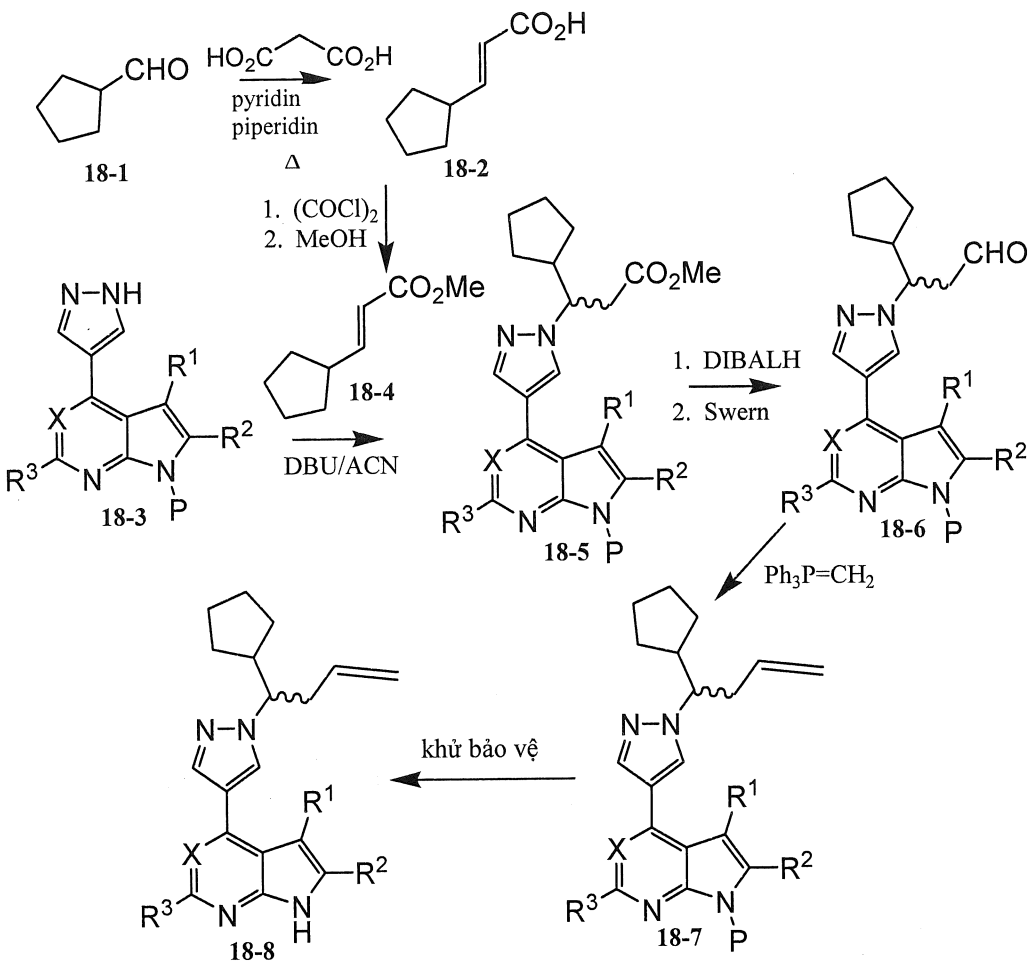
hoặc amin bậc một hoặc bậc hai trong dung môi thích hợp như DCM, THF hoặc pyridin. Xinnamyl nitril có công thức 17-3 có thể được điều chế bằng hóa học Heck hoặc tương tự, bằng cách sử dụng paladi axetat và triphenylphosphin trong DMF ở nhiệt độ thích hợp với acrylonitril. Hợp chất cuối cùng có công thức 17-6, trong đó R^c và R^d thuộc nhóm chức sulfonamit có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong sơ đồ 16 bắt đầu bằng xinnamyl nitril có công thức 17-3.

Sơ đồ 17



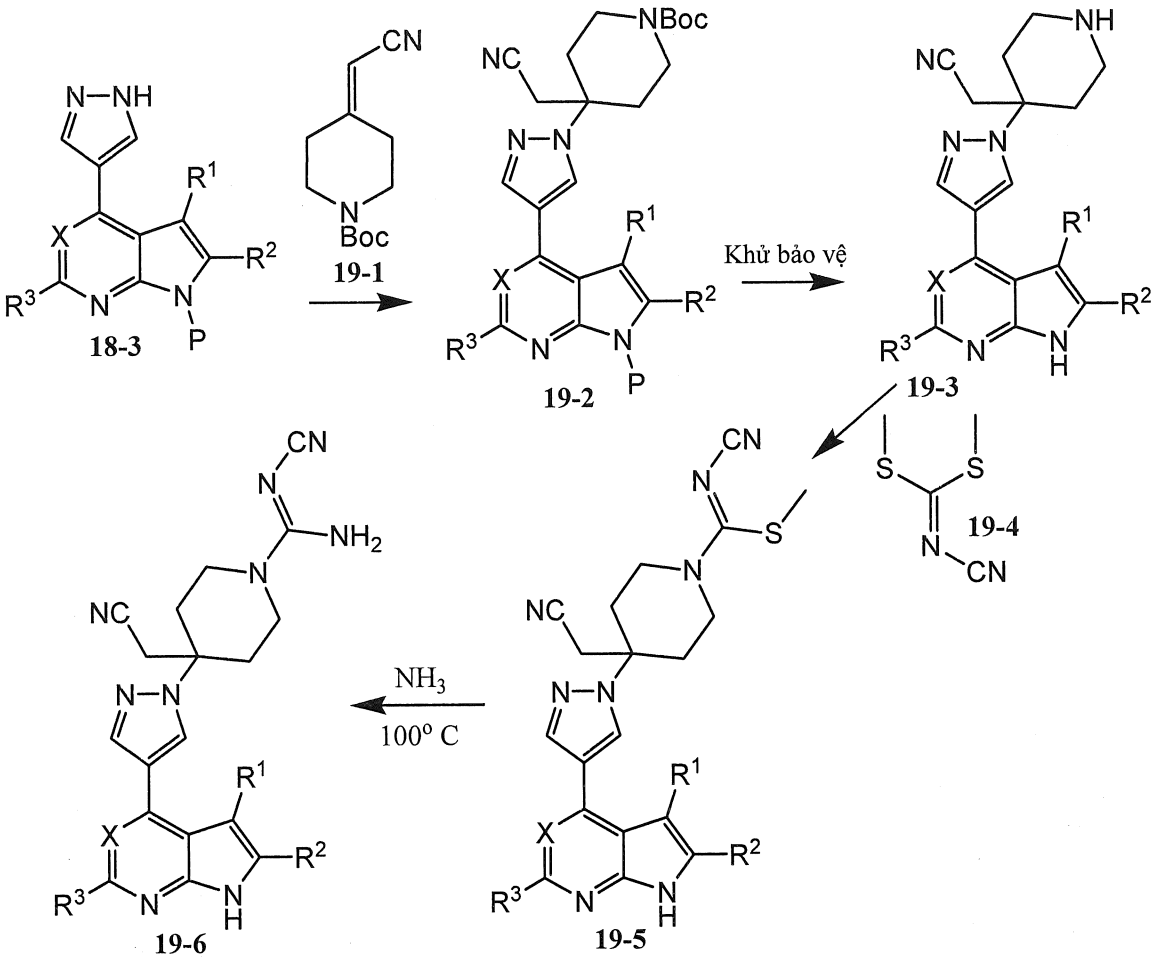
Tương tự, như cũng được nêu trong sơ đồ 18, hợp chất pyrazol được thế chứa nhóm chức alpha-allyl xyclopentylmetylen, như hợp chất có công thức 18-8, có thể được điều chế bằng, ví dụ, cho pyrazol có công thức 18-3, trong đó P là nhóm bảo vệ amin thích hợp như SEM và X là N hoặc C, phản ứng với este xyclopentylacrylat có công thức 18-4 để tạo ra este có công thức 18-5. Sau đó, este có công thức 18-5 có thể được khử thành aldehyt tương ứng có công thức 18-6, ví dụ, bằng quy trình hai-bước bao gồm khử thành rượu và oxy hóa chọn lọc rượu trung gian thành aldehyt, ví dụ, bằng cách oxy hóa Swern. Sau đó, aldehyt có công thức 18-6, có thể được chuyển hóa thành olefin tương ứng có công thức 18-7, ví dụ bằng phản ứng với chất phản ứng Wittig. Sau đó, olefin có công thức 18-7, có thể được khử bảo vệ, như đã được mô tả trước đó để thu được hợp chất có công thức 18-7. Chất trung gian có công thức 18-4, có thể được điều chế, ví dụ như được nêu trong sơ đồ 18, bắt đầu với xyclopentylaldehyt.

Sơ đồ 18



Tương tự, như được nêu trong sơ đồ 19, dẫn xuất xyanoguanidin có công thức 19-6 có thể được điều chế bắt đầu từ hợp chất pyrazol được thế như pyrazol có công thức 18-3, trong đó P là nhóm bảo vệ thích hợp như SEM và X là N hoặc C. Hợp chất có công thức 18-3 có thể, ví dụ, được cho phản ứng với olefin có công thức 19-1, được điều chế bằng phản ứng Horner-Wadsworth Emmons của piperidon được bảo vệ Boc tương ứng, khi có mặt chất xúc tác bazơ thích hợp, trong dung môi thích hợp, để tạo ra hợp chất có công thức 19-2. Chất trung gian có công thức 19-2 được khử bảo vệ bằng cách sử dụng phản ứng khử bảo vệ thích hợp, để thu được hợp chất amin có công thức 19-3, sau đó, phản ứng chọn lọc với chất phản ứng xyanoimidocacbonat như hợp chất có công thức 19-4, trong dung môi phân cực ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ, khoảng 20°C để thu được xyanoimidocarbamat như hợp chất có công thức 19-5, mà sau đó có thể, được cho phản ứng với amin bất kỳ trong số nhiều amin ở nhiệt độ gia tăng để thu được sản phẩm có công thức 19-6.

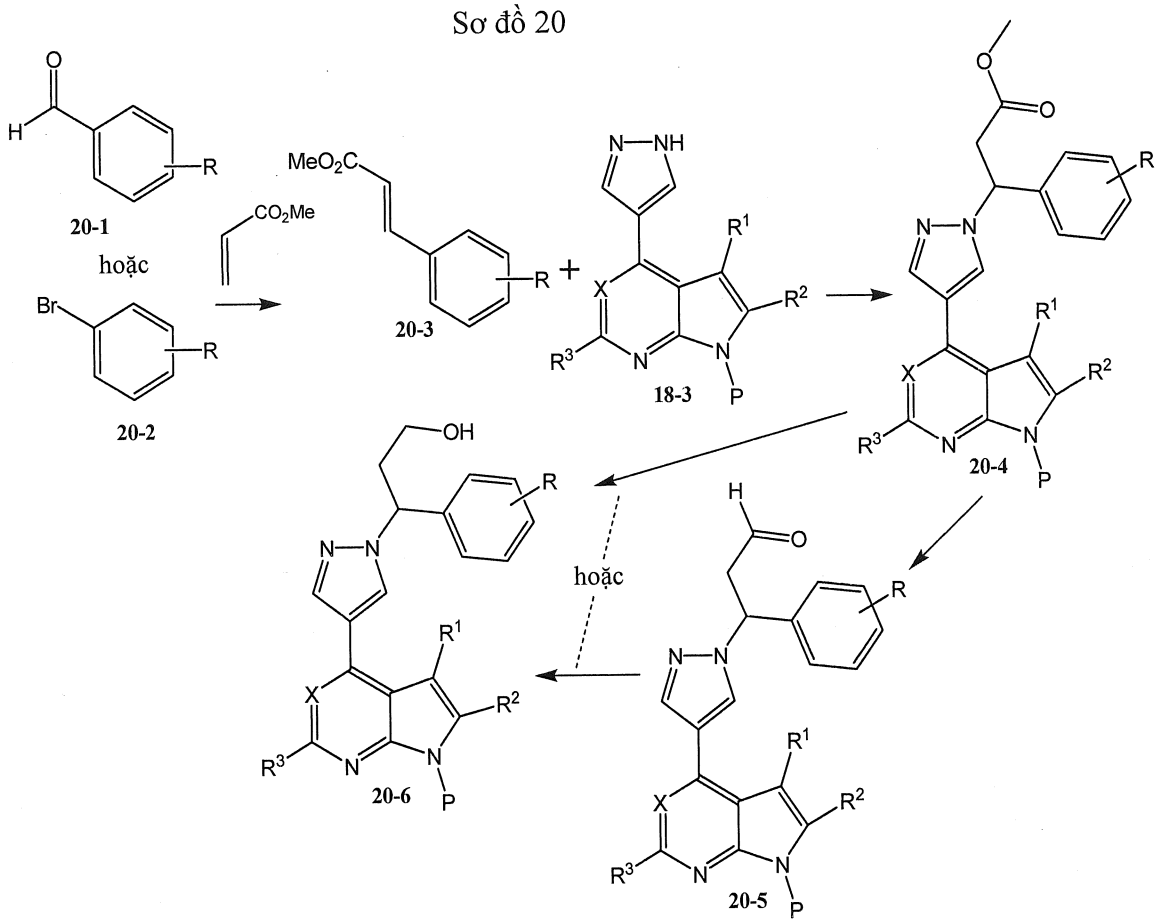
Sơ đồ 19



Hợp chất trung gian có công thức 20-5 và 20-6 có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ, phương pháp như được nêu trong sơ đồ 20. Hợp chất trung gian có công thức 20-3 có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất aldehyt có công thức 20-1 với chất phản ứng Wittig hoặc chất phản ứng Horner Emmons được thế thích hợp để thu được este không được thế α-β có công thức 20-3. Theo cách khác, hợp chất có công thức 20-3 có thể được điều chế bằng phản ứng giống Heck với aryl bromua được thế thích hợp có công thức 20-2 và este acrylic khi có mặt chất phản ứng paladi ở nhiệt độ gia tăng. Hợp chất có công thức 20-4 có thể được điều chế bằng phương pháp đã được mô tả cho phản ứng cộng hợp giống Michael của pyrol được thế thích hợp có công thức 18-3 trên hợp chất este không no α-β có công thức 20-3. Hợp chất aldehyt có công thức 20-5 có thể được điều chế bằng phản ứng khử hợp chất este có công thức 20-4 bằng chất phản ứng như diisobutyl nhôm hydrua ở nhiệt độ thấp như -78°C trong dung môi thích hợp. Hợp chất aldehyt có công thức 20-5 có thể được khử tiếp thành hợp chất rượu tương ứng có công thức 20-6 với chất phản ứng như natri bohydrua trong metanol. Theo cách khác, hợp chất

rượu có công thức 20-6 có thể được điều chế trực tiếp bằng phản ứng khử este có công thức 20-4 bằng chất phản ứng như lithi nhôm hydrua trong dung môi thích hợp và ở nhiệt độ thích hợp.

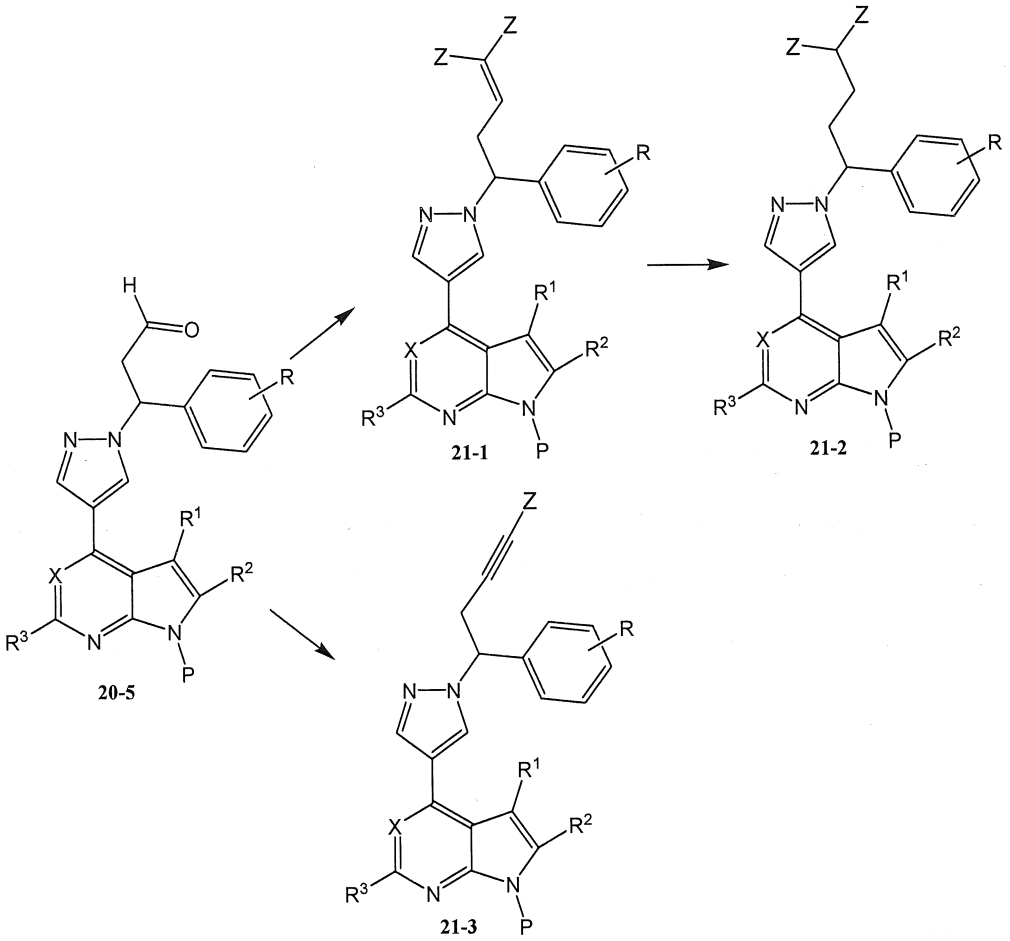
Sơ đồ 20



Hợp chất có công thức 21-2 và 21-3 có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp nêu trong tài liệu chuyên ngành, như, ví dụ, phương pháp được nêu trong sơ đồ 21. Hợp chất olefin có công thức 21-1 có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất aldehyt có công thức 20-5 với chất phản ứng Wittig hoặc chất phản ứng Horner Emmons được thế thích hợp bằng cách sử dụng bazơ như natri hydrua hoặc kali t-butoxit trong dung môi thích hợp và được thực hiện ở nhiệt độ. Hợp chất olefin có công thức 21-1 có thể được khử thành hợp chất no có công thức 21-2, ví dụ, bằng cách sử dụng điều kiện hydro hóa đã được biết trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ, hydro hóa khi có mặt paladi trên cacbon trong dung môi như metanol. Hợp chất axetylenic có công thức 21-3 có thể được điều chế bằng phương pháp đã được mô tả, hoặc bằng phản ứng của aldehyt có công thức 20-5 với chất phản ứng Bestmann-Ohira (E. Quesada *et al, Tetrahedron*, 62 (2006) 6673-6680) như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành. Theo cách khác, hợp chất rượu có công thức 20-6 trong sơ đồ 20 có thể

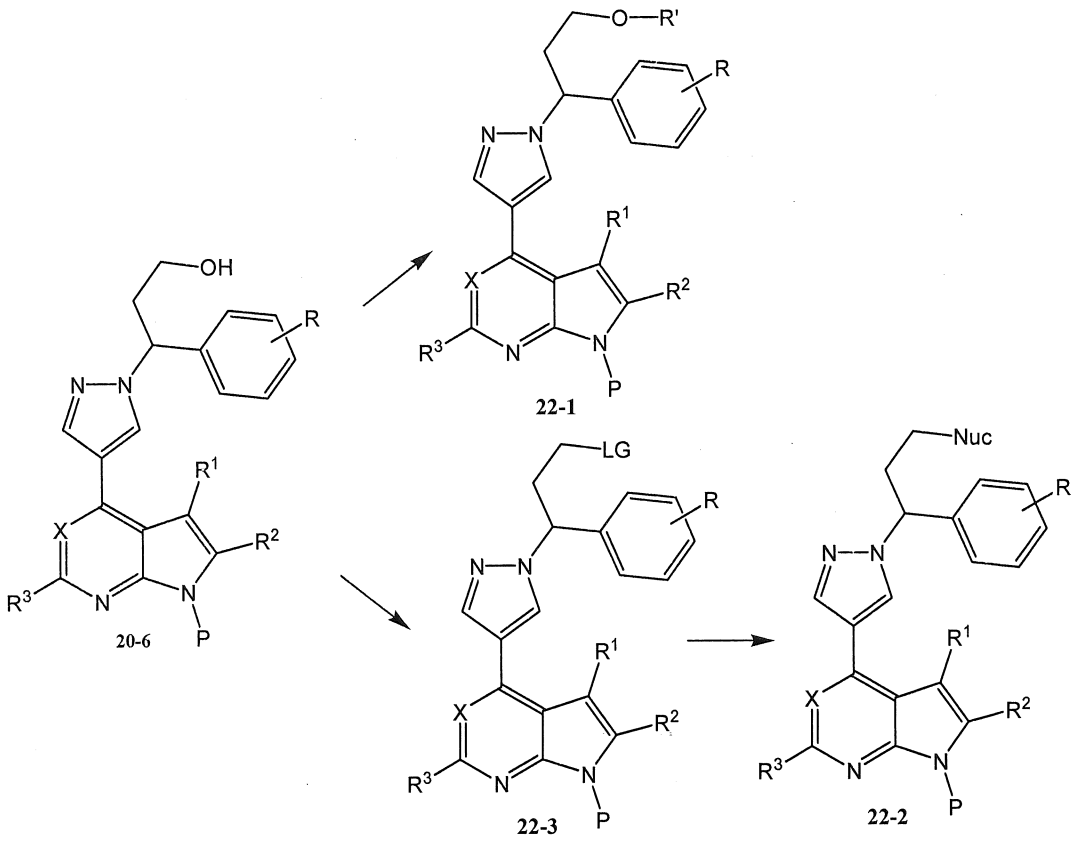
được oxy hóa thành aldehyt có công thức 20-5 bằng phương pháp đã được biết trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ, điều kiện oxy hóa Swern, sau đó bằng phản ứng với chất phản ứng Bestmann-Ohira, trong đó chuỗi phản ứng này có thể được thực hiện ở dạng chuỗi phản ứng hai-bước trong một bình, hoặc trong hai bước phản ứng riêng biệt.

Sơ đồ 21



Hợp chất có công thức 22-1 và 22-3 có thể được điều chế bằng cách sử dụng nhiều phương pháp trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ, bằng phương pháp được nêu trong sơ đồ 22. Hợp chất được thế oxy có công thức 22-1 có thể được điều chế, ví dụ, bằng phản ứng của rượu được thế thích hợp có công thức 20-6 (trong sơ đồ 20), trong đó X là N hoặc C, và P là nhóm bảo vệ, với bazơ như natri hydrua và chất thích hợp như alkyl iodua, cacbonat, hoặc isoxyanat, được thực hiện trong dung môi thích hợp và ở nhiệt độ thích hợp. Theo cách khác, nhóm rượu trên hợp chất có công thức 20-6 có thể được chuyển hóa thành nhóm rời chuyển LG, như trong hợp chất có công thức 22-2, nếu nhóm rời chuyển có thể là, ví dụ, bromua hoặc mesylat. Hợp chất có công thức 22-2 đóng vai trò làm cơ chất cho phản ứng tiếp theo với chất ái nhân, như, ví dụ, natri etoxit (Nuc = etoxy).

Sơ đồ 22



Cần lưu ý rằng trong tất cả các sơ đồ được mô tả ở đây, nếu có nhóm chức trên nhóm thế như Y, Z, R, R^1, R^2, R^5, v.v., việc cải biến tiếp theo có thể được thực hiện nếu thích hợp và cần. Ví dụ, nhóm CN có thể được thủy phân để thu được nhóm amit; axit carboxylic có thể được chuyển hóa thành este, có thể lần lượt được khử thành rượu, có thể được cải biến tiếp. Trong ví dụ khác, nhóm OH có thể được chuyển hóa thành nhóm rời chuyển tốt hơn như mesylat, mà thích hợp để thế ái nhân, như bằng CN. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ chấp nhận các cải biến khác này.

Phương pháp

Hợp chất theo sáng chế có thể điều biến hoạt tính của một hoặc nhiều Janus kinaza (JAK). Thuật ngữ "điều biến" được dùng để chỉ khả năng làm tăng hoặc làm giảm hoạt tính của một hoặc nhiều thành viên họ kinaza JAK. Theo đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong phương pháp điều biến JAK bằng cách cho JAK tiếp xúc với một hoặc nhiều hợp chất hoặc dược phẩm bất kỳ được mô tả ở đây. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể tác dụng như chất ức chế một hoặc nhiều JAK. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể tác dụng để kích thích hoạt tính của một hoặc nhiều JAK. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế

có thể được sử dụng để điều biến hoạt tính JAK ở một cá thể có nhu cầu điều biến thụ thể bằng cách sử dụng một lượng cho tác dụng điều biến của hợp chất có công thức Ia, Ib, hoặc Ic.

JAK mà hợp chất theo sáng chế gắn kết và/hoặc điều biến bao gồm thành viên bất kỳ của họ JAK. Theo một số phương án, JAK là JAK1, JAK2, JAK3 hoặc TYK2. Theo một số phương án, JAK là JAK1 hoặc JAK2. Theo một số phương án, JAK là JAK2. Theo một số phương án, JAK là JAK3.

Hợp chất theo sáng chế có thể có tính chọn lọc. Thuật ngữ "chọn lọc" có nghĩa là hợp chất gắn kết hoặc ức chế JAK với ái lực hoặc hoạt lực lớn hơn tương ứng, so với ít nhất một JAK khác. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là chất ức chế chọn lọc JAK1 hoặc JAK2 so với JAK3 và/hoặc TYK2. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là chất ức chế chọn lọc JAK2 (ví dụ, so với JAK1, JAK3 và TYK2). Không bị ràng buộc bởi lý thuyết bất kỳ, vì chất ức chế JAK3 có thể dẫn đến tác dụng ức chế miễn dịch, nên hợp chất sẽ chọn lọc đối với JAK2 cao hơn so với JAK3 và hữu ích để điều trị bệnh ung thư (như đa u tủy, ví dụ) có thể có lợi ích bổ sung là có tác dụng phụ ức chế miễn dịch ít hơn. Tính chọn lọc có thể ít nhất gấp 5 lần, gấp 10 lần, ít nhất gấp 20 lần, ít nhất gấp 50 lần, ít nhất gấp 100 lần, ít nhất gấp 200 lần, ít nhất gấp 500 lần hoặc ít nhất gấp 1000 lần. Tính chọn lọc có thể được đánh giá bằng phương pháp thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo một số phương án, tính chọn lọc có thể được thử nghiệm ở Km của mỗi enzym. Theo một số phương án, tính chọn lọc của hợp chất theo sáng chế đối với JAK2 so với JAK3 có thể được xác định bằng nồng độ ATP tế bào.

Khía cạnh khác theo sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm của nó, trong đó hợp chất hoặc dược phẩm này được dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến JAK ở cá thể (ví dụ, bệnh nhân). Bệnh liên quan đến JAK có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh bất kỳ liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính JAK, bao gồm sự biểu hiện quá mức và/hoặc mức hoạt tính bất thường. Bệnh liên quan đến JAK có thể cũng bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh bất kỳ có thể được ngăn ngừa, làm giảm, hoặc chữa trị bằng cách điều biến hoạt tính JAK.

Ví dụ về bệnh liên quan đến JAK bao gồm bệnh liên quan đến hệ miễn dịch bao gồm, ví dụ, thải loại cấy ghép cơ quan (ví dụ, bệnh thải loại mảnh ghép cùng loại và bệnh mảnh ghép chống lại cơ thể chủ).

Ví dụ khác về bệnh liên quan đến JAK bao gồm bệnh tự miễn như bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp ở thiếu niên, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh luput, bệnh vảy nến, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét ruột kết, bệnh Crohn, bệnh nhược cơ năng, bệnh thận globulin miễn dịch, bệnh tuyến giáp tự miễn, và bệnh tương tự. Theo một số phương án, bệnh tự miễn là bệnh da có bọng nước tự miễn như bệnh phemphigut thể thông thường (pemphigus vulgaris-PV) hoặc bọng nước dạng pemphigut (bullous pemphigoid-BP).

Ví dụ khác về bệnh liên quan đến JAK bao gồm tình trạng bệnh dị ứng như bệnh hen, dị ứng thức ăn, viêm da cơ địa và viêm mũi. Ví dụ khác về bệnh liên quan đến JAK bao gồm bệnh virut như virut Epstein Barr (Epstein Barr Virus-EBV), viêm gan B, viêm gan C, HIV, HTLV 1, virut Varicella-Zoster (Varicella-Zoster Virus - VZV) và virut gây u nhú ở người (Human Papilloma Virus-HPV).

Ví dụ khác về bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến JAK bao gồm bệnh về da như bệnh vảy nến (ví dụ, bệnh vảy nến thông thường), viêm da cơ địa, mẩn ngứa da, kích ứng da, da nhạy cảm (ví dụ, viêm da tiếp xúc hoặc viêm da tiếp xúc cơ địa). Ví dụ, một số chất bao gồm một số thuốc nếu được sử dụng khu trú có thể gây da nhạy cảm. Theo một số phương án, việc đồng sử dụng hoặc sử dụng kế tiếp ít nhất một chất ức chế JAK theo sáng chế cùng với chất gây nhạy cảm không mong muốn có thể có lợi để điều trị các bệnh viêm da hoặc nhạy cảm không mong muốn này. Theo một số phương án, bệnh về da được điều trị bằng cách sử dụng khu trú ít nhất một chất ức chế JAK theo sáng chế.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến JAK là bệnh ung thư bao gồm các bệnh đặc trưng bởi khối u rắn (ví dụ, bệnh ung thư tiền liệt, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuy, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tuyến giáp, u nguyên bào đệm, sacom Kaposi, bệnh Castleman, u hắc sắc tố v.v.), bệnh ung thư máu (ví dụ, u lympho, bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, hoặc đa u tủy), và bệnh ung thư da như u lympho-tế bào T ở da (cutaneous T-cell lymphoma-CTCL) và u lympho

tế bào B ở da. Ví dụ về u lympho tế bào T ở da bao gồm hội chứng Sezary và u sùi dạng nấm.

Bệnh liên quan đến JAK có thể còn bao gồm bệnh đặc trưng bởi sự biểu hiện của JAK2 đột biến như các bệnh có ít nhất một sự đột biến trong vùng pseudo-kinaza (ví dụ, JAK2V617F).

Bệnh liên quan đến JAK có thể còn bao gồm các rối loạn tăng sinh tủy (MPD) như bệnh tăng hồng cầu vô căn (polycythemia vera-PV), bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát (essential thrombocythemia-ET), bệnh loạn sinh tủy và xơ tủy (MMM), bệnh ung thư bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh ung thư bạch cầu tủy đơn bào mạn tính (CMML), hội chứng tăng eosin (HES), bệnh tế bào mast toàn thân (SMCD), và bệnh tương tự.

Bệnh khác liên quan đến JAK bao gồm bệnh viêm và bệnh có tính chất viêm. Ví dụ bệnh viêm bao gồm bệnh viêm mắt (ví dụ, viêm mống mắt, viêm màng mạch, viêm màng cứng, viêm kết mạc, hoặc bệnh liên quan), bệnh viêm đường hô hấp (ví dụ, đường hô hấp trên bao gồm mũi và xoang như viêm mũi hoặc viêm xoang hoặc đường hô hấp dưới bao gồm viêm phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, và bệnh tương tự), bệnh viêm cơ như viêm cơ tim, và bệnh viêm khác.

Chất ức chế JAK được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến hiện tượng thiếu máu cục bộ do viêm như đột quỵ hoặc ngừng tim. Chất ức chế JAK được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị chứng lo âu, chứng suy mòn, hoặc mệt mỏi như do hoặc có liên quan đến bệnh ung thư. Chất ức chế JAK được mô tả ở đây có thể còn được sử dụng để điều trị chứng tái phát hẹp, viêm cứng bì, hoặc xơ hóa. Chất ức chế JAK được mô tả ở đây có thể còn được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh có liên quan đến chứng giảm oxy huyết hoặc gia tăng tế bào thần kinh đệm hình sao như, ví dụ, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh ung thư, hoặc thoái hóa thần kinh. Ví dụ, xem tài liệu Dudley, A.C. *et al. Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 và Sriram, K. *et al. J. Biol. Chem*. 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "cho tiếp xúc" chỉ việc đưa các chất đã định vào hệ *in vitro* hoặc hệ *in vivo*. Ví dụ, "cho JAK tiếp xúc" với hợp chất theo sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế cho cá thể hoặc bệnh nhân, như người,

có JAK, cũng như, ví dụ, việc đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa tế bào hoặc chế phẩm đã tinh chế chứa JAK.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "cá thể" hoặc "bệnh nhân," được sử dụng thay thế cho nhau, chỉ động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột cống, động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, bò, cừu, ngựa, hoặc động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ "lượng có tác dụng điều trị" chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất tạo ra đáp ứng sinh học hoặc dược lý trong mô, hệ, động vật, cá thể hoặc người mà nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ hoặc nhà lâm sàng khác tìm kiếm, bao gồm một hoặc nhiều tác dụng sau:

(1) ngăn ngừa bệnh; ví dụ, ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn ở cá thể có thể mắc bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn này nhưng chưa trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh;

(2) ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn ở cá thể đang trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn (nghĩa là, ngăn chặn sự phát triển thêm bệnh lý và/hoặc triệu chứng), và

(3) làm thuyên giảm bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn ở cá thể đang trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn (nghĩa là, làm đảo chiều bệnh lý và/hoặc triệu chứng).

Phác đồ điều trị phối hợp

Một hoặc nhiều dược chất khác như, ví dụ, chất hóa trị liệu, chất chống viêm, steroit, chất ức chế miễn dịch, cũng như các chất ức chế kinaza Bcr-Abl, Flt-3, RAF và FAK như, ví dụ, được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/056399, hoặc chất khác có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan đến JAK. Một hoặc nhiều dược chất khác có thể được sử dụng cho bệnh nhân đồng thời hoặc liên tiếp.

Ví dụ về chất hóa trị liệu bao gồm chất ức chế proteosom (ví dụ, bortezomib), thalidomit, revlimid, và chất làm tổn thương ADN như melphalan, doxorubixin, xyclophosphamit, vincristin, etoposit, carmustin, và chất tương tự.

Ví dụ về steroit bao gồm coriticosteroit như dexametason hoặc prednison.

Ví dụ về chất ức chế Bcr-Abl bao gồm hợp chất, và muối dược dụng của nó, được nêu trong Patent Mỹ số 5,521,184, công bố đơn quốc tế số WO 04/005281, đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP2005/009967, EP2005/010408, và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 60/578,491.

Ví dụ về chất ức chế Flt-3 thích hợp bao gồm hợp chất, và muối dược dụng của chúng, như được nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 03/037347, WO 03/099771, và WO 04/046120.

Ví dụ về chất ức chế RAF thích hợp bao gồm hợp chất, và muối dược dụng của chúng, như được nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 00/09495 và WO 05/028444.

Ví dụ về chất ức chế FAK thích hợp bao gồm hợp chất, và muối dược dụng, như được nêu trong công bố đơn quốc tế số WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, và WO 01/014402.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất ức chế JAK theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất hóa trị liệu để điều trị bệnh ung thư, như bệnh đa u tủy, và có thể cải thiện đáp ứng điều trị khi so với đáp ứng với một mình chất hóa trị liệu, mà không gây ra tác dụng độc. Ví dụ về dược chất khác được sử dụng để điều trị bệnh đa u tủy, ví dụ, có thể bao gồm, mà không bị giới hạn ở, melphalan, melphalan và prednison [MP], doxorubixin, dexametason, và velcade (bortezomib). Ngoài ra chất khác được sử dụng để điều trị đa u tủy bao gồm chất ức chế kinaza Bcr-Abl, Flt-3, RAF và FAK. Tác dụng hiệp đồng được coi là kết quả mong muốn của việc kết hợp chất ức chế JAK theo sáng chế với một chất khác. Ngoài ra, việc kháng của các tế bào đa u tủy với các chất như dexametason có thể được đảo ngược khi điều trị bằng chất ức chế JAK theo sáng chế. Chất này có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế trong một dược phẩm dạng liều đơn hoặc liên tiếp, hoặc chất này có thể được sử dụng đồng thời hoặc liên tiếp dưới dạng dạng liều riêng biệt.

Theo một số phương án, corticosteroit như dexametason được sử dụng cho bệnh nhân kết hợp với ít nhất một chất ức chế JAK nếu dexametason được sử dụng ngắt quãng trái với việc sử dụng liên tục.

Theo một số phương án khác, hỗn hợp gồm một hoặc nhiều chất ức chế JAK theo sáng chế với dược chất khác có thể được sử dụng cho bệnh nhân trước, trong, và/hoặc sau khi cấy ghép tủy xương hoặc tế bào mầm.

Dược phẩm và dược phẩm dạng liều

Nếu được sử dụng làm thuốc, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dược phẩm. Dược phẩm và chế phẩm có thể được bào chế theo cách đã được biết rõ trong lĩnh vực bào chế, và có thể được sử dụng bằng nhiều đường, phụ thuộc vào việc điều trị khu trú hoặc toàn thân được yêu cầu và diện tích cần điều trị. Việc sử dụng có thể là tại chỗ (bao gồm qua da, biểu bì, mắt và niêm mạc bao gồm dùng trong mũi, âm đạo và trực tràng), đường phổi (ví dụ, bằng cách xông hoặc bơm bột hoặc khí dung, bao gồm bằng máy phun; trong khí quản hoặc trong mũi), qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Việc dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong màng bụng, trong bắp; hoặc trong vỏ, ví dụ, trong bể hoặc trong tâm thất. Việc dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng một liều lớn, hoặc có thể, ví dụ, bằng cách bơm truyền liên tục. Dược phẩm để dùng tại chỗ có thể bao gồm miếng dán qua da, thuốc mỡ, thuốc xức, kem, gel, thuốc giọt, viên đạn, thuốc xịt, dịch lỏng và bột. Chất mang, nước, bột hoặc chất nền dầu, chất làm đặc thường dùng trong dược phẩm và chất tương tự có thể cần thiết hoặc được mong muốn. Bao cao su, găng tay được bao và loại tương tự có thể cũng hữu ích.

Sáng chế cũng bao gồm dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng (tá dược). Để bào chế dược phẩm theo sáng chế, hoạt chất thường được trộn với tá dược, được pha loãng bằng tá dược hoặc được bao bên trong chất mang ở dạng, ví dụ, viên nang, gói bột, giấy, hoặc vật chứa khác. Nếu tá dược đóng vai trò làm chất pha loãng, nó có thể ở dạng nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, tác dụng như chất dẫn, chất mang hoặc môi trường cho hoạt chất. Vì vậy, dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên ngậm, gói bột, viên nhện, cồn ngọt, hỗn dịch, nhũ tương, dung dịch, xirô, khí dung (dưới dạng chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, tối đa đến 10% trọng lượng hoạt chất, viên mang gelatin mềm hoặc cứng, viên thuốc đạn, dung dịch tiêm vô trùng, và bột đóng gói vô trùng.

Trong quá trình bào chế dược phẩm, hoạt chất có thể được nghiền để thu được cỡ hạt thích hợp trước khi trộn với thành phần khác. Nếu hoạt chất hầu như không tan, nó có thể được nghiền đến cỡ hạt nhỏ hơn 200 mắt lưới. Nếu hoạt chất hầu như tan trong nước, cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để thu được mức phân bố hầu như đồng nhất trong dược phẩm, ví dụ 40 mắt lưới.

Một số ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acaxia, canxi phosphat, alginat, tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrolidon, xenluloza, nước, xirô, và metyl xenluloza. Dược phẩm có thể còn chứa: chất làm trơn như bột talc, magie stearat, và dầu khoáng; chất làm ẩm; chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù; chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; chất làm ngọt; và chất tạo hương vị. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để tạo ra sự giải phóng nhanh, kéo dài hoặc chậm hoạt chất sau khi sử dụng cho bệnh nhân bằng cách sử dụng quy trình đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Dược phẩm có thể được bào chế thành dược phẩm dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa từ 5 đến 1000mg (1g), thường là từ 100 đến 500mg hoạt chất. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" chỉ đơn vị riêng về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn vị cho người và động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng hoạt chất định trước đã được tính để thu được tác dụng điều trị mong muốn, cùng với tá dược thích hợp.

Hoạt chất có thể có tác dụng trong khoảng liều rộng và thường được sử dụng với lượng hữu hiệu để điều trị. Tuy nhiên, được hiểu là, lượng hợp chất thực tế được sử dụng thường được xác định bởi bác sỹ, theo trường hợp cụ thể, bao gồm tình trạng bệnh được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất thực tế được sử dụng, độ tuổi, cân nặng, và đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của triệu chứng của bệnh nhân, và tương tự.

Để bào chế dược phẩm rắn như viên nén, hoạt chất chính được kết hợp với tá dược để tạo ra tiền dược phẩm rắn chứa hỗn hợp đồng nhất của hợp chất theo sáng chế. Nếu đề cập đến dạng tiền dược phẩm đồng nhất, hoạt chất thường được phân tán đều trong dược phẩm sao cho dược phẩm có thể dễ dàng được chia nhỏ thành các dược phẩm dạng liều đơn vị bằng nhau như viên nén, viên tròn và viên nang. Sau đó, dạng tiền dược phẩm rắn được chia nhỏ thành dược phẩm dạng liều đơn vị có kiểu được mô tả ở trên chứa từ, ví dụ, 0,1 đến 1000mg hoạt chất theo sáng chế.

Viên nén hoặc viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc được xử lý để thu được dược phẩm dạng liều có tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể bao gồm thành phần dược phẩm bên trong và thành phần dược phẩm bên ngoài, thành phần dược phẩm bên ngoài ở dạng vỏ bao lấy thành phần bên trong. Hai thành phần có

thể được phân tách bằng lớp bao tan trong ruột đóng vai trò chống lại sự phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong còn nguyên đi vào trong tá tràng hoặc được giải phóng chậm. Nhiều nguyên liệu có thể được sử dụng cho các lớp hoặc vỏ bao tan trong ruột, nguyên liệu này bao gồm một số axit polyme và hỗn hợp axit polyme với nguyên liệu như senlac, rượu xetylic, và xenluloza axetat.

Dược phẩm dạng lỏng trong đó hợp chất và dược phẩm theo sáng chế có thể được đưa vào để sử dụng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm bao gồm dung dịch nước, xirô được tạo hương vị thích hợp, huyền phù nước hoặc dầu, và nhũ tương được tạo hương vị với dầu có thể ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như cồn ngọt và chất dẫn dược dụng tương tự.

Dược phẩm để xông hoặc bơm bao gồm dung dịch và hỗn dịch trong dung môi nước hoặc dung môi hữu cơ dược dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và bột. Dược phẩm lỏng hoặc rắn có thể chứa tá dược dược dụng thích hợp như được mô tả trên đây. Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng bằng đường hô hấp mũi hoặc đường miệng để có tác dụng cục bộ hoặc toàn thân. Dược phẩm có thể được phun bằng cách sử dụng khí trơ. Dung dịch phun có thể được hít thở trực tiếp từ thiết bị phun hoặc thiết bị phun có thể được gắn với mặt nạ, hoặc máy thở hồi sức không liên tục. Dược phẩm dạng dung dịch, hỗn dịch, hoặc bột có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc qua đường mũi từ dụng cụ phân phối dược phẩm theo cách thích hợp.

Lượng hợp chất hoặc dược phẩm được sử dụng cho bệnh nhân sẽ thay đổi tùy thuộc vào loại được sử dụng, mục đích sử dụng, như phòng ngừa hoặc điều trị, tình trạng của bệnh nhân, cách sử dụng, và tương tự. Trong ứng dụng điều trị, dược phẩm có thể được sử dụng cho bệnh nhân đã bị bệnh với lượng đủ để chữa trị hoặc ít nhất ngăn chặn một phần triệu chứng của bệnh và biến chứng của nó. Liều hữu hiệu phụ thuộc vào tình trạng bệnh cần được điều trị cũng như sự điều chỉnh của bác sỹ tùy thuộc vào các yếu tố như mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi, thể trọng và tình trạng bệnh chung của bệnh nhân, và tương tự.

Dược phẩm được sử dụng cho bệnh nhân có thể ở dạng dược phẩm được mô tả trên đây. Dược phẩm có thể được tiệt khuẩn bằng kỹ thuật tiệt khuẩn thông thường, hoặc có thể được lọc vô khuẩn. Dung dịch nước có thể được bao gói để sử dụng, hoặc được làm đông khô, chế phẩm đông khô được kết hợp với chất mang chứa nước tiệt

khuẩn trước khi dùng. Độ pH của chế phẩm kết hợp này thường nằm trong khoảng từ 3 đến 11, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 9 và tốt nhất là từ 7 đến 8. Cần hiểu rằng việc sử dụng tá dược, chất mang, hoặc chất làm ổn định nêu trên sẽ dẫn đến việc tạo ra muối dược dụng.

Liều điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, việc sử dụng cụ thể để điều trị, cách sử dụng hợp chất, sức khỏe và tình trạng bệnh của bệnh nhân, và sự điều chỉnh của bác sỹ. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi phụ thuộc vào một số yếu tố bao gồm liều, đặc tính hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường dùng. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể nằm trong dung dịch đệm sinh lý chứa nước chứa hợp chất để sử dụng ngoài đường tiêu hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng/thể tích. Một số khoảng liều thông thường nằm trong khoảng từ 1μg/kg đến 1g/kg thể trọng mỗi ngày. Theo một số phương án, khoảng liều nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 100mg/kg thể trọng mỗi ngày. Liều này phụ thuộc vào các biến như kiểu và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, công thức tá dược, và đường dùng. Liều hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong đáp ứng liều thu được từ hệ thử nghiệm *in vitro* hoặc trên mẫu động vật.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm một hoặc nhiều dược chất khác như chất hóa trị liệu, steroit, hợp chất chống viêm, hoặc chất ức chế miễn dịch, ví dụ về các dược chất này được nêu trên đây.

Hợp chất được đánh dấu và phương pháp thử nghiệm

Khía cạnh khác theo sáng chế đề cập đến hợp chất được đánh dấu theo sáng chế (đánh dấu phóng xạ, đánh dấu huỳnh quang, v.v.) không chỉ hữu ích trong kỹ thuật hiện ảnh mà còn trong thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, để định vị và định lượng JAK trong mẫu mô, bao gồm người, và để xác định phối tử JAK bằng việc ức chế gắn kết của hợp chất được đánh dấu. Theo đó, sáng chế đề cập đến thử nghiệm JAK mà bao gồm hợp chất được đánh dấu.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế. "Hợp chất được đánh dấu đồng vị" hoặc "hợp chất đánh dấu phóng xạ" là hợp chất theo sáng chế nếu một hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng nguyên tử có số nguyên tử hoặc số

khối không phải là số nguyên tử hoặc số khối thường có trong tự nhiên (nghĩa là, có nguồn gốc trong tự nhiên). Nuclit phóng xạ thích hợp có thể được đưa vào trong hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở ^{2}H (cũng được viết là D đối với đoteri), ^{3}H (cũng được viết là T đối với triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I và ^{131}I. Nuclit phóng xạ được đưa vào hợp chất được đánh dấu phóng xạ tức thời phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất được đánh dấu phóng xạ. Ví dụ, đối với thử nghiệm cạnh tranh và đánh dấu kim loại proteaza *in vitro*, hợp chất kết hợp ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S hoặc thông thường là hữu ích nhất. Đối với các ứng dụng hiện ảnh phóng xạ, ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br hoặc ^{77}Br thường hữu ích nhất.

Cần hiểu là "hợp chất được đánh dấu" hoặc "được đánh dấu phóng xạ" là hợp chất kết hợp ít nhất một nuclit phóng xạ. Theo một số phương án, nuclit phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S và ^{82}Br.

Sáng chế có thể còn bao gồm phương pháp tổng hợp để đưa đồng vị phóng xạ vào hợp chất theo sáng chế. Phương pháp tổng hợp để đưa đồng vị phóng xạ vào hợp chất hữu cơ là đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ dễ dàng hiểu được phương pháp có thể áp dụng cho hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được sử dụng trong thử nghiệm sàng lọc để xác định/đánh giá hợp chất. Ví dụ, hợp chất mới được tổng hợp hoặc được xác định (nghĩa là, hợp chất thử nghiệm) được đánh dấu có thể được đánh giá về khả năng gắn kết JAK bằng cách kiểm soát sự biến thiên nồng độ nếu cho tiếp xúc với JAK, thông qua sự theo dõi chất đánh dấu. Ví dụ, hợp chất thử nghiệm (được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng làm giảm sự gắn kết của hợp chất khác đã được biết là gắn kết với JAK (nghĩa là, hợp chất chuẩn). Theo đó, khả năng là hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với hợp chất chuẩn để gắn kết trực tiếp với JAK có liên quan đến ái lực gắn kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, hợp chất chuẩn được đánh dấu và hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Theo đó, nồng độ hợp chất chuẩn được đánh dấu được theo dõi để đánh giá sự cạnh tranh giữa hợp chất chuẩn và hợp chất thử nghiệm, và nhờ đó, ái lực gắn kết tương đối của hợp chất thử nghiệm được xác định.

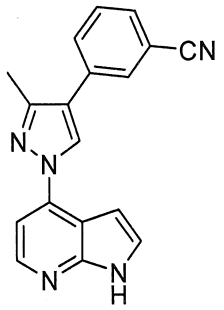
Bộ kit

Sáng chế cũng đề xuất bộ kit dược phẩm hữu ích, ví dụ, để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến JAK, như bệnh ung thư, bao gồm một hoặc nhiều đồ chứa chứa dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu để điều trị. Kit này có thể còn bao gồm, nếu cần, một hoặc nhiều nhiều thành phần kit dược phẩm thông thường, như, ví dụ, đồ chứa chứa một hoặc nhiều chất mang dược dụng, đồ chứa khác, v.v., là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hướng dẫn, được gài hoặc in trên nhãn, chỉ ra lượng thành phần cần được sử dụng, hướng dẫn sử dụng, và/hoặc hướng dẫn trộn các thành phần, có thể cũng được bao gồm trong bộ kit.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau được nêu để nhằm mục đích minh họa, và không được dự định làm hạn chế sáng chế theo cách bất kỳ. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ dễ dàng hiểu được nhiều thông số không quan trọng có thể được thay đổi hoặc biến đổi để thu được kết quả về cơ bản là giống nhau. Các hợp chất nêu trong các ví dụ thực hiện được nhận phát hiện là các chất ức chế JAK theo ít nhất một thử nghiệm được mô tả ở đây. Các ví dụ không thuộc phạm vi yêu cầu bảo hộ được mô tả nhằm mục đích tham khảo.

Ví dụ 1: 3-[3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzonitril



Bước 1: 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin 7-oxit

Dung dịch chứa axit meta-cloperbenzoic (MCPBA; 9,3g, 0,054mol) trong etyl axetat (27ml, 0,28mol) được bổ sung ở 0°C vào dung dịch chứa 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (4,90g, 0,0415mol) trong etyl axetat (41ml, 0,42mol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được hóa rắn nếu ~20ml dung dịch chứa MCPBA được bổ sung. ~10ml etyl axetat được bổ sung thêm sao cho thu được dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến

nhiệt độ trong phòng (rt) và khuấy qua đêm, sau đó được làm lạnh ở 0°C, được lọc và được rửa bằng etyl axetat ba lần để thu được 10,94g chất rắn ẩm. Sau đó, chất rắn ẩm (8,45g) được tạo huyền phù trong nước (35ml), và 13ml dung dịch Na_2CO_3 bão hòa được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù này, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp này được làm lạnh ở 0°C, được lọc và được rửa bằng nước (4 lần) để thu được 3,55g chất rắn màu đỏ tía nhạt được làm khô ở 40°C qua đêm để thu được sản phẩm mong muốn (2,47g, hiệu suất 44,4%).

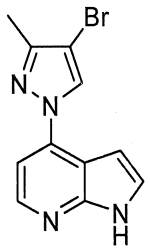
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ8,2 (1H, d); 7,95 (1H, d); 7,5 (1H, d); 7,2 (1H, m); 6,65 (1H, d), MS $(M+H)^+$: 136.

Bước 2: 4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Metansulfonyl clorua (4,0ml, 0,052mol) được bổ sung vào dung dịch màu hồng chứa 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin 7-oxit (2,47g, 0,0184mol) trong dimetylformamit (DMF) (13,3ml, 0,172mol) ở 50°C, và màu hồng chuyển thành màu cam. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 73°C trong 2 giờ, sau đó làm nguội xuống 40°C. Nước (35ml) được bổ sung, và huyền phù thu được được làm lạnh ở 0°C. NaOH được bổ sung để điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến khoảng 7. Hỗn hợp được lọc và được rửa bằng nước (3 lần) để thu được 3,8g chất rắn màu cam nhạt ẩm, chất này được làm khô ở 40°C qua đêm để thu được sản phẩm (2,35g, hiệu suất 82,2%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,8 (1H, br); 8,21 (1H, d); 7,41(1H, d); 7,18 (1H, d); 6,61 (1H, d), MS $(M+H)^+$: 153.

Bước 3: 4-(4-bromo-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin



Hỗn hợp chứa 4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,050g, 0,00033mol) và 4-bromo-3-metyl-1H-pyrazol (0,10g, 0,00066mol) được gia nhiệt ở 130°C qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được tiến hành sắc ký cột (rửa giải bằng MeOH 5%/DCM, NH_4OH 0,5%, trên silicagel) để thu được 80mg chất rắn màu vàng nhạt, chất này được

nghiền bằng MeOH (1,5ml) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (44mg, hiệu suất 44%).

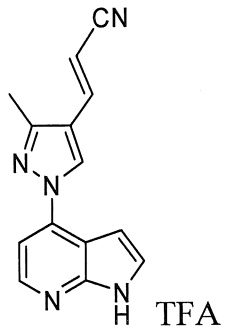
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (1H, s); 8,25 (1H, d); 7,6 (1H, s); 7,45 (1H, d); 7,37 (1H, d); 6,96 (1H, d); 2,4 (3H, s), MS $(M+H)^+$: 276.

Bước 4: 3-[3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzonitril

Hỗn hợp chứa 4-(4-bromo-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,032g, 0,00012mol), axit (3-xyanophenyl)boronic (0,027g, 0,00018mol), natri cacbonat (0,032g, 0,00030mol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (7,0mg, 0,0000060mol) trong 1,2-dimetoxyetan (0,3ml, 0,003mol) và nước (0,3ml, 0,02mol) được gia nhiệt ở 130°C (chất lỏng được tạo ra, nhưng có hai lớp) trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng (rt), được lọc và được rửa bằng nước (2 lần) và dimetyl ete (DME) (2 lần) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (15mg, hiệu suất 44%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,57 (1H, s); 8,31 (1H, d); 7,8 (2H, m); 7,75 (2H, m); 7,55 (1H, s); 7,45 (2H, m); 7,01 (1H, d); 2,6 (3H, s), MS $(M+H)^+$: 299.

Ví dụ 2: Muối (2E)-3-[3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylonitril trifloaxetat



TFA

Bước 1: 4-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Anhydrua metansulphonic (20,8g, 0,119mol, làm 4 phần) được bổ sung ở 0°C vào dung dịch chứa 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin 7-oxit (8,0g, 0,060mol) ở 0°C, được điều chế bằng quy trình nêu trong ví dụ 1, bước 1 trong DMF (100ml, 1mol). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C thêm 20 phút nữa, tiếp đó bổ sung tetrametylamoni bromua (23,0g, 0,149mol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Nước (0,1l) được bổ sung, và quan sát thấy tỏa nhiệt nhẹ. Dung dịch chứa natri hydroxit trong nước (12,5M, 12ml)

được bổ sung để điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến khoảng 8, tiếp đó bổ sung ~0,25l nước. Hỗn hợp thu được được khuấy thêm 2 giờ, sau đó lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng nước 3 lần để thu được 6,72g chất rắn màu hơi đỏ, chất này được làm khô ở 50°C qua ngày cuối tuần để thu được sản phẩm (5,75g, hiệu suất 49%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,8 (1H, br); 8,2 (1H, d); 7,41(1H, d); 7,19 (1H, d); 6,61 (1H, d), MS $(M+H)^+$: 196.

Bước 2: 4-bromo-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Natri hydrua (1,5g, 0,038mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (6,2g, 0,031mol) và [β-(trimetylsilyl)etoxy]metyl clorua (6,7ml, 0,038mol) trong DMF (62ml, 0,80mol) ở 0°C, và dung dịch thu được trở nên đục. Hỗn hợp được khuấy thêm 4 giờ nữa, sau đó được pha loãng bằng metyl *tert*-butyl ete (MTBE). Lớp hữu cơ được tách ra và lần lượt được rửa bằng nước (2 lần) và dung dịch nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và được cô trong chân không để thu được 14,1g sản phẩm dưới dạng dầu màu cam nhạt. Dầu được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng 5-20% etyl axetat/hexan để thu được sản phẩm tinh khiết dưới dạng dầu không màu (9,66g, hiệu suất 94%).

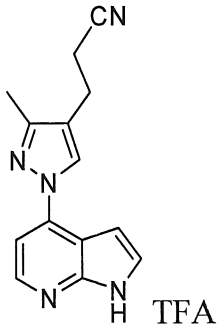
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,2 (1H, d); 7,49 (1H, d); 7,19 (1H, d); 6,62 (1H, d); 5,78 (2H, s); 3,6 (2H, t); 0,98 (2H, t); 0,0 (9H, s), MS $(M+H)^+$: 326.

Bước 3: (2E)-3-[3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylonitril

Dung dịch chứa 2-propennitril (0,043ml, 0,00065mol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) clorua (0,0091g, 0,000013mol), 4-(4-bromo-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,036g, 0,00013mol), và tetraetylamin (TEA) (0,15ml, 0,0011mol) trong DMF (0,15ml, 0,0019mol) được cho vào vi sóng ở 120°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch được pha loãng bằng etyl axetat và lần lượt được rửa bằng nước (2 lần) và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và được cô trong chân không để thu được 62mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu cam. Chất rắn màu cam được tinh chế bằng LCMS điều chế để thu được 12mg chất rắn màu trắng nhạt dưới dạng muối axit trifloaxetic (TFA), muối này được nghiền bằng MTBE (1ml) để thu được sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây nhạt. (được làm khô ở 60°C trong 4 giờ, 9mg, hiệu suất 28%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): chất đồng phân trans:cis có tỷ lệ 2:1. Đối với trans: δ □8,95 (NH,1H, s); 7,75 (olefin, 1H, d); 6,1 (olefin, 1H, d); 2,45 (Me, 3H, s), MS $(M+H)^+$: 249.

Ví dụ 3: 3-[3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]propannitril, muối trifloaxetat

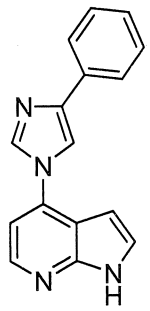


TFA

Hỗn hợp chứa (2E)-3-[3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]acrylonitril, muối TFA, (0,0050g, 0,000020mol, được điều chế theo ví dụ 2) và paladi (5,8mg, 0,0000054mol) trong metanol (1ml, 0,02mol) và 1,2-dicloetan (1ml, 0,01mol) được loại khí và sau đó được khuấy dưới khí quyển hydro trong 3 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được 8mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phương pháp LCMS điều chế để thu được 5,1mg chất rắn màu trắng dưới dạng muối TFA, muối này được nghiền bằng MTB (1ml) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (1,7mg, hiệu suất 34%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,52 (1H, s); 8,35 (1H, d); 7,72(1H, d); 7,6 (1H, s); 7,38 (1H, d); 6,96 (1H, d); 2,7-2,9 (4H, m); 2,4 (3H, s), MS $(M+H)^+$: 251.

Ví dụ 13: 4-(4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

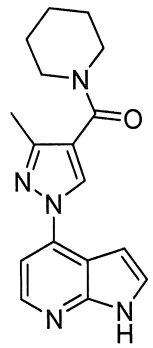


Dịch nóng chảy chứa 4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,050g, 0,00033mol) trong 4-phenyl-1H-imidazol (0,24g, 0,0016mol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 200°C qua

đêm. Phản ứng được phân bố vào giữa etyl axetat và $NaHCO_3$ bão hòa, được phân tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô và làm bay hơi để thu được 250mg dầu màu cam. Dầu này được chạy sắc ký bằng MeOH/DCM 7%, NH_4OH 0,7%, mẫu trong hệ dung môi. Thu được 74mg sản phẩm dưới dạng thủy tinh màu cam. Thủy tinh được nghiền bằng DCE nóng (1,5ml) để thu được 51mg chất rắn màu nâu, chất này được làm khô ở 60°C trong 4 giờ để thu được sản phẩm mong muốn (50mg, hiệu suất 59%).

^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulxoxit (DMSO)): δ 12,5 (1H,s); 8,5 (1H, s); 8,4 (1H, s); 8,38 (1H, d); 7,8 (2H, m); 7,62 (1H, d); 7,4 (3H, m); 7,3 (1H, m); 6,81 (1H, d), MS $(M+H)^+$: 260

Ví dụ 14: [3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-piperidin-1-yl-metanon



Bước 1: Axit 3-metyl-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

0,5g CO_2 rắn được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(4-bromo-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,107g, 0,000263mol) trong THF (1ml, 0,01mol), và n-butyl lithi trong hexan (0,23ml dung dịch 1,6M) ở -70°C. Sau 15 phút, phản ứng được làm ngừng bằng NH_4Cl. Etyl axetat và nước được bổ sung. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, và được làm bay hơi để thu được 84mg thủy tinh/chất rắn màu trắng nhạt. Chất rắn được chạy sắc ký bằng 50% etyl axetat/hexan, 0,5% AcOH, mẫu trên silicagel để thu được 40mg sản phẩm được tinh chế dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 37%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,5 (1H, d); 7,45 (1H, d); 7,25 (1H, d); 7,02 (1H, s); 6,6 (1H, d); 5,75 (2H, s); 3,6 (2H, t); 2,48 (3H, s); 0,98 (3H, t); 0,0 (9H, s), MS $(M+H)^+$: 372.

Bước 2: 4-[3-metyl-4-(piperidin-1-ylcacbonyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Dung dịch chứa axit 3-metyl-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (0,040g, 0,00011mol) (tỷ lệ so với AcOH bằng 1:1) và N,N-cacbonyldiimidazol (0,035g, 0,00021mol) trong THF (1ml, 0,01mol) được khuấy trong 1,2 giờ, sau thời gian này piperidin (32µl, 0,00032mol) được bổ sung. Sau 2 giờ nữa, phần khác nữa của piperidin (15µl) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được phân bố vào giữa etyl axetat và nước, và rửa liên tiếp bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi để thu được 49mg sản phẩm thô dưới dạng dầu/thủy tinh màu cam. Sản phẩm thô được chạy sắc ký bằng 75-100% etyl axetat/hexan, mẫu trong DCM. Thu được 25mg sản phẩm tinh khiết dưới dạng thủy tinh/dầu không màu (hiệu suất 50%).

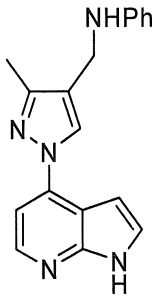
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,45 (1H, d); 8,23 (1H, s); 7,5 (1H, d); 7,4 (1H, d); 7,05 (1H, d); 5,8 (2H, s); 3,7 (4H, br); 3,6 (2H, t); 2,55 (3H, s); 1,7 (6H, br); 1,0 (3H, t); 0,0 (9H, s), MS $(M+H)^+$: 439.

Bước 3: 3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-piperidin-1-yl-metanon

Dung dịch chứa 4-[3-metyl-4-(piperidin-1-ylcacbonyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,025g, 0,000057mol) trong TFA (1ml, 0,01mol) được khuấy trong 1,5 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô và được phân bố vào giữa DCM và $NaHCO_3$ bão hòa 2 lần, và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô và được cô để tạo ra 28mg sản phẩm dưới dạng bọt màu trắng. Bọt được hòa tan trong metanol (1ml, 0,02mol) và được xử lý bằng amoni hydroxit trong nước (8,0M, 1ml) trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để thu được 24mg thủy tinh màu vàng nhạt. Thủy tinh được nghiền bằng metyl t-butyl ete (MTBE) để thu được 13mg chất rắn màu trắng, chất này được làm khô ở nhiệt độ trong phòng qua ngày cuối tuần. Tổng số 8mg sản phẩm được thu sau khi làm khô (hiệu suất 45%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,7 (1H, s); 8,4 (1H, d); 8,2 (1H, s); 7,42 (1H, d); 7,4 (1H, d); 6,99 (1H, d); 3,4-3,8 (4H, br); 2,47 (3H, s); 1,5-1,8 (6H, br), MS $(M+H)^+$: 309.

Ví dụ 15: [3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmetyl]-phenyl-amin



Bước 1. 3-metyl-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt

n-butyl lithi 1,6M trong hexan (0,54ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(4-bromo-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b] pyridin (0,25g, 0,00061mol) trong THF (2ml, 0,03mol) ở -70°C. Sau 10 phút, DMF (120µl, 0,0015mol) được bổ sung. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau đó, phản ứng được làm ngừng bằng NH_4Cl. Etyl axetat/nước được bổ sung. Pha hữu cơ được phân tách và được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô và được cô để tạo ra 180mg dầu màu cam. Sản phẩm thô được chạy sắc ký bằng 25% etyl axetat/hexan, mẫu trong DCM. Thu được 40mg dầu màu vàng nhạt (hiệu suất 18%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,15 (1H, s); 8,7 (1H, s); 8,47 (1H, d); 7,58 (1H, d); 7,5 (1H, d); 7,05 (1H, d); 5,8 (2H, s); 3,63 (2H, t); 2,7 (3H, s); 0,98 (3H, t); 0,0 (9H, s), MS $(M+H)^+$: 356.

Bước 2: N-[3-metyl-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metylanilin

Dung dịch chứa 3-metyl-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyt (0,025g, 0,000070mol) và anilin (1M trong DCM, 0,070ml), trong DCM (1ml, 0,02mol) được khuấy trong 1 phút. Axit axetic (20µl, 0,0004mol), anilin (1M trong DCM, 140µl) và natri triaxetoxybohydrua

(0,022g, 0,00010mol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy qua đêm và được phân bố vào giữa DCM và $NaHCO_3$ bão hòa, được rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi để thu được 21mg sản phẩm dưới dạng thủy tinh màu cam nhạt (hiệu suất 70%).

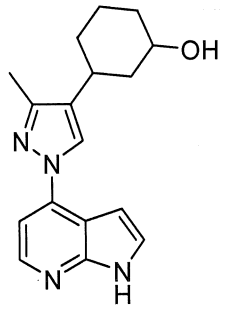
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,4 (1H, d); 8,15 (1H, s); 7,65 (1H, d); 7,35 (3H, m); 7,09 (1H, d); 6,82 (1H, m); 6,89 (2H, m); 5,8 (2H, s); 4,35 (2H, s); 3,6 (2H, t); 2,5 (3H, s); 0,99 (3H, t); 0,0 (9H, s), MS $(M+H)^+$: 433.

Bước 3: [3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmetyl]-phenyl-amin

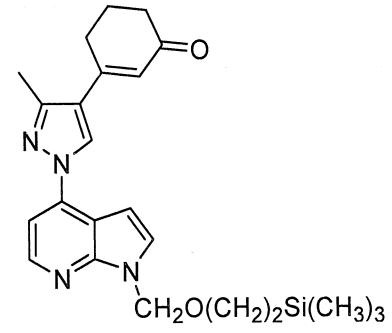
Khử bảo vệ N-[3-metyl-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metylanilin được thực hiện theo quy trình nêu trong ví dụ 14, Bước 3 để thu được sản phẩm mong muốn (hiệu suất 58%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,9 (1H, s); 8,38 (1H, d); 8,1 (1H, s); 7,4 (1H, d); 7,35 (1H, d); 7,3 (2H, m); 7,0 (1H, d); 6,79 (1H, m); 6,77 (2H, m); 4,25 (2H, s); 3,81 (1H, s); 2,41 (3H, s), MS $(M+H)^+$: 303.

Ví dụ 25: 3-[3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-xyclohexanol



Bước 1: 3-Etoxy-1-[3-metyl-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]xyclohex-2-en-1-ol



Dung dịch n-butyl lithi 1,6M trong hexan (0,22ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(4-bromo-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo [2,3-b]pyridin (0,11g, 0,00027mol) trong THF (1,5ml, 0,018mol) ở -75°C. Hỗn hợp phản ứng chuyển sang màu cam đậm. Sau ~10 phút, dung dịch magie dibromua 1,0M trong ete (0,35ml) được bổ sung. Sau 50 phút, dung dịch chứa 3-etoxy-2-xyclohexen-1-on (41,5µl, 0,000308mol) trong THF (~0,3ml) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến -40°C trong ~1 giờ và được làm ngừng bằng NH_4Cl. Sau đó, etyl axetat/nước được bổ sung. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, và được cô để tạo ra 145mg dầu màu cam. Sản phẩm thô được chạy sắc ký bằng gradien 0-50% etyl axetat/hexan, mẫu trong DCM. Thu được 35mg sản phẩm dưới dạng dầu (hiệu suất 30%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,49 (1H, d); 8,38 (1H, s); 7,55 (1H, d); 7,4 (1H, d); 7,1 (1H, d); 6,0 (2H, s); 3,6 (2H, t); 2,81 (2H, m); 2,62 (3H, s); 2,58 (2H, m); 2,27 (2H, m); 1,0 (3H, t); 0,0 (9H, s). MS $(M+H)^+$: 422.

Bước 2: 3-[3-metyl-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]xyclohexanol

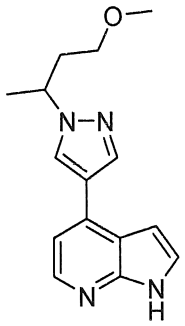
Hỗn hợp chứa 3-[3-metyl-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]xyclohex-2-en-1-on (0,019g, 0,000045mol) và paladi trên cacbon (Pd/C) (0,018g, 0,000017mol) trong metanol (2ml, 0,05mol) được loại khí và được khuấy trong môi trường khí hydro qua đêm. 48mg Pd/C 10% nữa được bổ sung và được khuấy trong môi trường khí hydro trong 8 giờ. Paladi được lọc và dịch lọc được khuấy với natri tetrahydroborat (0,032g, 0,00084mol) trong 5 giờ. Phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 5mg sản phẩm mong muốn. MS $(M+H)^+$: 426.

Bước 3: 3-[3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-xyclohexanol

Khử bảo vệ 3-[3-metyl-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]xyclohexanol được thực hiện theo quy trình nêu trong ví dụ 14, Bước 3 để thu được sản phẩm mong muốn (hiệu suất 40%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,72 (1H, s); 8,35 (1H, d); 7,95 (1H, s); 7,41 (1H, d); 7,35 (1H, d); 7,02 (1H, d); 3,78 (1H, m); 2,6 (1H, m); 2,4 (3H, s); 1,2-2,4 (8H, m). MS $(M+H)^+$: 296.

Ví dụ 40: 4-[1-(3-metoxy-1-metyl-propyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin



Bước 1. 4-[1-(3-metoxy-1-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Bổ sung natri hydrua (0,0107g, 0,000268mol) vào dung dịch chứa 3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butan-1-ol (rượu được tạo ra bằng phản ứng khử DIBAL của este trong ví dụ 58) (0,056g, 0,00014mol)) trong DMF (1ml, 0,01mol) ở 0°C. Sau 5 phút, metyl iodua (18µl, 0,00029mol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy qua ngày cuối tuần. Sau đó hỗn hợp được phân bố vào giữa etyl axetat và nước, được phân tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được cô để tạo ra dầu màu cam nhạt.

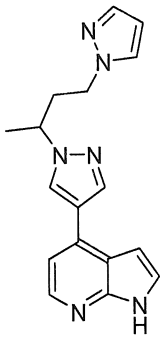
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,4 (1H, d); 8,3 (1H, s); 8,0 (1H, s); 7,65 (1H, d); 7,27 (1H, d); 6,8 (1H, d); 5,8 (2H, s); 4,7 (1H, m); 3,63 (2H, t); 3,2-3,4 (2H, m); 3,38 (3H, s); 2,1-2,3 (2H, m); 1,7 (3H, d); 1,0 (2H, t); 0,0 (9H, s), MS $(M+H)^+$: 400.

Bước 2: 4-[1-(3-metoxy-1-metyl-propyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Khử bảo vệ 4-[1-(3-metoxy-1-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin được thực hiện theo quy trình nêu trong ví dụ 14, Bước 3 để thu được sản phẩm mong muốn (hiệu suất 25%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,0 (1H, s); 8,35 (1H, d); 8,18 (1H, s); 7,95 (1H, s); 7,41 (1H, d); 7,21 (1H, d); 6,75 (1H, d); 4,63 (1H, m); 3,15-3,4 (2H, m); 3,35 (3H, s); 2,21-2,05 (2H, m); 1,6 (3H, d), MS $(M+H)^+$: 270.

Ví dụ 42: 4-[1-(1-metyl-3-pyrazol-1-yl-propyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin



Bước 1: 4-1-[1-metyl-3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl]-1H-pyrazol-4-yl-1-[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Natri hydrua (0,014g, 0,00036mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butyl metansulfonat (được điều chế bằng cách mesyl hóa rượu như trong ví dụ 59, bước 1) (0,055g, 0,00012mol) và 1H-pyrazol (0,025g, 0,00036mol) trong DMF (1ml, 0,01mol) ở 0°C. Dung dịch thu được được khuấy qua đêm và sau đó được phân bố vào giữa etyl axetat và dung dịch nước HCl 0,1N. Pha hữu cơ được phân tách và được rửa bằng nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được cô để tạo ra 49mg thủy tinh màu cam nhạt (hiệu suất 87%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,4 (1H, d); 8,18 (1H, s); 7,99 (1H, s); 7,6 (1H, t); 7,5 (1H, d); 7,4 (1H, t); 7,27 (1H, d); 6,8 (1H, d); 6,3 (1H, m); 5,8 (2H, s); 4,2 (1H, m); 4,0-4,2 (2H, m); 3,61 (2H, t); 2,58 (2H, m); 1,65 (3H, d); 1,0 (2H, t); 0,0 (9H, s), MS $(M+H)^+$: 436.

Bước 2: 4-[1-(1-metyl-3-pyrazol-1-yl-propyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

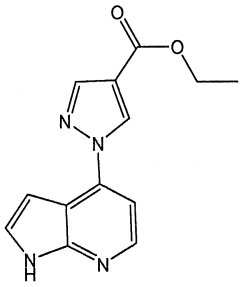
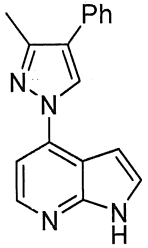
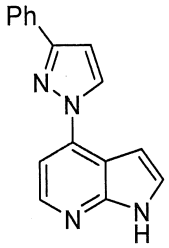
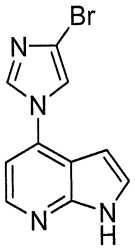
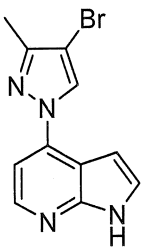
Khử bảo vệ 4-1-[1-metyl-3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl]-1H-pyrazol-4-yl-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin được thực hiện theo quy trình nêu trong ví dụ 14, Bước 3 để thu được sản phẩm mong muốn (hiệu suất 38%).

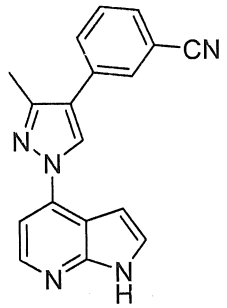
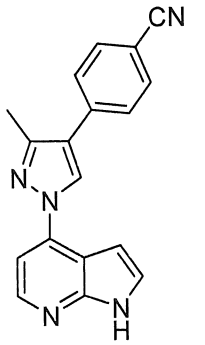
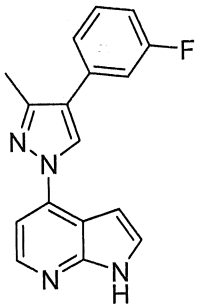
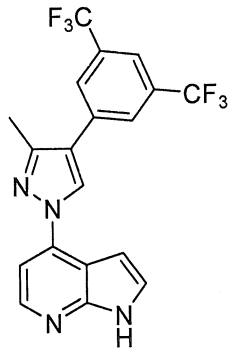
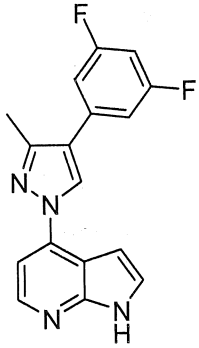
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,7 (1H, s); 8,38 (1H, d); 8,1 (1H, s); 7,7(1H, s); 7,59 (1H, t); 7,4 (1H, d); 7,35 (1H, t); 7,21 (1H, d); 6,75 (1H, d); 6,25 (1H, m); 4,4 (1H, m); 3,9-4,15 (2H, m); 2,55 (2H, m); 1,63 (3H, d), MS $(M+H)^+$: 306.

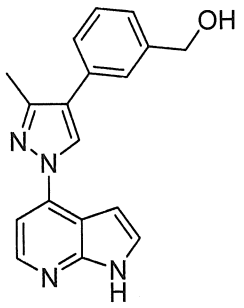
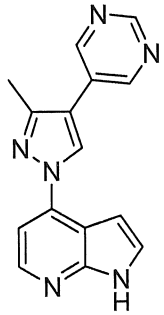
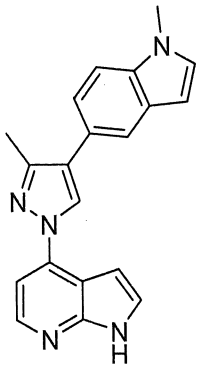
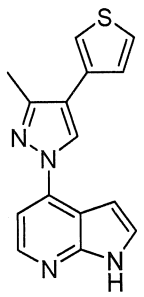
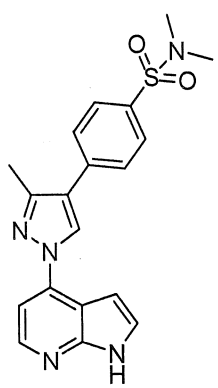
Các hợp chất sau trong bảng 1 được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình nêu trên. "Quy trình tinh chế A" chỉ ra rằng sản phẩm sau khi khử bảo vệ được

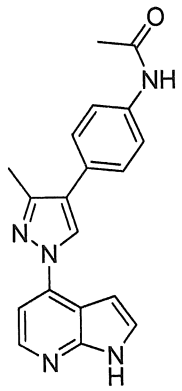
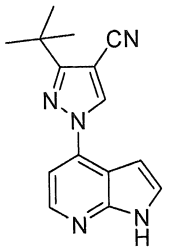
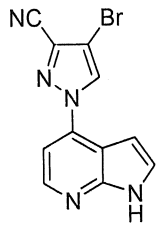
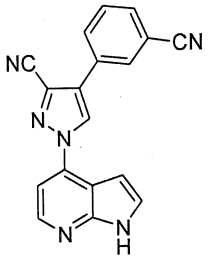
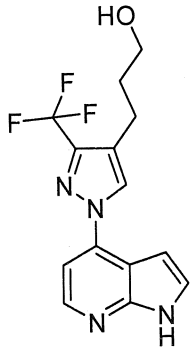
tinh chế bằng HPLC điều chế trong các điều kiện sau: C18 rửa giải bằng gradien MeCN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%.

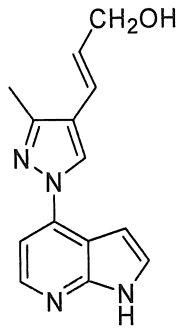
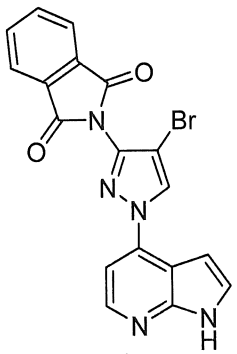
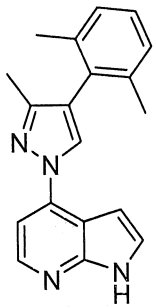
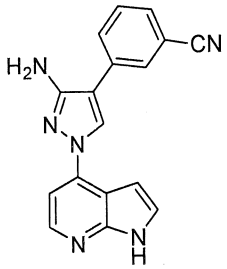
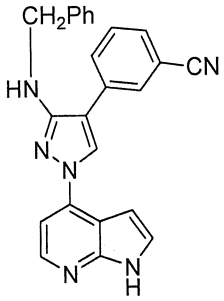
Bảng 1

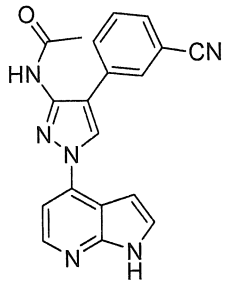
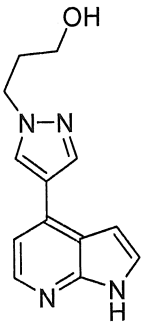
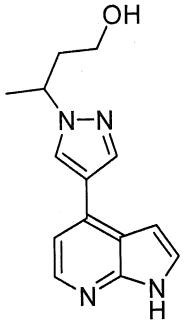
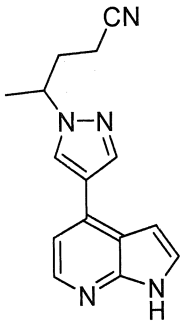
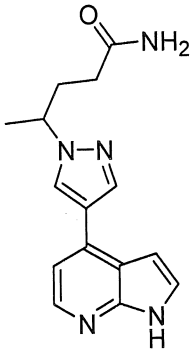
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên	MS (M+H)	Ví dụ điều chế số
4		este etyl của axit 1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic	256	1
5		4-(3-metyl-4-phenyl-pyrazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	274	1
6		4-(3-phenyl-pyrazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	260	1
7		4-(4-bromo-imidazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	262	13
8		4-(4-bromo-3-metyl-pyrazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	262	1

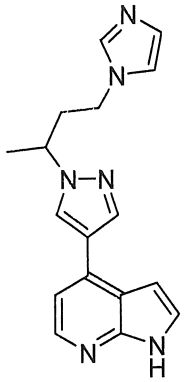
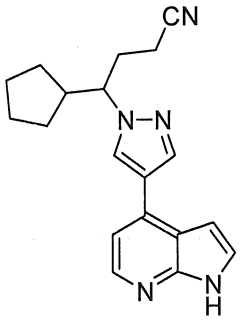
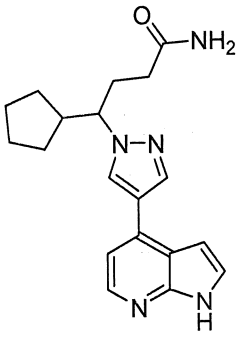
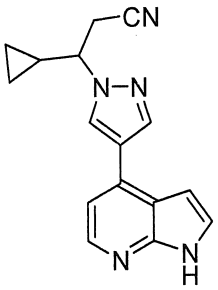
9		3-[3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzonitril	299	1
10		4-[3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzonitril	299	1
16		4-[4-(3-flo-phenyl)-3-metyl-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	292	1
17		4-[4-(3,5-bis-triflometyl-phenyl)-3-metyl-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	410	1
18		4-[4-(3,5-diflo-phenyl)-3-metyl-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	310	1

19		{3-[3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-phenyl}-metanol	304	1
20		4-(3-metyl-4-pyrimidin-5-yl-pyrazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	276	1
21		4-[3-metyl-4-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	327	1
22		4-(3-metyl-4-thiophen-3-yl-pyrazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	280	1
23		N,N-dimetyl-4-[3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzensulfonamit	381	1

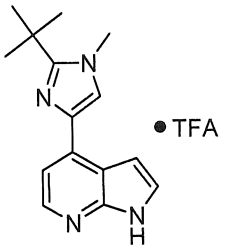
24		N-{4-[3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-phenyl}-axetamit	331	1
26		3-tert-butyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril	265	1
27		4-bromo-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril	287	1
28		4-(3-xyano-phenyl)-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril	310	1
29		3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-3-triflometyl-1H-pyrazol-4-yl]-propan-1-ol	254	1

30		3-[3-metyl-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-prop-2-en-1-ol	310	1
31		2-[4-bromo-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-isoindol-1,3-dion	408	1
32		4-[4-(2,6-dimetyl-phenyl)-3-metyl-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	302	1
33		3-[3-amino-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzonitril	300	1
34		3-[3-benzylamino-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzonitril	390	1, 15

35		N-[4-(3-xyano-phenyl)-1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-axetamit	342	1, 14
36		3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-propan-1-ol	242	58 Quy trình tinh chế A
37		3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-butan-1-ol	256	58 Quy trình tinh chế A
38		4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-pentannitril	265	59 Quy trình tinh chế A
39		Amit của axit 4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-pentanoic	283	60 Quy trình tinh chế A

41		4-[1-(3-imidazol-1-yl-1-metyl-propyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	306	42
43		4-xyclopentyl-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-butyronitril	319	59 Quy trình tinh chế A
44		4-xyclopentyl-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-butyramit	337	60 Quy trình tinh chế A
45		3-Xyclopropyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-propionitril	279	61 Quy trình tinh chế A

Ví dụ 46: Muối 4-(2-tert-butyl-1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin trifloaxetat



Bước 1: 4-(2-tert-butyl-1H-imidazol-5-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Xesi cacbonat (0,24g, 0,00073mol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit trimetylaxetic (0,169ml, 0,00147mol) trong etanol (6ml, 0,1mol), và hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ. Dung môi được tách loại trong chân không để thu được xesi pivalat.

Xesi pivalat (0,0389g, 0,000166mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-clo-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)etanon (được điều chế, ví dụ, như trong ví dụ 50, bước 1) (0,054g, 0,00017mol) trong DMF (1,8ml, 0,023mol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Amoni axetat (0,45g, 0,0058mol) được bổ sung, và phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng đến 170°C trong 5 phút. Nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng MTBE. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, sau đó được lọc và được cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (2,5% MeOH/DCM) để thu được 4-(2-tert-butyl-1H-imidazol-5-yl)-1-[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (32mg, 52%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,31 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,52 (dd, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,90 (dd, 2H), -0,08 (s, 9H); MS (ES): 371(M+1).

Bước 2: 4-(2-tert-butyl-1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Metyl iodua (0,01ml, 0,00015mol) được bổ sung thành 2 phần trong 48 giờ vào hỗn hợp chứa 4-(2-tert-butyl-1H-imidazol-5-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,019g, 0,000051mol) và kali cacbonat (0,15g, 0,0011mol) trong DMF (3ml, 0,04mol). Sau đó, nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng MTBE. Dịch chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc, và được cô trong chân không, sau đó được tinh chế bằng sắc ký silicagel (20% etyl axetat/hexan) để thu

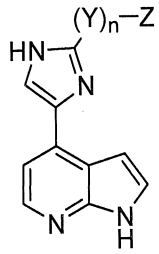
được 4-(2-tert-butyl-1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (10mg, 51%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,37 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44-7,22 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,60 (dd, 2H), 1,61 (s, 9H), 0,98 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H); MS (ES): 385(M+1).

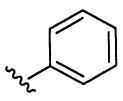
Bước 3:

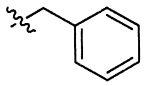
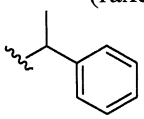
Dung dịch chứa 4-(2-tert-butyl-1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)-etoxy]-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,010g, 0,000026mol) trong TFA (3ml, 0,04mol) được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, lượng dư TFA được làm bay hơi và cặn được khuấy trong metanol (3ml, 0,07mol) và NH_4OH (1ml) trong 16 giờ. Dung môi được tách loại và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) để thu được 4-(2-tert-butyl-1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin, muối trifloaxetat (9mg, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ □□12,24 (s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,08 (br s, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,51 (s, 9H); MS (ES): 255(M+1).

Chất tương tự khác được điều chế như được nêu trong bảng 2 bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 46 với nguyên liệu ban đầu khác nhau như axit carboxylic khác trong bước 1. Nếu chất tương tự thu được ở dạng bazơ tự do, sản phẩm thu được bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%). Kết quả được tóm tắt trong bảng 2 theo cấu trúc sau:

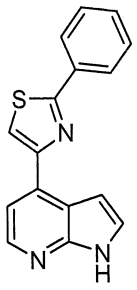


Bảng 2

Ví dụ số	Tên	-(Y)$_n$-Z	MS (ES) (M+1)
47	4-(2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin		261

48	muối 4-(2-benzyl-1H-imidazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin trifloaxetat		275
49	muối 4-[2-(1-phenyletyl)-1H-imidazol-5-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin trifloaxetat	(raxemic) 	289

Ví dụ 50: Muối 4-(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin trifloaxetat



·TFA

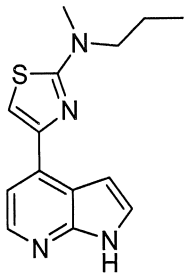
Bước 1: 2-clo-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)etanon

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa isopropylmagie clorua trong ete (2,0M, 9,4ml) vào dung dịch chứa 4-bromo-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (2,05g, 0,00626mol) trong THF (10ml, 0,123mol) ở 0°C. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp này được chuyển qua ống thông vào dung dịch chứa 2-clo-N-metoxy-N-metylaxetamit (2,84g, 0,0207mol) trong THF (10ml). Sau 30 phút phản ứng, dung dịch được làm ngừng bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Sản phẩm được chiết bằng etyl axetat, dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-20% etyl axetat/hexan) để thu được 2-clo-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)etanon (711mg, 35%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,56 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,60 (dd, 2H), 0,98 (dd, 2H), 0,01 (s, 9H); MS (ES):325(M+1).

Bước 2: Muối 4-(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin trifloaxetat

Dung dịch chứa 2-clo-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)etanon (0,050g, 0,00015mol) và benzencarbothioamit (0,031g, 0,00022mol) trong etanol (2ml, 0,03mol) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ. Dung môi được tách loại trong chân không. Etyl axetat được bổ sung, và chất rắn thu được được phân tách bằng cách lọc. Chất rắn thô được khuấy với TFA trong 1 giờ, sau đó, lượng dư TFA được tách loại trong chân không. Sau đó, cặn thô được khuấy với dung dịch nước NH_4OH và MeOH trong 16 giờ. Dung môi được tách loại và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) để thu được 4-(2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin dưới dạng muối trifloaxetat (11mg, 18%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,01 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,22 (d, 1H); MS (ES):278(M+1).

Ví dụ 51: Muối N-metyl-N-propyl-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-2-amin trifloaxetat



·TFA

Bước 1: N-metyl-N-propylthioure

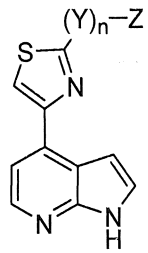
N-metyl-N-propylamin (0,501ml, 0,00488mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1,1'-thiocacbonyldiimidazol (0,957g, 0,00537mol) trong THF (9ml, 0,1mol), và dung dịch thu được được khuấy trong 16 giờ. Chất trung gian từ hỗn hợp phản ứng được phân tách bằng sắc ký silicagel (MeOH 5% trong DCM) và chất trung gian được khuấy với amoniac (dung dịch 7M trong MeOH) (6ml) trong 48 giờ. Dung môi được tách loại trong chân không. N-metyl-N-propylthioure thu được sau sắc ký cột nhanh (MeOH 4% trong DCM).

Bước 2:

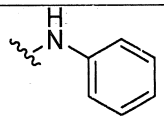
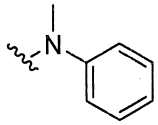
Dung dịch chứa 2-clo-1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)etanon (0,050g, 0,00015mol) và N-metyl-N-propylthioure (0,030g, 0,00022mol) trong etanol (2ml, 0,03mol) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2 giờ. Sau

đó, etanol được tách loại trong chân không và cặn được hòa tan trong 2ml TFA và khuấy trong 40 phút. Lượng dư TFA được tách loại trong chân không và cặn được hòa tan trong 3ml MeOH. Bổ sung 0,5ml NH_4OH và 100µl etylendiamin vào dung dịch này, và dung dịch thu được được khuấy trong 16 giờ. Dung môi được tách loại, sau đó, nước được bổ sung để thu được chất kết tủa màu trắng, chất kết tủa này được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) để thu được N-metyl-N-propyl-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-2-amin dưới dạng muối trifloaxetat (39mg, 67%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,46-8,12 (br s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,45 (br s, 1H), 3,56 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,78 (dq, 2H), 1,00 (t, 3H); MS (ES): 273(M+1).

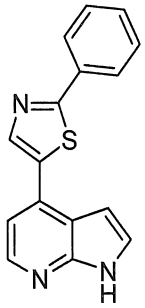
Chất tương tự aminothiazol khác được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 51, sử dụng các nguyên liệu ban đầu khác nhau như thioure khác trong Bước 2. Trong ví dụ 52 và 53, chất kết tủa màu trắng thu được bằng quy trình theo ví dụ 51 được phân tách bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không cao để thu được chất tương tự dưới dạng amin tự do. Các kết quả được tóm tắt trong bảng 3 theo cấu trúc sau:



Bảng 3

Ví dụ số	Tên	R	MS (ES) (M+1)
52	N-phenyl-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-2-amin		293
53	N-metyl-N-phenyl-4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,3-thiazol-2-amin		307

Ví dụ 54: Muối 4-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin trifloaxetat



TFA

Bước 1. Axit (2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)boronic

Dung dịch chứa 2-phenyl-1,3-thiazol (449mg, 0,00278mol) trong ete (5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa n-butyl lithi trong hexan (1,6M, 2,1ml) trong ete (20ml) ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy trong một giờ ở -78°C tiếp đó bổ sung este trimetyl của axit boric (0,949ml, 0,00835mol). Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 15 phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm 40 phút nữa. Dung dịch nước NH_4Cl bão hòa được bổ sung, tiếp đó bổ sung dung dịch nước HCl 1,0N. Hỗn hợp axit hóa được khuấy trong 15 phút, và sản phẩm mong muốn được chiết bằng bốn phần DCM chứa isopropanol 15%. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và được cô để tạo ra 566mg chất rắn màu trắng chứa axit (2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)boronic mong muốn dưới dạng hỗn hợp với 2-phenyl-1,3-thiazol. Hỗn hợp này được sử dụng trong bước 2 mà không cần tinh chế thêm. MS (ES):206(M+1).

Bước 2:

Dung dịch chứa kali cacbonat (101mg, 0,000732mol) trong nước (1ml, 0,0555mol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit (2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)boronic (75,0mg, 0,000366mol) và 4-bromo-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (80mg, 0,000244mol) trong DMF (4ml, 0,0516mol). Hỗn hợp được sục dòng nitơ ổn định trong 15 phút.

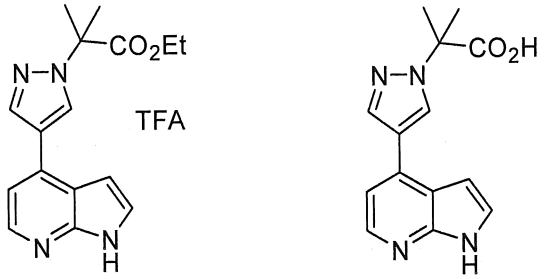
Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (20mg, 0,000018mol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 125°C trong 30 phút. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) để thu được 12mg chất rắn màu vàng chứa sản phẩm mong muốn dưới dạng thành phần chính. Hỗn hợp được khuấy trong TFA (1ml) trong 1 giờ. Sau đó, lượng dư TFA được tách loại trong chân không và cặn thu được được khuấy với 2ml MeOH, 0,5ml

NH_4OH và 100µl etylendiamin trong 16 giờ. Sản phẩm được phân tách bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) để thu được muối 4-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin trifloaxetat (5mg, 5%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,64 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,14 (d, 1H); MS (ES): 278 (M+1).

Ví dụ 55: Muối etyl 2-metyl-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoat trifloaxetat (55a)

và

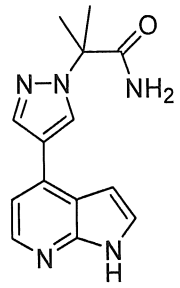
axit 2-metyl-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoic (55b)



4-(1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (60mg, 0,00019mol) được hòa tan trong DMF (1,5ml), và dung dịch được làm lạnh xuống 0°C bằng bể làm lạnh. Natri hydrua (15mg, 0,00038mol) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 10 phút, este etyl của axit 2-bromo-2-metyl-propanoic (42µl, 0,00028mol) được bổ sung. Sau đó, bể làm lạnh được bỏ ra và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Nước được bổ sung thêm, và sản phẩm được chiết bằng MTBE. Dịch chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô. Cặn được hòa tan trong 2ml TFA và khuấy trong 1 giờ. Sau đó, lượng dư TFA được tách loại trong chân không và cặn thu được được khuấy trong 2ml EtOH chứa 0,6ml dung dịch NH_4OH trong 16 giờ. Các chất dễ bay hơi được tách loại, và việc tinh chế hỗn hợp được thực hiện bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) thu được muối etyl 2-metyl-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoat trifloaxetat (13mg, 17%): ^1H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ 12,03 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,31-8,19 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,98 (br s, 1H), 4,10 (q, 2H), 1,84 (s, 6H), 1,12 (t, 3H); MS (ES): 299(M+1) và axit 2-metyl-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoic (27mg, 53%): ^1H NMR (300

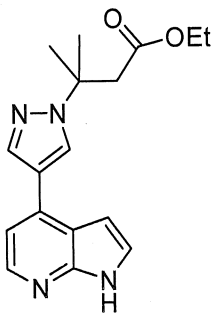
MHz, d_6-DMSO): δ 12,04 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,59 (br s, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,99 (br s, 1H), 1,83 (s, 6H); MS (ES): 271 (M+H).

Ví dụ 56: 2-metyl-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanamit



Hỗn hợp chứa axit 2-metyl-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoic (23mg, 0,000085mol) và N,N-cacbonyldiimidazol (CDI) (21mg, 0,00013mol) trong 2ml DMF được khuấy trong 3 giờ. Lượng dư NH_4Cl rắn và TEA được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. Phần lớn dung môi được tách loại trong chân không, và cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) tiếp đó tái tinh chế qua HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) để thu được 2-metyl-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanamit (6mg, 26%). ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 11,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 1,77 (s, 6H); MS (ES): 270 (M+1).

Ví dụ 57: Muối etyl 3-metyl-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanoat trifloaxetat



·TFA

Bước 1: Etyl 3-metyl-3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanoat

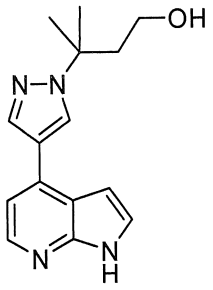
4-(1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (220mg, 0,0006996mol) và este etyl của axit 3-metyl-2-butenoic (292µl, 0,00210mol)

được hòa tan trong DMF (10ml). Xesi cacbonat (912mg, 0,00280mol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và sản phẩm được chiết bằng MTBE vài lần. Dịch chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-60% EtOAc/hexan) để thu được etyl 3-metyl-3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanoat (244mg, 79%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,37 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,62 (dd, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,88 (s, 6H), 1,20 (t, 3H), 0,98 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H); MS (ES):443(M+1).

Bước 2:

Etyl 3-metyl-3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanoat (20mg, 0,0000452mol) được khuấy trong 1ml TFA trong 1 giờ. Sau đó, lượng dư TFA được tách loại trong chân không. Cặn được khuấy trong 16 giờ trong 2ml MeOH chứa 0,5ml NH_4OH. Bay hơi chất dễ bay hơi, sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) để thu được muối etyl 3-metyl-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanoat, trifloaxetat (5mg, 26%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,19 (s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,34-8,22 (brM, 2H), 7,62 (br s, 1H), 7,51 (br d, 1H), 7,02 (br s, 1H), 3,91 (q, 2H), 2,96 (s, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,02 (t, 3H); MS (ES): 313 (M+1).

Ví dụ 58: Muối 3-metyl-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butan-1-ol trifloaxetat

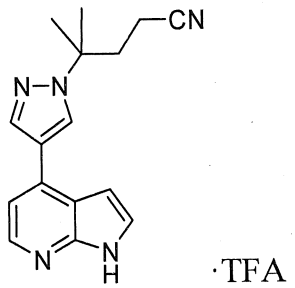


·TFA

Diisobutyl nhôm hydrua trong DCM (1,00M, 1,1ml) được bổ sung nhỏ giọt ở -78°C vào dung dịch chứa etyl 3-metyl-3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanoat (213mg, 0,000481mol) trong THF (5ml, 0,0616mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ, trong thời gian này phản ứng được làm ấm dần đến -10°C. K/Na tartrat tetrahydrat trong nước được bổ

sung từ từ vào hỗn hợp ở -10°C. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ, sau đó được chiết bằng ba phần etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng hai phần nước và một phần nước muối, sau đó được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 3-metyl-3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butan-1-ol (185mg, 96%), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Phần rượu thu được như vậy (15mg, 0,000037mol) được khuấy trong TFA (1ml) trong 2 giờ. TFA được tách loại trong chân không và cặn được khuấy với 2ml MeOH chứa 0,5ml NH_4OH trong 16 giờ. Các chất dễ bay hơi được tách loại và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) để thu được 3-metyl-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butan-1-ol dưới dạng muối trifloaxetat (8,0mg, 57%). ^1H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ12,17 (s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 8,32-8,22 (brM, 2H), 7,62 (br s, 1H), 7,53 (br d, 1H), 7,03 (br s, 1H), 3,25 (t, 2H), 2,07 (t, 2H), 1,62 (s, 6H); MS (ES): 271 (M+1).

Ví dụ 59: Muối 4-metyl-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril trifloaxetat



·TFA

Bước 1: 4-metyl-4-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril

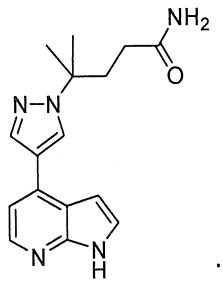
TEA (38,0µl, 0,000273mol) và metansulfonyl clorua (21,1µl, 0,000273mol) được bổ sung liên tiếp vào dung dịch chứa 3-metyl-3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butan-1-ol (được điều chế như trong ví dụ 58) (81mg, 0,00020mol) trong DCM (4ml, 0,05mol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ này trong 1,5 giờ, sau đó được làm ngừng bằng cách bổ sung nước. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM bốn lần. Dịch chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 3-metyl-3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butyl metansulfonat thô (87mg). MS (ES):479(M+1).

Hỗn hợp chứa 3-metyl-3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butyl metansulfonat (42mg, 0,000088mol) và kali xyanua (46mg, 0,000702mol) trong DMF (1ml) được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 30 phút ở 125°C, tiếp đó gia nhiệt thêm 30 phút nữa ở 135°C. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng nước, và sản phẩm được chiết bằng ba phần MTBE. Dịch chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 61mg 4-metyl-4-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril thô, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ES): 410 (M+1).

Bước 2:

4-metyl-4-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril (57mg, 0,00014mol) được khuấy trong DCM (4ml) và TFA (1ml) trong 2 giờ. Dung môi được tách loại trong chân không và cặn được khuấy trong 2ml MeOH chứa 0,2ml etylendiamin trong 16 giờ. Chất dễ bay hơi được làm bay hơi và sản phẩm được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) thu được 4-metyl-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril dưới dạng muối trifloaxetat (10mg, 18%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,09 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,00 (br s, 1H), 2,33-2,21 (m, 4H), 1,61 (s, 6H); MS (ES): 280 (M+1).

Ví dụ 60: Muối 4-metyl-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanamit trifloaxetat



·TFA

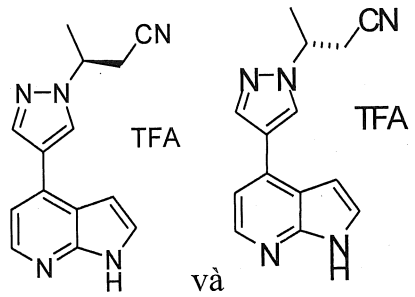
4-metyl-4-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril thô (36mg, 0,000088mol, xem quy trình điều chế trong ví dụ 59), được khuấy trong TFA (2ml) trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô để tách loại lượng dư TFA, và cặn thu được được khuấy trong 2ml metanol chứa 0,5ml NH_4OH trong 16

giờ. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) để thu được 4-metyl-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanamit dưới dạng muối trifloaxetat (21mg, 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,18 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33-8,21 (m, 2H), 7,62 (br s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,04 (br s, 1H), 6,71 (br s, 1H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,58 (s, 6H); MS (ES): 298 (M+1).

Ví dụ 61: Muối (3S)-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril trifloaxetat,

và

muối (3R)-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril trifloaxetat



2-butennitril (0,014ml, 0,00017mol) và DBU (0,029ml, 0,00020mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,050g, 0,00016mol) trong ACN. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ. Sau đó, chất dễ bay hơi được làm bay hơi và cặn được hòa tan trong etyl axetat. Dung dịch thu được được rửa lần lượt bằng HCl 1,0N, nước, và nước muối, sau đó được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô. Để thu được chất đồng phân đối ảnh ở dạng gần như tinh khiết, phương pháp A (xem dưới đây) được sử dụng.

Cặn thô được hòa tan trong TFA (7ml, 0,09mol) và dung dịch được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, lượng dư TFA được làm bay hơi và sau đó cặn được khuấy với etylendiamin (0,1ml, 0,001mol) trong metanol (4ml, 0,09mol) trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô, và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) để thu được muối 3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril trifloaxetat (35mg, 61%). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ 12,16 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,86 (q, 1H), 3,17 (d, 2H), 1,57 (d, 3H); MS (ES): 252 (M+1).

Chất tương tự khác được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 61 sử dụng các nguyên liệu ban đầu khác nhau để alkyl hóa vòng pyrazol. Ví dụ, α,β-nitril không no được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình sau, được minh họa đối với (2E)- và (2Z)-hexennitril: Dung dịch chứa dietyl xyanometylphosphonat (4,10ml, 0,025mol) trong THF (30ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 1,00M kali tert-butoxit trong THF ở 0°C (24,2ml). Bể được bỏ ra và dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi đạt đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch được tái làm lạnh xuống 0°C và dung dịch chứa butanal (2,00ml, 0,023mol) trong THF (7ml) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và nước. Các lớp được phân tách và lớp nước được chiết bằng ba phần etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô. Thu được 1,6g hỗn hợp thô chứa cả (2E)- và (2Z)-hexennitril, hỗn hợp này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước alkyl hóa kế tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,72 (dt, 1H trans olefin), 6,48 (dt, 1H cis olefin), 5,34 (dt, 1H trans olefin), 5,31-5,30 (m, 1H cis olefin).

Nếu mong muốn thu được chất đồng phân đối ảnh ở dạng gần như tinh khiết, việc phân tách không đối xứng được thực hiện theo một trong số các phương pháp sau:

A) Việc phân tách được thực hiện trên chất trung gian được bảo vệ SEM sau khi sắc ký silicagel (etyl axetat/hexan) bằng HPLC điều chế không đối xứng (cột OD-H, rửa giải bằng etanol 15% trong hexan);

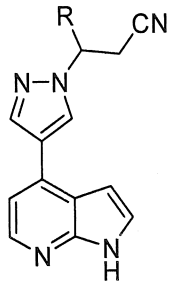
B) Việc phân tách được thực hiện trên bazơ tự do được khử bảo vệ bằng HPLC điều chế không đối xứng (cột OD-H, rửa giải bằng etanol 15% trong hexan);

C) Việc phân tách được thực hiện trên chất trung gian được bảo vệ SEM sau khi sắc ký silicagel (etyl axetat/hexan) bằng HPLC điều chế không đối xứng (cột AD-H, rửa giải bằng etanol 10% trong hexan);

D) Việc phân tách được thực hiện trên chất trung gian được bảo vệ SEM sau khi sắc ký silicagel (etyl axetat/hexan) bằng HPLC điều chế không đối xứng (cột AD-H, rửa giải bằng etanol 15% trong hexan);

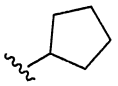
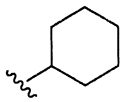
E) Việc phân tách được thực hiện trên chất trung gian được bảo vệ SEM sau khi sắc ký silicagel (etyl axetat/hexan) bằng HPLC điều chế không đối xứng (cột OD-H, rửa giải bằng etanol 20% trong hexan; hoặc

F) Việc phân tách được thực hiện trên chất trung gian được bảo vệ SEM sau khi sắc ký silicagel (etyl axetat/hexan) bằng HPLC điều chế không đối xứng (cột OD-H, rửa giải bằng etanol 30% trong hexan. Cột OD-H để chỉ Chiralcel OD-H từ Chiral Technologies, Inc 3x25cm, 5µm. Cột AD-H chỉ ChiralPak AD-H từ Chiral Technologies, Inc. 2x25cm, 5µm. Kết quả được tóm tắt đối với các hợp chất trong bảng 4 dưới đây.



Bảng 4

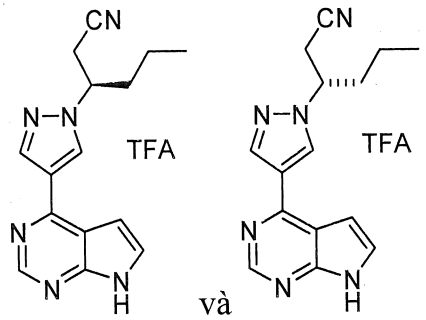
Ví dụ số	Tên	R	MS (ES) (M+1)	Phương pháp điều chế và phân tách không đối xứng
62	muối 3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	H	238	Ví dụ 61
63	muối (3S)-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]hexannitril trifloraxetat và muối (3R)-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]hexannitril trifloraxetat	Pr	280	Ví dụ 61 Phương pháp B

64	muối (3S)-3-xyclopentyl-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat và muối (3R)-3-xyclopentyl-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat		306	Ví dụ 61 Phương pháp C
64a	(3S)-3-xyclohexyl-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril và (3R)-3-xyclohexyl-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril		320	Ví dụ 61 Phương pháp D

Ví dụ 65: Muối (3R)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]hexannitril trifloaxetat

và

muối (3S)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]hexannitril trifloaxetat



Bước 1: 4-clo-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Natri hydrua (0,27g, 0,0067mol) được bổ sung vài phần vào dung dịch chứa 4-clopyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,86g, 0,0056mol) trong DMF (20ml, 0,2mol) ở 0°C. Hỗn

hợp phản ứng được khuấy thêm 45 phút nữa, tiếp đó bổ sung nhỏ giọt β-(trimetylsilyl)etoxy]metyl clorua (1,2ml, 0,0067mol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 0°C trong 45 phút, sau đó được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô để tạo ra dầu. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-15% etyl axetat/hexan) để thu được 4-clo-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,40g, 88%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,71 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,59 (dd, 2H), 0,97 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H); MS (ES): 284(M+1).

Bước 2: 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

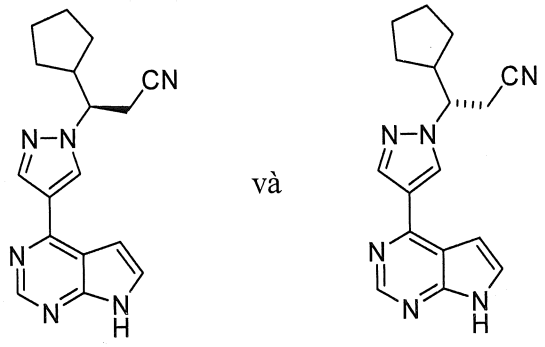
Kali cacbonat (2,0g, 0,015mol) trong 15ml nước được bổ sung vào hỗn hợp chứa 4-clo-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,4g, 0,0049mol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,4g, 0,0074mol) trong DMF (40ml, 0,5mol). Hỗn hợp được sục dòng khí nitơ ổn định trong 15 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,41g, 0,00036mol) được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt đến 125°C trong 30 phút. Hỗn hợp được để đến lạnh, sau đó, làm loãng bằng etyl axetat. Hỗn hợp phản ứng đã làm loãng được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra dung dịch với thể tích nhỏ DMF (2-3ml). Nước được bổ sung, do nguyên liệu tạo ra gôm trên các thành của bình phản ứng. Sau đó, nước được gạn ra, và chất rắn được hòa tan trong etyl axetat. Dung dịch được làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không để thu được chất rắn màu vàng. Sản phẩm được nghiền bằng etyl ete để thu được 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin dưới dạng bột màu trắng, bột này được làm khô trong chân không (1g, 60%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,80 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,61 (dd, 2H), 0,98 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H); MS (ES):316(M+1).

Bước 3:

Hex-2-ennitril (0,100g, 0,00105mol) (dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân cis và trans) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,050g, 0,00016mol) trong

ACN (1ml, 0,02mol), tiếp đó bổ sung DBU (60µl, 0,0004mol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. ACN được tách loại trong chân không. Cặn thô được hòa tan trong etyl axetat, và được rửa bằng HCl 1,0N, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-70% EtOAc/hexan) để thu được 56mg sản phẩm, sản phẩm này được khuấy với TFA/DCM theo tỷ lệ 1:1 trong 1 giờ và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thu được được khuấy với metanol (4ml, 0,1mol) chứa etylendiamin (0,1ml, 0,001mol) qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) để thu được 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]hexannitril dưới dạng muối trifloaxetat. Nếu cần, chất đồng phân đối ảnh được phân tách ở dạng gần như tinh khiết bằng phương pháp A được mô tả trên đây trong ví dụ 61. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,93 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,87-4,77 (m, 1H), 3,26-3,05 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 1H), 1,40-1,10 (m, 2H), 0,95 (t, 3H); MS (ES): 281 (M+1).

Ví dụ 67: (3R)- và (3S)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril



Bước 1: (2E)- và (2Z)-3-xyclopentylacrylonitril

Dung dịch chứa dietyl xyanometylphosphonat (39,9ml, 0,246mol) trong THF (300ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa kali tert-butoxit 1,0M trong THF (235ml) ở 0°C. Bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, tiếp đó tái làm lạnh xuống 0°C, ở thời điểm này dung dịch chứa xyclopentancarbaldehyt (22,0g, 0,224mol) trong THF (60ml) được bổ sung nhỏ giọt. Bể được bỏ ra và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 64 giờ. Hỗn hợp được phân bố vào giữa dietyl ete và nước, nước được chiết bằng ba phần

ete, tiếp đó chiết bằng hai phần etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không để thu được hỗn hợp chứa 24,4g chất đồng phân olefin, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (89%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,69 (dd, 1H, trans olefin), 6,37 (t, 1H, cis olefin), 5,29 (dd, 1H, trans olefin), 5,20 (d, 1H, cis olefin), 3,07-2,95 (m, 1H, sản phẩm cis), 2,64-2,52 (m, 1H, sản phẩm trans), 1,98-1,26 (m, 16H).

Bước 2: (3R)- và (3S)-3-xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

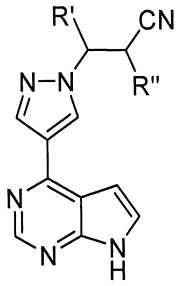
3-xyclopentylacrylonitril (15g, 0,12mol) (ở dạng hỗn hợp của chất đồng phân cis và trans) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (15,0g, 0,0476mol) trong ACN (300ml), tiếp đó bổ sung DBU (15ml, 0,10mol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. ACN được làm bay hơi. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat, và dung dịch được rửa bằng HCl 1,0N. Lớp hữu cơ được chiết lại bằng ba phần etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (gradien etyl axetat/hexan) để thu được xiro trong nhớt, chất này được hòa tan trong etanol và được làm bay hơi vài lần để loại etyl axetat, để thu được 19,4g sản phẩm cộng raxemic (93%). Chất đồng phân đối ảnh được phân tách bằng HPLC điều chế, (OD-H, 15% etanol/hexan) và được sử dụng riêng biệt trong bước tiếp theo để tạo ra sản phẩm cuối cùng tương ứng của chúng. Sản phẩm cuối cùng (xem Bước 3:) thu được từ mỗi chất đồng phân đối ảnh được phân tách là chất ức chế JAK có hoạt tính; tuy nhiên, sản phẩm cuối cùng thu được từ đỉnh thứ hai để rửa giải từ HPLC điều chế có hoạt tính hơn chất đồng phân đối ảnh của nó.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,85 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,26 (dt, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,14 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,67-2,50 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,80-1,15 (m, 7H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES): 437 (M+1).

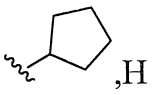
Bước 3:

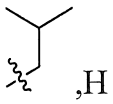
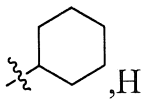
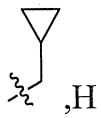
TFA (16ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (6,5g, 0,015mol, chất đồng phân đối ảnh R hoặc S như được phân tách ở trên) trong DCM (40ml) và hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ. Dung môi và TFA được tách loại trong chân không. Cặn được hòa tan trong DCM và cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay thêm 2 lần nữa để tách loại TFA càng nhiều càng tốt. Sau bước này, cặn được khuấy với etylendiamin (4ml, 0,06mol) trong metanol (30ml) qua đêm. Dung môi được tách loại trong chân không, nước được bổ sung và sản phẩm được chiết vào ba phần etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được gạn và được cô để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien metanol/DCM). Hỗn hợp thu được được được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) để thu được sản phẩm (2,68g, 58%). ^1H NMR (400 MHz, D_6-dmso): δ 12,11 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,53 (dt, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,68-1,13 (m, 7H); MS (ES): 307 (M+1).

Chất tương tự khác được nêu bảng sau được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình được mô tả, ví dụ, trong ví dụ 61 và 65, bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu khác nhau như α,β- nitril không no khác nhau trong Bước 3. Việc phân tách chất đồng phân đối ảnh ở dạng hầu như tinh khiết đạt được bằng phương pháp phân tách không đối xứng được mô tả trên đây (A-F) trong bảng 4. Nếu sản phẩm được phân tách dưới dạng amin tự do, sản phẩm sau khi khử bảo vệ được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) thay cho HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%). Việc này được gọi là "cải biến G". Các kết quả được tóm tắt trong bảng 5 theo cấu trúc sau:



Bảng 5

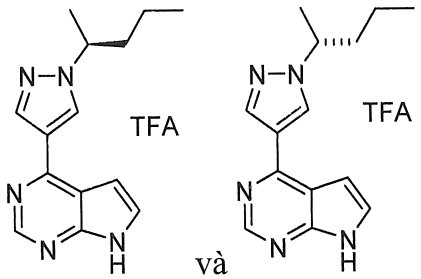
Ví dụ số	Tên	R', R''	MS (ES) (M+1)	Phương pháp điều chế và phân tách không đối xứng
66	muối (3R)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril trifloaxetat và muối (3S)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril trifloaxetat	Me, H	253	Ví dụ 65, Phương pháp A
67	(3R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril và (3S)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril		307	Ví dụ 67
68	muối 2-metyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	H, Me	253	Ví dụ 65, Không được phân tách
68a	(3R)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril và (3S)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril	Et, H	267	Ví dụ 65, cải biến G, Phương pháp E

68b	(3R)-5-metyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]hexannitril và (3S)-5-metyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]hexannitril		295	Ví dụ 65, cải biến G, Phương pháp A
68c	(3R)-3-xyclohexyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril và (3S)-3-xyclohexyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril		321	Ví dụ 65, cải biến G, Phương pháp A
68d	(3R)-4-xyclopropyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril và (3S)-4-xyclopropyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril		279	Ví dụ 65, cải biến G, Phương pháp F

Ví dụ 69: Muối 4-{1-[(1S)-1-metylbutyl]-1H-pyrazol-4-yl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat

và

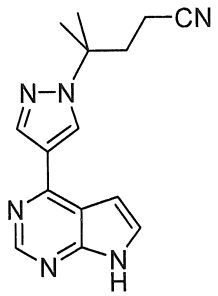
muối 4-{1-[(1R)-1-metylbutyl]-1H-pyrazol-4-yl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat



Dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,050g, 0,00016mol) trong DMF (2ml, 0,02mol) được làm lạnh trong bể đá và natri hydrua (0,013g, 0,00032mol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút, tiếp đó bổ sung 2-bromopentan (0,030ml, 0,00024mol). Sau đó, bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, ở thời điểm này một phần 2-bromopentan khác (0,015ml, 0,00012mol) được bổ sung. Sau 45 phút, nước được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng ba phần etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc, và được cô. Cặn được khuấy với TFA (3ml, 0,04mol) và DCM (3ml, 0,05mol) trong 3,5 giờ, sau đó, dung môi được tách loại trong chân không. Sau đó, cặn được khuấy với NH_4OH (1,5ml) trong MeOH (4ml) trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) để thu được 4-[1-(1-metylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin dưới dạng muối trifloaxetat (25mg, 44%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,63-4,50 (m, 1H), 2,07-1,91 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,58 (d, 3H), 1,38-1,09 (m, 2H), 0,93 (t, 3H); MS (ES): 256 (M+1).

Việc phân tách chất đồng phân đối ảnh ở dạng hầu như tinh khiết được thực hiện bằng cách tách bazơ không có raxemic (được phân tách bằng sắc ký cột nhanh sau khi khử bảo vệ, rửa giải bằng gradien MeOH/DCM) bằng cách sử dụng HPLC (OD-H, rửa giải bằng isopropanol 5%/hexan).

Ví dụ 69a: 4-metyl-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] pentannitril



Bước 1. Etyl 3-metyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanoat

Dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (12,1g, 0,0384mol), axit 2-butenoic, este 3-metyl, etyl (16,0ml, 0,115mol) và DBU (14,3ml, 0,0959mol) trong ACN (100ml) được gia nhiệt ở hồi lưu trong 3,5 giờ. Dung môi được tách loại trong chân không. Cặn được pha loãng bằng nước, được chiết bằng etyl axetat, và dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng amoni clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) để thu được sản phẩm mong muốn (15,5g, 91%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,83 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,54 (dd, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,13 (t, 3H), 0,91 (dd, 2H), -0,07 (s, 9H); MS (ES): 444(M+1).

Bước 2: 3-metyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butan-1-ol

Diisobutyl nhôm hydrua 1,00M trong DCM (84,5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa etyl 3-metyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanoat (15,4g, 0,0347mol) trong THF (151ml) ở -78°C. Phản ứng được khuấy trong 2 giờ cùng với làm ấm từ từ đến -10°C. Hỗn hợp được làm ngừng bằng nước, sau đó được xử lý bằng kali natri tartrat tetrahydrat và nước. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng natri sulfat, được lọc, và được cô trong chân không. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được sản phẩm mong muốn (13,8g, 99%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,83 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,65 (dd, 2H), 3,54 (dd, 2H), 2,21 (t, 2H), 1,72 (s, 6H), 0,91 (dd, 2H), -0,07 (s, 9H); MS (ES): 402 (M+1).

Bước 3: 3-metyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butan-1-ol

Dung dịch chứa 3-metyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butan-1-ol (13,8g, 0,0344mol) trong TFA (20ml) được khuấy trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô trong chân không và cặn được khuấy trong 2 giờ trong hỗn hợp chứa metanol (30ml), amoni hydroxit (30ml), và etylendiamin (8ml). Sau đó hỗn hợp được cô, và cặn được pha loãng bằng nước và được chiết bằng vài phần IPA 15%/CH_2Cl_2. Dịch chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và được cô trong chân không để thu được 20g chất rắn màu trắng. Chất rắn được nghiền bằng ete và sản phẩm được phân tách bằng cách lọc để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (7,75g, 83%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 3,66 (t, 2H), 2,72 (br s, 1H), 2,22 (t, 2H), 1,74 (s, 6H); MS (ES):272(M+1).

Bước 4: 3-metyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butyl metansulfonat

Dung dịch chứa 3-metyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butan-1-ol (6,61g, 0,0244mol) trong DCM (300ml) ở 0°C được xử lý bằng TEA (3,74ml, 0,0268mol), tiếp đó là bằng metansulfonyl clorua (2,07ml, 0,0268mol). Phản ứng được khuấy trong 1 giờ, và sau đó được cô trong chân không. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được sản phẩm mong muốn (4,9g, 57%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-dmso): δ 12,45 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 4,75 (t, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,85 (t, 1H), 1,75 (s, 6H); MS (ES):254(M-CH_3SO_3H+1).

Bước 5: 4-metyl-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril

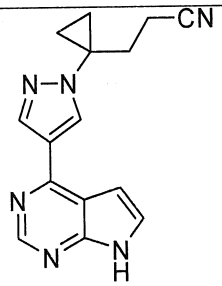
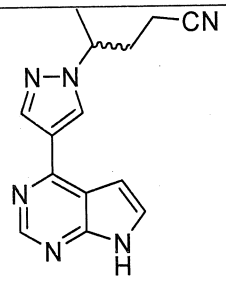
3-metyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butyl metansulfonat (2,97g, 8,50mmol), DMF (120ml) và natri xyanua (6,21g, 0,127mol) được phân bố đều vào sáu lọ vi sóng có dung tích 20ml, mỗi lọ được gia nhiệt trong

thiết bị phản ứng vi sóng trong 4000 giây ở 125°C. Các chất có trong lọ được kết hợp và làm loãng bằng 400ml nước và được chiết bằng năm phần etyl axetat 150ml. Dịch chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, và dung môi được tách loại trong chân không. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được sản phẩm mong muốn (1,40g, 59%).

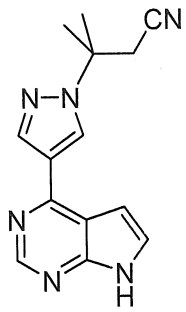
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ □9,52 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 2,38 (dd, 2H), 2,16 (dd, 2H), 1,73 (s, 6H); MS (ES): 281 (M+1).

Chất tương tự trong bảng 5a được điều chế theo phương pháp trên được mô tả trong ví dụ 69a. Đối với Ví dụ 69b, chất nhận liên hợp được sử dụng và được điều chế như được mô tả trong tài liệu *Perkin Trans. 1*, 2000, (*17*), 2968-2976, và các Bước 4: và 5 được thực hiện trước Bước 3.

Bảng 5a

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên	MS (ES) (M+1)
69b		3-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclopropylpropannitril	279
69c		(4S)- và (4R)-4-[4(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril	267

Ví dụ 69d: 3-metyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril



Bước 1. Sencionitril

Dung dịch chứa dietyl xyanometylphosphonat (0,33ml, 2,06mmol) trong THF (4ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa kali tert-butoxit 1,0M trong THF (2,0ml) ở 0°C. Bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, phản ứng được tái làm lạnh xuống 0°C và axeton (0,20ml, 2,81mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Sau đó, bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Phản ứng được pha loãng bằng nước, các lớp được phân tách, và nước được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (339mg, 67%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5,10 (br s, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

Bước 2: 3-metyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril

Sencionitril thô (0,111g, 1,37mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,216g, 0,684mmol) trong ACN (4ml, 0,08mol), tiếp đó bổ sung DBU (200µl, 0,002mol) và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 60°C trong 23 giờ. Hỗn hợp được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng và ACN được làm bay hơi. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng HCl loãng và nước muối. Dung dịch hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (etyl axetat/hexan) thu được sản phẩm mong muốn.

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-dmso): δ 8,83 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,54 (dd, 2H), 3,08 (s, 2H), 1,84 (s, 6H), 0,91 (dd, 2H), -0,07 (s, 9H); MS (ES):397(M+1).

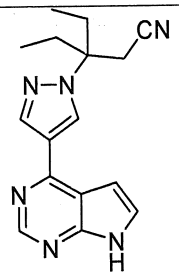
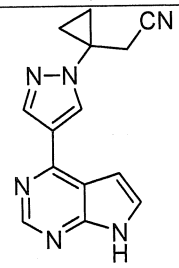
TFA được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm trên trong DCM ở 0°C đủ để chiếm 20% tổng thể tích. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút, sau đó,

ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ và 15 phút. Dung môi được tách loại trong chân không và cặn được khuấy với metanol (10ml) và etylendiamin (0,4ml, 0,006mol) qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế/MS (cột C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) để thu được sản phẩm (25mg, 14%).

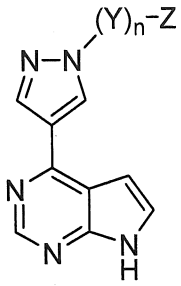
^1H NMR (300 MHz, d_6-dmso): δ 12,08 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,32 (s, 2H), 1,73 (s, 6H); MS (ES): 267 (M+1).

Ví dụ 69e và 69f trong bảng 5b được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế được mô tả trên đây trong ví dụ 69d, với nitril không no được điều chế theo quy trình đã nêu trong tài liệu chuyên ngành, hoặc bằng phương pháp trong bước 1.

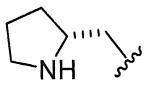
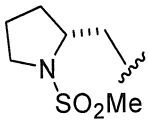
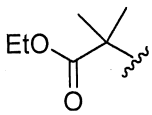
Bảng 5b

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên	MS (ES) (M+1)
69e		3-etyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril	295
69f		1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclopropylaxetonitril	265

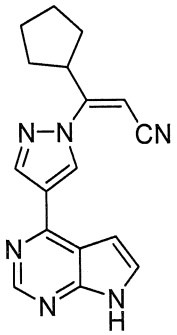
Chất tương tự khác được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 69, bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu khác như hợp chất bromua hoặc mesylat khác cho bước thế ái nhân. Nếu amin tự do thu được là sản phẩm, sản phẩm này được tinh chế sau khi khử bảo vệ bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng metanol 5% trong DCM) hoặc bằng HPLC điều chế (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%). Kết quả được thể hiện cho các hợp chất nêu trong bảng 6.



Bảng 6

Ví dụ số	Tên	-(Y)$_n$-Z	MS (ES) (M+1)
70	4-1-[(2R)-(pyrolidin-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin		269
71	4-(1-[(2R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-2-yl]metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin		347
73	Muối etyl 2-metyl-2-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoat trifloaxetat		300

Ví dụ 74: (2Z)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acrylonitril



Bước 1. 3-xyclopentylprop-2-ynnitril

n-butyl lithi 2,5M trong hexan (2,23ml) được bổ sung vào dung dịch chứa xyclopentylaxetylen (0,50g, 5,3mmol) trong THF (5ml) ở -78°C. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút, tiếp đó bổ sung nhỏ giọt phenyl xyanat (0,70g, 5,8mmol) trong THF (3ml). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Rót NaOH 6N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sản phẩm được chiết bằng dietyl ete. Dịch chiết được rửa bằng NaOH 6N và bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng natri sulfat, được gạn và dung môi được tách loại trong chân không để thu được sản phẩm (600mg, 95%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2,81-2,68 (m, 1H), 2,07-1,54 (m, 8H).

Bước 2: (2Z)-3-xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acrylonitril

Kali cacbonat (0,09g, 0,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,40g, 1,2mmol) và 3-xyclopentylprop-2-ynnitril (0,30g, 2,5mmol) trong DMF (8ml). Hỗn hợp được khuấy trong 35 phút. Phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và nước muối, và phần nước được chiết bằng ba thể tích etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa lại bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng natri sulfat, được gạn và được cô trong chân không. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) để thu được sản phẩm mong muốn (290mg, 53%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,53 (t, 2H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 4H), 1,57-1,46 (m, 2H), 0,91 (t, 2H), -0,07 (s, 9H); MS (ES): 435(M+1).

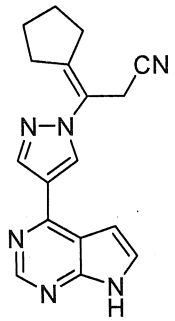
Bước 3: (2Z)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] acrylonitril

Dung dịch chứa (2Z)-3-xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acrylonitril (0,030g, 0,069mol) trong DCM (3ml) và TFA (2ml) được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được tách loại trong chân không và sản phẩm được khuấy với THF (1,5ml), natri hydroxit, dung dịch nước 50% (0,75ml) và nước (0,75ml) trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung nhỏ giọt HCl đặc. Sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Chất hữu cơ thu

gom được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế/MS (cột C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) để thu được sản phẩm mong muốn (16mg, 76%).

^1H NMR (400 MHz, d_6-dmso): δ 9,08 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,76-1,48 (m, 6H); MS (ES): 305(M+1).

Ví dụ 75: 3-xyclopentyliden-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propannitril



Bước 1. 3-xyclopentyliden-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,53g, 1,7mmol) và DBU (0,33ml, 2,2mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa 3-xyclopentylprop-2-ynnitril (0,4g, 0,003mol) trong ACN (10ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân bố vào giữa etyl axetat và HCl loãng. Phần nước được phân tách và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng HCl loãng và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) để thu được sản phẩm mong muốn (540mg, 74%).

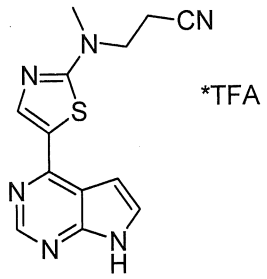
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,54 (dd, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,45 (t, 2h), 1,85 (dddd, 2H), 1,73 (dddd, 2H), 0,91 (dd, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES): 435 (M+1).

Bước 2: 3-xyclopentyliden-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

Dung dịch chứa 3-xyclopentyliden-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (0,030g, 0,069mmol) trong DCM (3ml) và TFA (2ml) được khuấy trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và sản phẩm được khuấy với natri hydroxit, dung dịch nước 50% (0,75ml) và nước (0,75ml) và THF (1,5ml) trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung nhỏ giọt HCl đậm đặc. Sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế/MS (cột C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) để thu được sản phẩm mong muốn (7mg, 33%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,23-12,01 (br s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,76 (dddd, 2H), 1,65 (dddd, 2H); MS (ES): 305 (M+1).

Ví dụ 76: Muối 3-metyl[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]aminopropannitril trifloaxetat



Bước 1. 4-(1,3-thiazol-5-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

4-clo-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (3,00g, 0,0106mol), và 1,3-thiazol (7,50ml, 0,106mol) được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (40,0ml). Dung dịch được phân bố với lượng bằng nhau vào bốn lọ vi sóng được có dung tích 20ml. Sau đó, kali axetat (0,777g, 7,93mmol) được bổ sung vào mỗi bình phản ứng, tiếp đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,60g, 2,1mmol). Mỗi bình phản ứng được gia nhiệt ở 200°C trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 30 phút. Phản ứng được kết hợp và phần lớn dung môi được tách loại trong chân không. Cặn được pha loãng bằng DCM, được lọc và được cô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) thu được sản phẩm mong muốn (2,25g, 64%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,99 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,56 (dd, 2H), 0,93 (dd, 2H), -0,05 (s, 9H); MS (ES): 333 (M+1).

Bước 2: 4-(2-bromo-1,3-thiazol-5-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin

n-butyl lithi 2,5M trong hexan (0,860ml) được bổ sung nhỏ giọt ở -78°C vào dung dịch chứa 4-(1,3-thiazol-5-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (550mg, 0,0016mol) trong THF (20ml). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở -78°C, tiếp đó bổ sung từ từ cacbon tetrabromua (658mg, 0,00198mol) dưới dạng dung dịch trong THF (10ml). Sau 30 phút, hỗn hợp được làm ngừng bằng một lượng nhỏ amoni clorua bão hòa, làm loãng bằng ete, và được làm khô bằng natri sulfat. Cặn thu được sau khi lọc và cô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) để thu được sản phẩm mong muốn (387mg, 57%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,85 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,55 (dd, 2H), 0,92 (dd, 2H), -0,05 (s, 9H); MS (ES): 411, 413 (M+1).

Bước 3: 4-(2-bromo-1,3-thiazol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Dung dịch chứa 4-(2-bromo-1,3-thiazol-5-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (370mg, 0,90mmol) trong DCM (5,0ml) và TFA (1,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô, được tái hòa tan trong metanol (2ml), và etylendiamin (0,5ml) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM (10ml), và kết tủa được phân tách bằng cách lọc và được rửa bằng một lượng nhỏ DCM để thu được sản phẩm mong muốn (182mg, 72%).

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ 8,74 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,15 (d, 1H); MS (ES): 281, 283 (M+1).

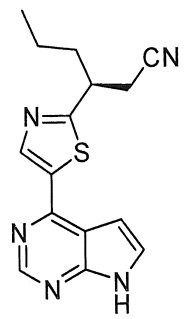
Bước 4: 3-metyl[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl] aminopropannitril

Dung dịch chứa 4-(2-bromo-1,3-thiazol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (31mg, 0,11mmol) và 3-(metylamino)propionitril (103µl, 0,00110mol) trong DMF (1,0ml, 0,013mol) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh

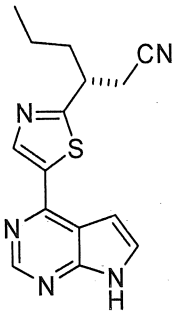
chế bằng HPLC điều chế/MS (cột C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) và được tinh chế lại bằng HPLC điều chế/MS (cột C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa TFA 0,1%) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng muối trifloaxetat (30mg, 68%).

^1H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ 12,25 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,94 (t, 2H); MS (ES): 285 (M+1).

Ví dụ 77: (3S)- và (3R)-3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]hexan-nitril



và



Bước 1. N-metoxy-N-metylbutanamit

Benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (5,6g, 0,013mol) và TEA (3,2ml, 0,023mol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit butanoic (1,01g, 0,0115mol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (1,12g, 0,0115mol) trong DCM (50ml). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (ete/hexan). Dung môi được tách loại (235mbar/40°C) để thu được sản phẩm (1,33g, 88%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,68 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,40 (t, 2H), 1,74-1,59 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

Bước 2: 1-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-on

n-butyl lithi 2,5M trong hexan (878µl) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào dung dịch chứa 4-(1,3-thiazol-5-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (501mg, 1,37mmol) trong THF (20ml) ở -78°C. Sau 45 phút, N-metoxy-N-metylbutanamit (0,360g, 2,74mmol) được bổ sung. Phản ứng được tiếp tục ở -78°C trong 30 phút, và sau đó, để đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được làm ngừng bằng

amoni clorua bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và được cô trong chân không. Sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) thu được sản phẩm (235mg, 42%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,93 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,56 (dd, 2H), 3,19 (t, 2H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,93 (dd, 2H), -0,05 (s, 9H); MS (ES): 403 (M+1).

Bước 3: (2E)- và (2Z)-3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]hex-2-ennitril

Dietyl xyanometylphosphonat (0,102ml, 0,634mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa kali tert-butoxit 1,0M trong THF (0,605ml) trong THF (4,0ml) ở 0°C. Bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, dung dịch chứa 1-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-on (232mg, 0,576mmol) trong THF (3,0ml) được bổ sung nhỏ giọt. Phản ứng được khuấy trong 2 giờ, và sau đó hỗn hợp thô được hấp phụ lên silicagel và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) để thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân olefin (225mg, 92%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), chất đồng phân chính: δ 8,89 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,56 (dd, 2H), 2,96 (t, 2H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,08 (t, 3H), 0,93 (dd, 2H), -0,07 (s, 9H); MS (ES): 426 (M+1).

Bước 4: (3S)- và (3R)-3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]hexannitril

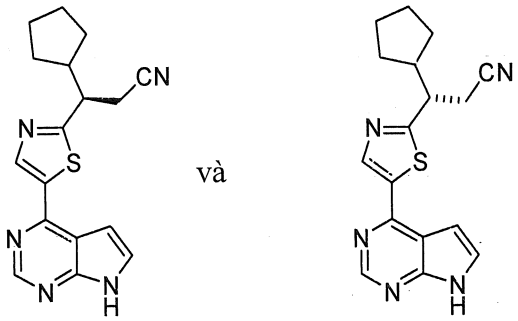
Đồng axetat, monohydrat (0,7mg, 0,004mmol) và (oxydi-2,1-phenylen)-bis(diphenylphosphin) (2mg, 0,004mol) được trộn trong toluen (0,24ml). PMHS (30 µL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 25 phút ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó bổ sung (2E)-3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]hex-2-ennitril (51mg, 0,12mol) trong toluen (0,24ml) và cuối cùng bổ sung rượu tert-butyl ic (0,043ml). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp thô được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) để thu được sản phẩm mong muốn (39mg, 76%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ □8,87 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,60-3,46 (m, 3H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,50-1,34 (m, 2H), 0,97 (t, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES): 428 (M+1).

Bước 5: (3S)- và (3R)-3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]hexannitril

TFA (1,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]hexannitril (36mg, 0,084mmol) trong DCM (4,0ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô, và được tái hòa tan trong metanol (3ml), etylendiamin (0,1ml) được bổ sung vào hỗn hợp đó. Sau 2 giờ phản ứng, hỗn hợp được cô và trực tiếp được tinh chế bằng HPLC điều chế/MS (cột C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) để thu được sản phẩm mong muốn (10mg, 40%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,96 (br s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 3,59-3,44 (m, 1H), 3,01-2,82 (m, 2H), 2,06-1,87 (m, 2H), 1,51-1,34 (m, 2H), 0,98 (t, 3H); MS (ES): 298 (M+1).

Ví dụ 78: (3R)- và (3S)-3-xyclopentyl-3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propannitril

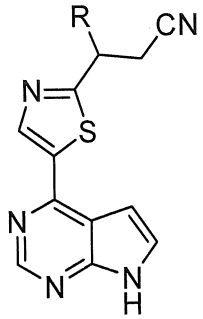


Một lượng xúc tác paladi trên cacbon 10% được bổ sung vào dung dịch chứa (2E)- và (2Z)-3-xyclopentyl-3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]acrylonitril (199mg, 0,440mmol) (được điều chế, ví dụ, như trong ví dụ 77, bước 1 đến 3) trong hỗn hợp chứa etanol (10ml) và etyl axetat (10ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro qua đêm. Sau đó hỗn hợp được đưa vào H_2 50PSI đến khi phản ứng được hoàn thành. Việc lọc và tách loại dung môi thu được dầu được hòa tan trong DCM (4ml) và TFA (1ml). Dung dịch được khuấy đến khi nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ và sau đó hỗn hợp

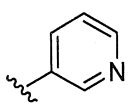
được cô và được tái hòa tan trong metanol (3ml), etylendiamin (0,4ml) được bổ sung vào đó. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ, và được cô trong chân không. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC điều chế/MS (cột C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) để thu được sản phẩm mong muốn (36mg, 25%).

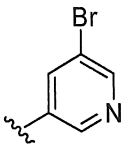
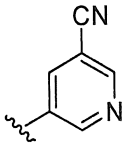
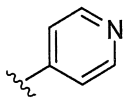
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,44 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 3,34 (dt, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,40-1,24 (m, 2H); MS (ES): 324 (M+1).

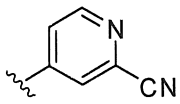
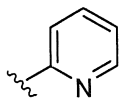
Các hợp chất sau trong bảng 5c được điều chế (dưới dạng hỗn hợp raxemic) như được mô tả bằng ví dụ 77, 78 hoặc 86, như được nêu trong bảng sau, bằng cách sử dụng amit Weinreb khác nhau (như được điều chế trong ví dụ 77, bước 1):



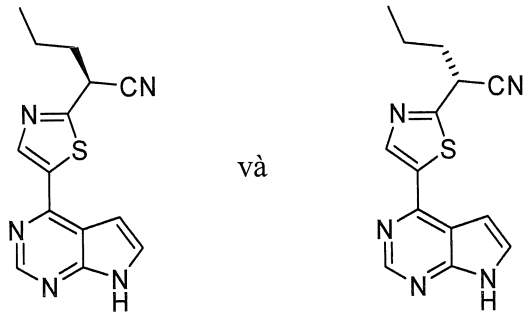
Bảng 5c

Ví dụ số	Tên	R	MS (ES) (M+1)	Phương pháp điều chế
79	5-metyl-3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-hexannitril		312	Ví dụ 77
80	3-pyridin-3-yl-3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-propannitril		333	Ví dụ 78

81	3-(5-bromopyridin-3-yl)-3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propannitril		411,413	Ví dụ 77
82	5-2-xyano-1-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-etylnicotinonitril		358	Ví dụ 77 thông qua Bước 4, sau đó ví dụ 431 ngoại trừ việc tinh chế, sau đó ví dụ 77, Bước 5:
83	3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butannitril	Me	270	Ví dụ 86, Bước 3, được tiến hành trong điều kiện của ví dụ 77, Bước 4 và 5
83A	3-pyridin-4-yl-3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propannitril		333	Ví dụ 78

83B	muối 4-2-xyano-1-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]etylpyridin-2-cacbonitril trifloaxetat		358	Ví dụ 77 thông qua Bước 3, sau đó ví dụ 431 ngoại trừ việc tinh chế, sau đó ví dụ 78, được tinh chế bằng HPLC điều chế/MS bằng cách sử dụng H_2O/ACN chứa TFA 0,1%
83C	3-pyridin-2-yl-3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-propannitril		333	Ví dụ 78

Ví dụ 84: (2S)- và (2R)-2-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]pentannitril



Bước 1: (2S)- và (2R)-2-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]pentannitril

Kali tert-butoxit 1,0M trong THF (753µl) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 1-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-on (được điều chế như trong ví dụ 77) (101mg, 0,251mmol) và p-tolylsulfonylmetyl isoxyanua (147mg, 0,753mmol) trong hỗn hợp chứa DMSO (5,0ml) và etanol (61 µL). Sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến 45°C trong 2 giờ. Khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm ngừng bằng cách bổ sung amoni clorua bão hòa, tiếp đó bổ sung nước. Sản phẩm được chiết bằng ete, và dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) thu được sản phẩm (39mg, 25%).

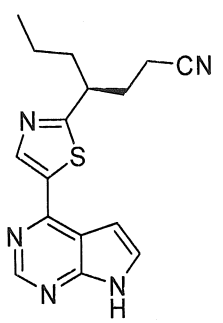
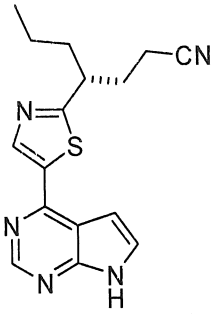
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,32 (dd, 1H), 3,55 (dd, 2H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,03 (t, 3H), 0,93 (dd, 2H); MS (ES): 414 (M+1).

Bước 2: (2S)- và (2R)-2-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]pentannitril

Dung dịch chứa 2-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]pentannitril (59mg, 0,093mmol) trong DCM (3ml) và TFA (0,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô, và sau đó cặn được hòa tan trong metanol (3ml) mà sau đó, etylendiamin (0,3ml) được bổ sung vào đó. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Dung môi được tách loại trong chân không, và hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC điều chế/MS (cột C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) để thu được sản phẩm mong muốn (20mg, 76%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,66 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,04 (t, 3H); MS (ES): 284 (M+1).

Ví dụ 85: (4S)- và (4R)-4-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-heptannitril


và


Kali tert-butoxit 1,0M trong THF (840µl) được bổ sung vào dung dịch chứa trietyl phosphonoaxetat (188mg, 0,838mmol) trong THF (6,0ml) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, tiếp đó tái làm lạnh xuống 0°C, ở thời điểm này 1-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-on (được điều chế như trong ví dụ 77) (225mg, 0,559mmol) trong THF (4,0ml) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, ở thời điểm này phản ứng được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và được cô trong chân không. Sắc ký cột nhanh thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân olefin (222mg, 84%). MS (ES): 473 (M+1).

Etyl 3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]hex-2-enoat dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân (2E) và (2Z) (222mg, 0,470mmol) được hòa tan trong etanol (10ml), và lượng xúc tác Pd-C 10% được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí hydro, được cung cấp bởi bình cầu, trong 16 giờ. Lọc và được cô trong chân không thu được sản phẩm mong muốn (201mg, 90%). MS (ES): 475 (M+1).

Diisobutyl nhôm hydrua 1,00M trong DCM (1,06ml) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]hexanoat (201mg, 0,423mmol) trong THF (5,0ml) ở -78°C. Hỗn hợp được để ấm từ từ đến -10°C trong 1,5 giờ, tiếp đó bổ sung kali natri tartrat tetrahydrat, nước, và ete. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, sau đó, các lớp được phân tách, và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (176mg, 96%). MS (ES): 433 (M+1).

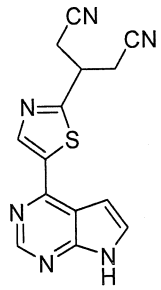
Dung dịch chứa 3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]hexan-1-ol (88mg, 0,20mmol) trong TFA (2ml)

được khuấy trong 30 phút. Sau đó, TFA được làm bay hơi và cặn được khuấy trong metanol (2ml) chứa etylendiamin (0,2ml) và thêm nhỏ giọt nước trong 30 phút. Tinh chế qua HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) thu được sản phẩm mong muốn (36mg, 58%). MS (ES): 303 (M+1).

Metansulfonyl clorua (11,0µl, 0,143mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]hexan-1-ol (36mg, 0,12mmol) và TEA (19,9µl, 0,143mmol) trong DCM (5ml) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 10 phút, dung dịch được cô và được hòa tan trong DMSO (1,6ml) và natri xyanua (23mg, 0,48mmol) được bổ sung. Sau đó hỗn hợp được gia nhiệt ở 125°C trong lò vi sóng trong 30 phút. Sau đó hỗn hợp được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) để thu được sản phẩm mong muốn (10mg, 27%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,37 (br s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,95-1,71 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H), 0,94 (t, 3H); MS (ES): 312 (M+1).

Ví dụ 86: 3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]pentandinitril



Bước 1. N-metoxy-2-[(4-metoxybenzyl)oxy]-N-metylaxetamit

Benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (17g, 0,038mol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa axit [(4-metoxybenzyl)oxy]axetic (*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,* 2001, pp. 2837-2841) (6,86g, 0,0350mol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (3,41g, 0,0350mol) trong DCM (100ml), tiếp đó bổ sung TEA (9,7ml, 0,070mol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch được rửa bằng nước, HCl 0,5M, $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối, sau đó được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và

được cô trong chân không. Sắc ký cột nhanh (ete/hexan) thu được sản phẩm mong muốn (5,75g, 69%).

Bước 2: 2-[(4-metoxybenzyl)oxy]-1-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]etanon

n-butyl lithi 2,5M trong hexan (3,06ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào dung dịch chứa 4-(1,3-thiazol-5-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin (2,12g, 6,38mmol) trong THF (70ml) ở -78°C. Sau khi khuấy trong 30 phút, N-metoxy-2-[(4-metoxybenzyl)oxy]-N-metylaxetamit (2,29g, 9,56mmol) được bổ sung. Phản ứng được tiếp tục trong 30 phút sau khi bổ sung, ở -78°C, sau đó, bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được làm ngừng bằng amoni clorua bão hòa và được chiết bằng ete. Dịch chiết được làm khô bằng natri sulfat và được cô trong chân không. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) để thu được sản phẩm mong muốn (2,16g, 66%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,93 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (dd, 2h), 0,93 (dd, 2H), -0,05 (s, 9H); MS (ES): 511 (M+1).

Bước 3: (2E)- và (2Z)-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]-3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]but-2-ennitril

Dietyl xyanometylphosphonat (820mg, 0,0046 mol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa kali tert-butoxit 1M trong THF (4,44ml) trong THF (30ml) ở 0°C. Bể được bỏ ra và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, dung dịch chứa 2-[(4-metoxybenzyl)oxy]-1-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]etanon (2,16g, 0,00423mol) trong THF (20ml) được bổ sung nhỏ giọt. Phản ứng được khuấy trong 1 giờ, và sau đó được làm ngừng bằng một lượng nhỏ amoni clorua bão hòa, được pha loãng bằng ete, được làm khô bằng natri sulfat và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng gradien 0-35% etyl axetat/hexan thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân olefin với các lượng gần như bằng nhau (1,76g, 78%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,90 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,31 (dd, 2H), 6,92 (dd, 2H), 6,90 (dd, 2H), 6,86 (d, 2H),

6,62 (s, 1H), 6,10 (t, 1H), 5,70 (s, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,72 (d, 2H), 4,64 (s, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (dd, 2H), 3,55 (dd, 2H), 0,96-0,90 (m, 4H), -0,05 (s, 9H), -0,054 (s, 9H); MS (ES): 534 (M+1).

Bước 4: 4-[(4-metoxybenzyl)oxy]-3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butannitril

(2E)- và (2Z)-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]-3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]but-2-ennitril (880mg, 1,6mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa etanol (20ml) và etyl axetat (20ml). Một lượng xúc tác Pd-C 10% được bổ sung. Hỗn hợp được lắc trong môi trường khí hydro 50PSI. Hỗn hợp được lọc và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (0,85g, 99%). MS (ES): 536 (M+1).

Bước 5: 3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]pentandinitril

4-[(4-metoxybenzyl)oxy]-3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butannitril (251mg, 0,468mmol) trong DCM (10ml) được xử lý bằng diclodixyanoquinon (DDQ) (434mg, 1,87mmol), tiếp đó xử lý bằng nước (376µl). Sau 1,5 giờ, natri bicacbonat bão hòa và nước được bổ sung, và phản ứng được chiết bằng etyl axetat ba lần. Dịch chiết được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Dung dịch chứa 4-hydroxy-3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butannitril được điều chế trên đây trong DCM (12ml) ở 0°C được xử lý liên tiếp bằng TEA (130µl, 0,94mmol) và metansulfonyl clorua (73µl, 0,94mmol). Sau 1 giờ phản ứng, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat ba lần. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Sau đó, cặn được hòa tan trong DMSO (5ml) và natri xyanua (110mg, 2,3mmol) được bổ sung. Sau 30 phút, hỗn hợp được pha loãng bằng nước, được chiết bằng ete, được rửa bằng nước, nước muối và được làm khô bằng natri sulfat. Cô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) thu được sản phẩm mong muốn (14mg, 7%). MS (ES): 425 (M+1).

Dung dịch chứa 3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]pentandinitril (14mg, 0,033mmol) trong DCM

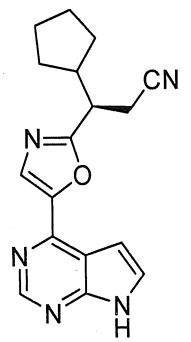
(3ml) chứa TFA (0,6ml) được khuấy trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô và cặn được hòa tan lại trong metanol (2ml) mà sau đó, etylendiamin (0,4ml) được bổ sung vào đó. Sau 1 giờ phản ứng, sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) để thu được sản phẩm mong muốn (6mg, 62%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,27 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,17 (d, 4H); MS (ES): 295 (M+1).

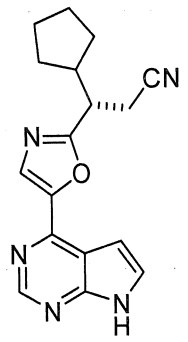
Ví dụ 87: (3R)-3-xyclopentyl-3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-propannitril,

và

(3S)-3-xyclopentyl-3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]-propannitril



và



Bước 1. 4-(1,3-oxazol-5-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Hỗn hợp chứa 4-clo-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,440g, 1,55mmol), 1,3-oxazol (0,306ml, 4,65mmol), kali axetat (0,456g, 4,65mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,179g, 0,155mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (8,0ml) được gia nhiệt đến 200°C trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 30 phút. Phần lớn dung môi được tách loại trong chân không. Cặn thu được được pha loãng bằng DCM, và được lọc và được cô. Sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) thu được sản phẩm (330mg, 67%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 0,98 (t, 2H), 0,00 (s, 9H); MS (ES): 317 (M+1).

Bước 2: Xyclopentyl[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]metanon

n-butyl lithi trong hexan (1,6M, 0,30ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào dung dịch chứa 4-(1,3-oxazol-5-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (140,0mg, 0,44mmol) trong THF (10,0ml) ở -78°C. Sau 20 phút, kẽm diclorua 1,0M trong ete (0,53ml) được bổ sung. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 phút ở 0°C. Sau đó, đồng(I) iodua (84mg, 0,44mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được để khuấy trong 10 phút. Sau đó, xyclopentancacbonyl clorua (108µl, 0,885mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 0°C thêm 1 giờ nữa, ở thời điểm này hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được làm ngừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) thu được sản phẩm (97mg, 53%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,56 (t, 1H), 2,23-1,56 (m, 8H), 0,98 (t, 2H), 0,00 (s, 9H); MS (ES): 413 (M+1).

Bước 3: (3R)- và (3S)-3-xyclopentyl-3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]propannitril

Dietyl xyanometylphosphonat (66mg, 0,37mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa kali tert-butoxit 1,0M trong THF (0,355ml) và THF (3ml) ở 0°C. Bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, dung dịch chứa xyclopentyl[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]metanon (1,40E2mg, 0,338mmol) trong THF (2,0ml) được bổ sung nhỏ giọt. Sau 3 giờ phản ứng, hỗn hợp được hấp phụ lên silicagel, và sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân olefin (89mg, 60%). MS (ES): 436 (M+1).

PMHS (50µl) được bổ sung vào hỗn hợp chứa đồng axetat, monohydrat (4,0mg, 0,020mmol) và (oxydi-2,1-phenylen)bis(diphenylphosphin) (11mg, 0,020mmol) trong toluen (0,40ml, 0,0038mol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 25 phút ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó bổ sung (2E)- và (2Z)-3-xyclopentyl-3-[5-(7-[2-

(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]acrylonitril (88mg, 0,20mmol) trong toluen (0,40ml), và sau đó, rượu tert-butyl ic (0,072ml). Sau khi không phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, đồng axetat, monohydrat và (oxydi-2,1-phenylen)bis(diphenylphosphin) khác (mỗi chất tương đương 0,10mol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp thô được sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan) để thu được sản phẩm mong muốn (21mg, 23%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,96 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,60-2,40 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,85-1,15 (m, 7H), 0,98 (t, 2H), 0,00 (s, 9H); MS (ES): 438 (M+1).

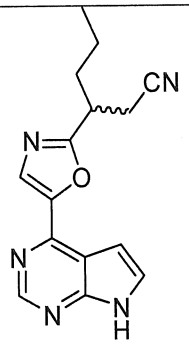
Bước 4: (3R)- và (3S)-3-xyclopentyl-3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]propannitril

Dung dịch chứa 3-xyclopentyl-3-[5-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]propannitril (20,0mg, 0,0457mmol) được khuấy với TFA (0,1ml) trong DCM (0,2ml) trong 6 giờ. Dung môi được tách loại, và cặn thu được được khuấy qua đêm với etylendiamin (0,1ml) trong metanol (0,2ml). Dung môi được tách loại trong chân không. Sản phẩm mong muốn được thu được qua HPLC điều chế/MS (cột C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) (5,3mg, 38%).

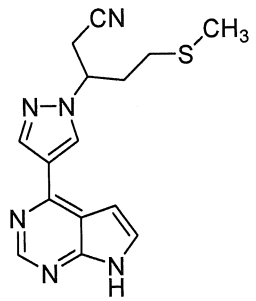
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,25 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,51-2,38 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,80-1,51 (m, 5H), 1,44-1,30 (m, 2H); MS (ES): 308 (M+1).

Hợp chất sau trong bảng 5d cũng được điều chế dưới dạng hỗn hợp raxemic, theo quy trình nêu trong ví dụ 87 ở trên.

Bảng 5d

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên	R	MS (ES) (M+1)
88		3-[5-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1,3-oxazol-2-yl]hexannitril	Pr	282

Ví dụ 90: 5-(metylthio)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril



Bước 1. (2E)-5-(metylthio)pent-2-ennitril

TEA (2,0ml, 0,014mol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa [clo(triphenyl)phosphoranyl]ACN (2,5g, 0,0073mol) trong THF (10ml, 0,1mol) ở 0°C, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút. Bể đá được tách loại trong 30 phút, sau đó hỗn hợp được làm lạnh lại xuống 0°C. Dung dịch chứa 3-(metylthio)-propanol (0,68ml, 0,0072mol) trong THF (1ml, 0,02mol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung và hỗn hợp được lọc. Dịch lọc được rửa bằng nước 3 lần và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và dung môi được tách loại bằng cách làm bay hơi quay để thu được 2,1g chất rắn màu trắng nhạt. Chất rắn được nghiền bằng MTBE và được lọc. Dịch lọc được rửa bằng HCl 1N, nước, $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để thu được 0,62g dầu màu cam (hiệu suất 44%, trans:cis ~ 2:1).

^{1}H NMR đối với trans (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,68 (1H, m); 5,14 (1H, d); 2,6 (2H, m); 2,55 (2H, t); 2,1 (3H, s).

Bước 2: 5-(metylthio)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril

Hỗn hợp chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,30g, 0,00095mol), (2E)-5-(metylthio)pent-2-ennitril (0,28g, 0,0016mol) và DBU (45µl, 0,00030mol) trong ACN (3ml, 0,06mol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày. Dung môi được tách loại bằng cách làm bay hơi quay để thu được dầu màu cam. Dầu thô được chạy sắc ký bằng 30-70 etyl axetat/hex, để thu được 0,35g dầu không màu (hiệu suất 83%).

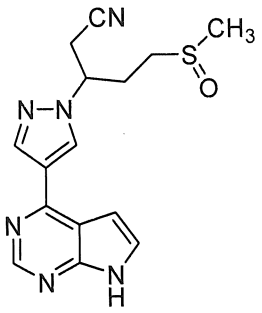
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,95 (1H, s); 8,41 (1H, s); 8,4 (1H, s); 7,48 (1H, d); 6,84 (1H, d); 5,75 (2H, s); 4,95 (1H, br); 3,6 (2H, t); 3,1 (2H, m); 2,58 (2H, m); 2,28 (2H, m); 2,1 (3H, s); 1,99 (2H, t); 0,0 (9H, s), MS (M+H): 443.

Bước 3: 5-(metylthio)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] pentannitril

Dung dịch chứa 5-(metylthio)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril (0,35g, 0,00079mol) trong THF (4ml, 0,05mol) và 3,0M HCl (HCl) trong nước (4ml) được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Dung môi được tách loại bằng làm bay hơi quay để thu được dầu màu cam nhạt. Dầu được khuấy trong etanol (3ml, 0,05mol) và amoni hydroxit 8,0M trong nước (1ml) qua đêm. Phản ứng được cô và được tinh chế bằng LCMS điều chế (cột C18 rửa giải bằng gradien ACN/H_2O chứa NH_4OH 0,15%) để thu được 125mg bọt màu trắng. Bọt màu trắng được nghiền bằng MTBE (~1,5ml). Chất rắn thu được được lọc, rửa và được làm khô để thu được 80mg sản phẩm (hiệu suất 32%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,38 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,39 (1H, s); 8,38 (1H, s); 7,44 (1H, d); 6,8 (1H, d); 5,75 (2H, s); 4,9 (1H, br); 3,05 (2H, m); 2,5 (2H, m); 2,23 (2H, d); 2,1 (3H, s), MS (M+H): 313.

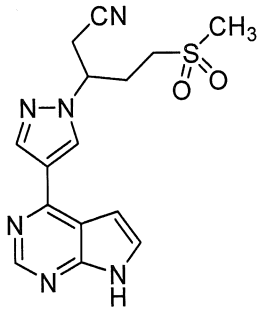
Ví dụ 91: 5-(Metylsulfinyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-pentannitril



Dung dịch chứa 5-(metylthio)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril (0,065g, 0,00021mol) và hydro peroxit (0,022ml, 0,00023mol) trong ACN (1ml, 0,02mol) được khuấy qua đêm. Phản ứng được cô và được tinh chế bằng HPLC để thu được 21mg chất rắn. Chất rắn được nghiền bằng MTBE (1ml)/DCM (10 giọt). Chất rắn được lọc và rửa để thu được 13mg chất rắn màu trắng (hiệu suất 20%), chất này được làm khô nhiệt độ trong phòng đến 50°C trong 2 giờ.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,95 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,4 (2H, m); 7,4 (1H, d); 6,8 (1H, s); 4,9 (1H, br); 3,15 (2H, m); 3,0 (2H, m); 2,8-2,5 (2H, m); 2,6 (3H, s). MS (M+H): 329.

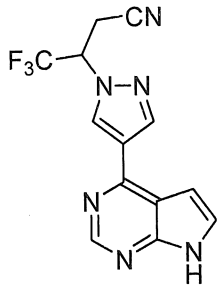
Ví dụ 92: 5-(metylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-pentannitril



Dung dịch chứa 5-(metylthio)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentannitril (0,040g, 0,00013mol) và hydro peroxit (0,5ml, 0,005mol) trong ACN (1ml, 0,02mol) được hồi lưu qua đêm. Phản ứng được tinh chế bằng HPLC để thu được 16mg thủy tinh/chất rắn màu trắng, chất này được nghiền bằng EtOH (~0,8ml) để thu được 13mg chất rắn màu trắng (hiệu suất 30%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75 (1H, s); 8,48 (1H, d); 8,4 (1H, d); 7,43 (1H, d); 6,8 (1H, s); 5,0 (1H, br); 3,4 (2H, m); 3,2-3,0 (2H, m); 2,8-2,5 (2H, m); 2,95 (3H, s). MS (M+H): 345.

Ví dụ 93: 4,4,4-triflo-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-butyronitril



Bước 1. 4,4,4-triflo-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril

Hỗn hợp chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (6,9g, 0,022mol), (2E)-4,4,4-triflobut-2-ennitril (2,8g, 0,023mol) và DBU (0,18ml, 0,0012mol) trong ACN (70ml, 1mol) được khuấy trong 20 phút. Phản ứng được lọc và dịch lọc được tách loại bằng cách làm bay hơi quay để thu được dầu màu cam. Dầu thô được chạy sắc ký bằng 20-50% etyl axetat/hex để thu được 9,1g chất rắn/dầu (hiệu suất 96%). Chất đồng phân đối ảnh đơn (đỉnh 2) được phân tách bằng sắc ký cột không đối xứng (cột OD-H, 30%EtOH/hex) dưới dạng thủy tinh/chất rắn màu xanh (3,3g, hiệu suất 32%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,93 (1H, s); 8,46 (1H, s); 8,45 (1H, s); 7,5 (1H, d); 6,85 (1H, d); 5,75 (2H, s); 5,2 (1H, m); 3,6 (2H, t); 3,7-3,3 (2H, m); 1,99 (2H, t); 0,0 (9H, s). MS (M+H): 438.

Bước 2: 4,4,4-triflo-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-butyronitril

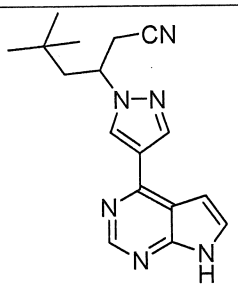
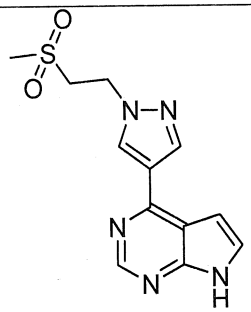
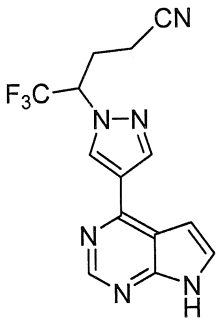
Dung dịch chứa 4,4,4-triflo-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril (3,1g, 0,0071mol) thu được từ bước 1 trong THF (35ml, 0,43mol) và HCl 3,0M trong nước (35ml) được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Dung môi được tách loại bằng cách làm bay hơi quay để thu được thủy tinh/dầu màu cam hơi xanh. Dầu được khuấy với etyl axetat và $NaHCO_3$ bão hòa (50ml). Pha nước được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được khử bằng cách làm bay hơi quay để thu được cặn dầu/thủy tinh. Cặn

được khuấy trong etanol (20ml, 0,3mol) và amoni hydroxit 8,0M trong nước (10ml) qua ngày cuối tuần. Dung môi được tách loại bằng cách làm bay hơi quay để thu được bọt/chất rắn màu cam nhạt. Chất thô được chạy sắc ký bằng 0-7% MeOH/DCM, 0-0,7% NH_4OH để thu được 3g bột nhão/chất rắn màu cam nhạt. Chất rắn được tái kết tinh ra khỏi EtOH để thu được 1,6g tinh thể màu trắng nhạt (hiệu suất 74%).

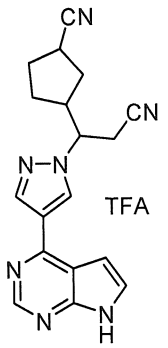
^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,2 (1H, s); 8,95 (1H, s); 8,7 (1H, s); 8,5 (1H, s); 7,63 (1H, d); 6,96 (1H, d); 6,01 (1H, m); 3,7 (2H, m). MS (M+H): 306.

Hợp chất sau nêu trong bảng 5e được điều chế như được nêu trong cột có tên là "ví dụ điều chế số"

Bảng 5e

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên	MS (M+H)	Ví dụ điều chế số
94		5,5-dimetyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-hexannitril	308	61 cải biến G
95		4-[1-(2-metansulfonyl-etyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	291	61 cải biến G
96		5,5,5-triflo-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-pentannitril	320	59 cải biến G

Ví dụ 97: 3-(2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl)-xyclopentan-cacbonitril trifloaxetat



Bước 1: 3-(dimetoxymetyl)xyclopentancarbaldehyt.

2-norbornen (5,500g, 0,05841mol) được hòa tan trong DCM (198,0ml,) và metanol (38,5ml) vào bình phản ứng đáy tròn có 3 cổ và được làm lạnh ở -78°C. Ozon được cho qua phản ứng đến khi nó chuyển sang màu xanh và được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Sau đó, nitơ được cho đi qua trong 20 phút và axit p-toluensulfonic (0,95g, 0,0055mol) được bổ sung. Phản ứng được để ấm ở 20°C và được khuấy trong 90 phút. Natri bicacbonat (1,67g, 0,0199mol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp thu được được khuấy ở 20°C trong 30 phút và dimetyl sulfua (9,4ml, 0,13mol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy trong 16 giờ và được làm giảm bằng cách làm bay hơi quay xuống còn ~50ml. Phản ứng được chiết bằng DCM và dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng ($MgSO_4$), và được cất phần nhẹ trong chân không. Phản ứng được chưng cất ở 135°C (nhiệt độ bể) ở bơm chân không cao để thu được sản phẩm (7,5g) dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang ~2:1. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 9,64 & 9,62 (d, 1H), 4,15 & 4,12 (s, 1H), 3,35 & 3,34 (s, với tỷ lệ 6H), 2,77M, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,35-2,00 (m, 6H).

Bước 2: (2E,Z)-3-[3-(dimetoxymetyl)xyclopentyl]acrylonitril.

Dung dịch chứa dietyl xyanometylphosphonat (1,1g, 6,4mmol) trong THF (8ml) được bổ sung vào bình phản ứng chứa dung dịch t-BuOK trong THF (1,0M, 6,10ml) ở 0°C. Bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường, sau đó, dung dịch chứa 3-(dimetoxymetyl)xyclopentancarbaldehyt (1,00g, 5,81mmol) trong THF (2ml) được bổ sung nhỏ giọt. Ngay sau khi hoàn thành việc bổ sung, các hạt giống gel màu cam bắt đầu hình thành, sau khoảng 1 giờ phản ứng được hồ hóa. Phản ứng được duy trì kết hợp với khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ, ở

thời điểm này sắc ký lớp mỏng cho thấy phản ứng đã kết thúc. Phản ứng được phân bố vào giữa nước và EtOAc và pha nước được rửa bằng EtOAc nữa. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, sau đó, NaCl bão hòa, và sau đó được làm khô bằng $MgSO_4$ và được khử trong chân không, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột với hexan:EtOAc 6:1 + TEA 1% để thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân E/Z có tỷ lệ 1:1 (760mg, 61%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ vinylic proton ở 6,69 (m, 0,5H), 6,37 (m, 0,5H), 5,32 (m, 0,5H), 5,23 (m, 0,5H), axetal metin proton ở 4,14 (m, 1H), metyl proton ở 3,34 (s, 6H).

Bước 3: 3-[3-(dimetoxymetyl)xyclopentyl]-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril.

(2E,Z)-3-[3-(dimetoxymetyl)xyclopentyl]acrylonitril (289mg, 1,48mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (230mg, 0,74mmol) trong ACN (5ml), tiếp đó bổ sung DBU (300µl, 2,0mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ, ở thời điểm này LCMS và TLC cho thấy phản ứng được hoàn thành. Phản ứng được làm khô trong chân không, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang (293mg, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,85 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,36 (s, 1,5H), 3,34 (s, 1,5H), 3,30 (s, 1,5H), 3,26 (s, 1,5H), 3,12 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,0-1,0 (m, 6H), 0,92 (t, 2H), -0,56 (s, 9H). MS (EI) *m/z* = 511,3 (M+H).

Bước 4: 3-(3-formylxyclopentyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril.

Dung dịch nước HCl (1,0M, 1,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-[3-(dimetoxymetyl)xyclopentyl]-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (293mg, 0,574mmol) trong THF (4,5ml). Phản ứng được giữ ở nhiệt độ môi trường trong 2,5 giờ, ở thời điểm này TLC và LCMS cho thấy việc khử bảo vệ thành aldehyt tương ứng đã kết thúc. Phản ứng được phân bố vào giữa nước và EtOAc và pha nước được chiết bằng EtOAc nữa. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, sau đó, $NaHCO_3$ bão hòa, sau đó, NaCl bão hòa, và sau đó được làm khô bằng $MgSO_4$ và được lọc và cất phần nhẹ đến khô thu được

sản phẩm thô dưới dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,69 (d, 0,5H), 9,64 (d, 0,5H), 8,85 (s, 0,5H), 8,84 (s, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 8,34 (s, 0,5H), 8,32 (s, 0,5H), 8,30 (s, 0,5H), 7,41 (d, 0,5H), 7,40 (d, 0,5H), 6,80 (d, 0,5H), 6,79 (d, 0,5H), 5,68 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,1-1,1 (m, 6H), 0,92 (m, 2H), -0,058 (s, 9H). MS (EI) *m/z* = 465,1 (M+H).

Bước 5: 3-3-[(E,Z)-(hydroxyimino)metyl]xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril.

Hydroxylamin hydroclorua (60mg, 0,00087mol) và $KHCO_3$ (110mg, 0,0011mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(3-formylxyclopentyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] propannitril (336mg, 0,000723mol) trong CH_3OH (5,0ml, 0,12mol) và phản ứng được giữ ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ, ở thời điểm này LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Phản ứng được làm khô trong chân không và cặn được phân bố vào giữa nước và EtOAc, và pha nước được chiết bằng EtOAc khác. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, sau đó, NaCl bão hòa, sau đó được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô để tạo ra sản phẩm thô, được đưa vào phản ứng tiếp theo mà mà không cần tinh chế thêm. NMR cho thấy sự biến mất proton aldehyt. MS (EI) *m/z* = 480,2 (M+H).

Bước 6. 3-(2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl)xyclopentancacbonitril.

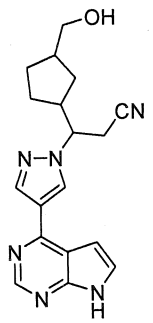
Metansulfonyl clorua (210µl, 2,7mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 3-3-[(E,Z)-(hydroxyimino)metyl]xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)-etoxy]-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (324mg, 0,67mmol) trong pyridin (1,2ml). Phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 2,5 giờ, ở thời điểm này LCMS cho thấy phản ứng được hoàn thành. Phản ứng được phân bố vào giữa nước và EtOAc, và pha nước được chiết bằng EtOAc nữa. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, sau đó, HCl 0,1N, sau đó, NaCl bão hòa, và sau đó được làm khô bằng $MgSO_4$. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang (164mg, 52%). Sau đó, chất đồng phân không đối quang được phân tách bằng HPLC không đối xứng để thu được bốn

chất đồng phân không đối quang khác biệt, các chất này được sử dụng trực tiếp cho bước khử bảo vệ. MS (EI) *m/z* = 462,1 (M+H).

Bước 7. 3-(2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl)-xyclopentancacbonitril trifloaxetat.

Sau đó, bốn chất đồng phân không đối quang được khử bảo vệ riêng biệt theo cách tiêu biểu. TFA (1,0ml) được bổ sung vào 3-2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-etylxyclopentancacbonitril (35mg, 0,076mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (2,0ml) và phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, ở thời điểm này LCMS cho thấy việc phân cắt thành chất trung gian N-hydroxymetyl đã hoàn thành. Dung môi được tách loại và metanol (1,0ml) được bổ sung vào cặn, tiếp đó bổ sung etylendiamin (40µl, 0,61mmol), phản ứng được khuấy trong 16 giờ, ở thời điểm này LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Dung môi được tách loại và cặn được tinh chế bằng LCMS điều chế để thu được sản phẩm dưới dạng muối TFA. Thử nghiệm NOE xác nhận rằng tất cả các chất đồng phân có cấu trúc hình học *cis* trên vòng xyclopentyl. Các chất đồng phân 1 và 2: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,2-1,9 (m, 4H), 1,67 (m, 2H). Chất đồng phân 3 và 4: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,58 (m, 2H).MS (EI) *m/z* = 332,2 (M+H).

Ví dụ 98: 3-[3-(hydroxymetyl)xyclopentyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril



Bước 1: 3-[3-(hydroxymetyl)xyclopentyl]-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

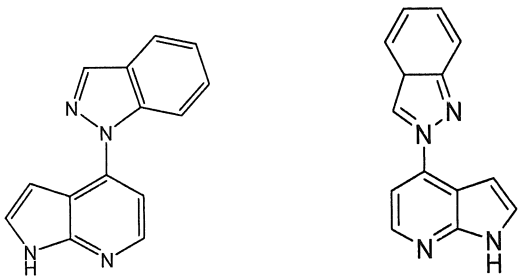
Dung dịch chứa 3-(3-formylxyclopentyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (50,0mg, 0,108mmol) trong metanol (280µl) được làm lạnh xuống 0°C, sau đó, natri tetrahydroborat (14mg, 0,37mmol) được bổ sung. Phản ứng được giữ ở 0°C trong 10 phút, ở thời điểm này LCMS và TLC cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Phản ứng được làm ngừng bằng cách bổ sung cẩn thận HCl 1N (3 giọt) và metanol (1ml), tiếp đó bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ và $CHCl_3$ khác. Các pha được phân tách và pha nước được rửa bằng $CHCl_3$ nữa. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaCl bão hòa, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được làm khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang (37,4mg, 74%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,84 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,53 (t, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,2-1,0 (m, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,059 (s, 9H). MS (EI) *m/z* = 467,2 (M+H).

Bước 2: 3-[3-(hydroxymetyl)xyclopentyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

TFA (1,0ml) được bổ sung vào 3-[3-(hydroxymetyl)xyclopentyl]-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (60,4mg, 0,129mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (2,0ml) và phản ứng được khuấy trong 1 giờ, ở thời điểm này LCMS cho thấy việc phân cắt thành chất trung gian N-hydroxymetyl (m/z = 367) đã hoàn thành. Este trifloaxetat của hydroxymetyl của vòng xyclopentyl cũng được quan sát thấy (m/z = 463). Dung môi được tách loại và metanol (1,0ml) được bổ sung vào cặn, tiếp đó bổ sung etylendiamin (80µl, 1,19mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ, ở thời điểm này LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành thu được sản phẩm mong muốn. Dung môi được tách loại và cặn được tinh chế bằng HPLC không đối xứng để thu được bốn chất đồng phân không đối quang khác biệt (tổng cộng bốn chất đồng phân 20,2mg, 46%). Thử nghiệm NOE gợi ý rằng tất cả các chất đồng phân có cấu trúc hình học *cis* trên vòng xyclopentyl. Chất đồng phân 1 và 2: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,65 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,22

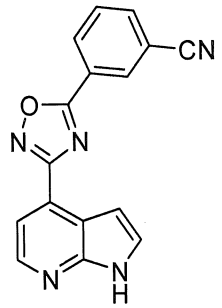
(m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,6-1,4 (m, 3H), 1,03 (m, 1H). Chất đồng phân 3 và 4: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD):□ δ 8,66 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,55-1,25 (m, 3H), 1,04 (m, 1H). MS (EI) *m/z* = 337,1 (M+H).

Ví dụ 100: 1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-indazol (100a) và 2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-2H-indazol (100b)

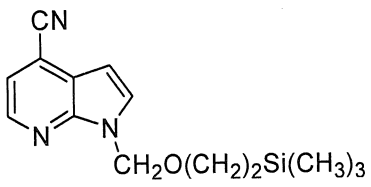


4-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,078g, 0,00040mol) và 1H-indazol (0,283g, 0,00240mol) được gia nhệt nhanh trong ống đậy kín ở 200°C (bể dầu) qua đêm có kết hợp khuấy. Phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng và sản phẩm thô được tinh chế bằng LC-MS điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước/ACN chứa TFA 0,2% để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,015g, 15%), dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng, LC/MS $(M+H)^+$ 235, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,01 (bs, 1H), 9,17(s, 1H), 8,31(s, 1H), 7,73(d, 1H, J=9,0), 7,67(m, 2H), 7,58(m, 1H), 7,28(m, 1H), 7,07(m, 2H).

Ví dụ 106: 3-[3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzonitril

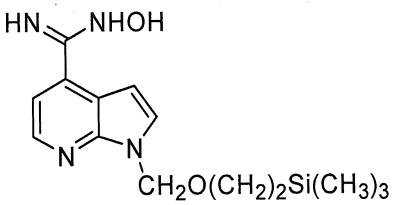


Bước 1. 1-[2-trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-cacbonitril



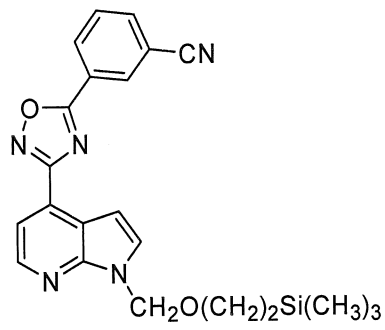
4-bromo-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,300g, 0,000917mol) được hòa tan trong DMF (6,5ml, 0,084mol) và sau đó, kẽm xyanua (0,30g, 0,0026mol) được bổ sung. Dung dịch được loại khí bằng nitơ và sau đó, bis(tri-t-butyl phosphin)paladi (0,1g, 0,0002mol) được bổ sung. Phản ứng được đậy kín và được gia nhiệt trong lò vi sóng đến 100°C trong 30 phút. Phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, hòa trong etyl axetat và được rửa bằng nước natri cacbonat bão hòa, nước muối, được làm khô bằng magie sulfat và được cô để tạo ra dầu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (FCC) trên silicagel, rửa giải bằng gradien hexan: etyl axetat để thu được sản phẩm (0,25g) dưới dạng dầu không màu. LC/M S $(M+H)^+$ 274, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,22 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,0 (s, 9H).

Bước 2: N-hydroxy-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-carboximidamit



1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-cacbonitril (0,05g, 0,0002mol) được hòa tan trong etanol (2,0ml, 0,034mol), và sau đó, hydroxylamin hydroclorua (0,023g, 0,00033mol) và kali cacbonat (0,10g, 0,00073mol) được bổ sung. Phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 5 giờ, và sau đó, phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng và được lọc để tách loại chất rắn. Dịch lọc được cô để tạo ra 0,06g sản phẩm dưới dạng cặn dầu màu vàng. LC/MS $(M+H)^+$ 307.

Bước 3: 3-[3-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzonitril

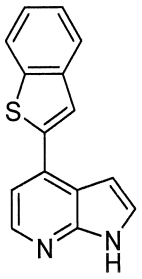


Sản phẩm thô N-hydroxy-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-carboximidamit (0,06g, 0,0002mol) được hòa tan trong pyridin (1,0ml, 0,012mol) và sau đó, 3-xyanobenzoyl clorua (0,040g, 0,00024mol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và được gia nhiệt đến 80°C trong bể dầu. Sau khi gia nhiệt trong 18 giờ, phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm loãng bằng ACN và được cô trong chân không để thu được 3-[3-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzonitril 0,08g dưới dạng cặn màu trắng nhạt, LC/M S $(M+H)^+$ 418.

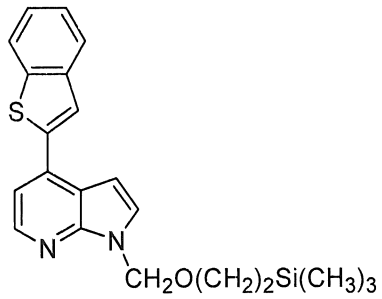
Bước 4: 3-[3-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzonitril

3-[3-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzonitril thô (0,08g, 0,0002mol) được hòa tan trong TFA (3,0ml, 0,039mol) trong nitơ và sau đó được gia nhiệt đến 60°C. Sau khi gia nhiệt trong 2 giờ phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Cặn thu được được hòa trong metanol và được cô để tách loại càng nhiều TFA càng tốt. Cặn được hòa trong metanol (2,0ml, 0,049mol) và amoni hydroxit (1ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó, phản ứng được hoàn thành. Phản ứng được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien ACN:nước với TFA 0,2% để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,025g, 43%) $(M+H)^+$ 288. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,1 (bs, 1H), 8,65(s, 1H), 8,48(d, 1H,J=6,4), 8,39(d, 1H, J=4,8), 8,16(d, 1H, J=6,4), 7,84(t, 1H, J=6,4), 7,75(d, 1H, J=4,8), 7,68(m, 1H), 6,99 (m, 1H).

Ví dụ 107: 4-(1-benzothien-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin



Bước 1. 4-(1-benzothien-2-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

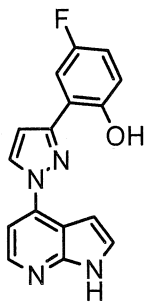


Axit 1-benzothien-2-ylboronic (0,05g, 0,0003mol) và 4-bromo-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,10g, 0,00031mol) được kết hợp trong toluen (3,0ml, 0,028mol) và etanol (1,0ml, 0,017mol). Sau đó, kali cacbonat (0,085g, 0,00062mol) đã hòa tan trong nước (1,0ml) được bổ sung và phản ứng được loại khí bằng nitơ. Sau đó, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,05g, 0,00004mol) được bổ sung và phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong ống đậy kín trong lò vi sóng trong 60 phút. Hỗn hợp được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, hòa trong etyl axetat và được rửa bằng nước 2 lần, nước muối, được làm khô bằng magie sulfat và được cô để tạo ra 4-(1-benzothien-2-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,10g) dưới dạng dầu, LC/MS $(M+H)^+$ 381.

Bước 2: 4-(1-benzothien-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 106, Bước 4, nhưng sử dụng 4-(1-benzothien-2-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng bột màu vàng (0,015g, 18%), LC/MS $(M+H)^+$: 251, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,95 (bs, 1H), 8,28 (d, 1H, J=5,4), 8,15 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J=5,4), 6,95 (m, 1H).

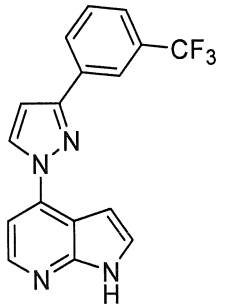
Ví dụ 120: 4-Flo-2-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]phenol



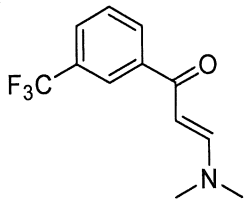
4-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,050g, 0,00025mol) và 4-flo-2-(1H-pyrazol-3-yl)phenol (0,150g, 0,000842mol) được gia nhệt nhanh đến 160°C trong 5 giờ. Phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng và cặn được tinh chế

bằng LC-MS điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước/ACN chứa TFA 0,2% để thu được hợp chất nêu ở đề mục, (0,052g, 20%, dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng, LC/MS $(M+H)^+$ 295, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12,01 (bs, 1H), 10,25 (bs, 1H), 8,81 (s,1H), 8,35 (d, 1H, J= 5,5), 7,77 (d, 1H, J=9,5), 7,64 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J=5,5), 7,32 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,01 (m, 1H).

Ví dụ 127: 4-3-[3-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

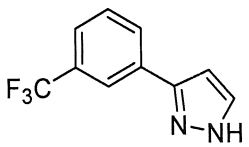


Bước 1. (2E)-3-(dimetylamino)-1-[3-(triflometyl)phenyl]prop-2-en-1-on



1-[5-(triflometyl)phenyl]etanon (0,20ml, 0,0013mol) và 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin (0,17ml, 0,0013mol) được kết hợp trong ống đậy kín và được gia nhiệt trong lò vi sóng đến 120°C trong 15 phút, phản ứng được để lạnh và được cô để tách loại DMF axetal còn lại, để thu được (2E)-3-(dimetylamino)-1-[3-(triflometyl)phenyl]prop-2-en-1-on, 0,32g, dưới dạng dầu màu đỏ, LC/MS $(M+H)^+$: 244.

Bước 2: 3-[3-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrazol



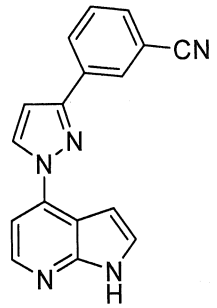
(2E)-3-(dimetylamino)-1-[3-(triflometyl)phenyl]prop-2-en-1-on (0,32g, 0,0013mol) được hòa tan trong etanol (10,0ml, 0,171mol) và hydrazin (0,24ml, 0,0078mol) trong nitơ và được gia nhiệt đến hồi lưu. Phản ứng được theo dõi bằng HPLC và được hoàn thành gần như ngay lập tức. Hỗn hợp được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng và được cô để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng dầu. Sản phẩm

được tinh chế bằng FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan:etyl axetat để thu được 3-[3-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrazol dưới dạng dầu (0,25g, 89%), LC/MS $(M+H)^+$: 213, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=7,5), 7,66 (d, 1H, J= 2,4), 7,57 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, J=7,5), 6,69 (d, 1H, J= 2,4).

Bước 3: 4-3-[3-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

4-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,028g, 0,00014mol) và 3-[3-(triflometyl)-phenyl]-1H-pyrazol (0,03g, 0,0001mol) được kết hợp nguyên chất. Phản ứng được gia nhiệt trong ống đậy kín trong bể dầu đến 175°C trong 20 phút để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này là chất gôm nhớt màu đen. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:ACN với TFA 0,2% để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (0,025g, 50%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng, LC/MS $(M+H)^+$: 329, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11,95 (bs, 1H), 8,83 (d, 1H, J=2,7), 8,31 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J=2,7), 7,14 (m, 1H).

Ví dụ 128: 3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]benzonitril



Bước 1. 3-[(2E)-3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]benzonitril

3-Axetylbenzonitril (0,435g, 0,00300mol) và 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin (0,400ml, 0,00301mol) được kết hợp và được gia nhiệt trong ống đậy kín đến 120°C trong lò vi sóng trong 15 phút. Sau đó, phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng để thu được 3-[(2E)-3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-benzonitril dưới dạng nguyên liệu kết tinh màu cam đỏ, LC/MS $(M+H)^+$: 201.

Bước 2: 3-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril

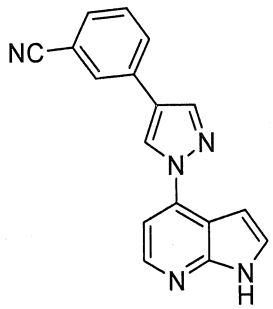
3-[(2E)-3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]benzonitril (0,600g, 0,00300mol) được hòa tan trong etanol (20,0ml, 0,342mol) và hydrazin (0,56ml, 0,018mol) trong môi trường khí nitơ được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng được cô trong chân không để thu được sản phẩm màu sẫm, sản phẩm này được tinh chế bằng

FCC trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat-hexan 1:1 để thu được 3-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril dưới dạng dầu (0,430g, 84%), LC/MS $(M+H)^+$: 170.

Bước 3: 3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]benzonitril

4-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,075g, 0,00038mol) và 3-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (0,161g, 0,000952mol) được gia nhiệt trong ống đậy kín đến 160°C trong 18 giờ. Sản phẩm thu được, gôm nhớt màu đen, được tinh chế bằng HPLC trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:ACN với TFA 0,2% để thu được sản phẩm nêu ở đề mục (0,030g, 27%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng, LC/MS $(M+H)^+$: 286, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,95 (bs, 1H), 8,76(s, 1H), 8,36(s, 1H), 8,29(d, 1H, J=7,5), 8,25(d, 1H, J=5,0), 7,79(d, 1H, J= 7,5), 7,62(t, 1H, J= 7,5), 7,53(m, 2H), 7,25(s, 1H), 7,11(m, 1H).

Ví dụ 153: 3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzonitril



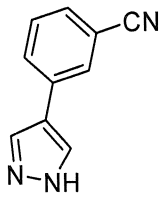
Bước 1. 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrazol

Dung dịch chứa 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (2,0g, 0,010mol) và DMF (30,0ml, 0,387mol) được làm lạnh xuống 0°C. Natri hydrua (320mg, 0,013mol) (60% trong dầu) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. [β-(trimetylsilyl)etoxy]metyl clorua (2,4ml, 0,013mol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy trong 20 phút ở 0°C và 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được phân bố vào giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô để tạo ra 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl-1H-pyrazol dưới dạng nguyên liệu thô. LC/MS $(M+H)^+$: 325, ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 7,80(s, 1H), 5,45(s, 2H), 3,55(t, 2H), 1,35(s, 12H), 0,95(t, 2H), 0,0(s, 9H).

Bước 2: 3-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril

Hỗn hợp chứa 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrazol (150,0mg, 0,0004625mol) và 3-bromobenzonitril (0,10g, 0,00056mol) trong toluen (2,0ml, 0,019mol) và etanol (0,3ml, 0,005mol) được xử lý bằng natri cacbonat (98mg, 0,00092mol) trong nước (0,5ml, 0,03mol). Hỗn hợp được loại khí bằng cách sục nitơ. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (53mg, 0,000046mol) được bổ sung và nitơ được sục trong 3 phút. Phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 80°C trong 30 phút, sau đó, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và hòa trong nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng FCC trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc/hexan (1:5) để thu được 3-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril, dưới dạng dầu, LC/MS $(M+H)^+$: 300.

Bước 3: 3-(1H-pyrazol-4-yl)benzonitril trifloaxetat



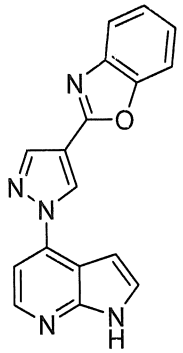
Dung dịch chứa 3-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril (110,0mg, 0,0003673mol) được hòa trong TFA (3,0ml, 0,039mol) và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 3 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó được cô để thu được cặn thô. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước/ACN chứa TFA 0,2% để thu được 3-(1H-pyrazol-4-yl)benzonitril trifloaxetat dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng, LC/MS $(M+H)^+$: 170.

Bước 4: 3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzonitril

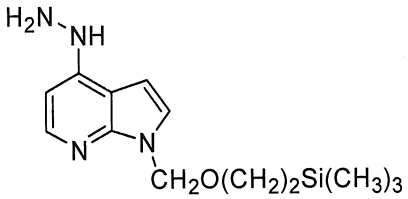
Hỗn hợp chứa 4-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (25,0mg, 0,000127mol) và 3-(1H-pyrazol-4-yl)benzonitril trifloaxetat (23,6mg, 0,0000833mol) được gia nhiệt ở 180°C, nhanh qua đêm. Cặn thô được tinh chế bằng HPLC trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:ACN chứa TFA 0,2% để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. LC/MS $(M+H)^+$: 286, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11,85 (bs, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J=5,0), 8,07 (d, 1H, J=7,0),

7,64 (d, 1H, J=7,0), 7,56 (t, 1H, J= 7,0), 7,51 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J=5,0), 7,03 (m,1H).

Ví dụ 170: 2-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3-benzoxazol

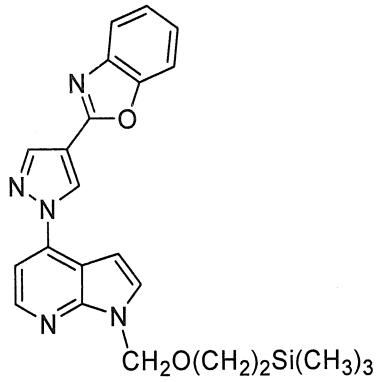


Bước 1. 4-hydrazino-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin



Hydrazin (11,0ml, 0,350mol) được bổ sung vào 4-bromo-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (1,98g, 0,00605mol), tiếp đó bổ sung metanol (1,0ml, 0,025mol) (để cải thiện độ tan). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong ống đậy kín ở 97°C (bể dầu) trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng và tạo ra kết tủa rắn màu trắng nhạt. Chất rắn được lọc và được rửa bằng nước lạnh và được làm khô để thu được 4-hydrazino-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (1,55g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS $(M+H)^+$:279, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,98 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 0,90 (t, 2H), 0,0 (s, 9H).

Bước 2: 2-[1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3-benzoxazol

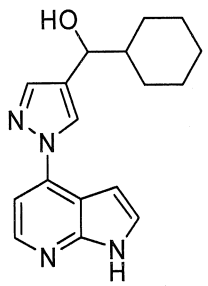


Chất rây phân tử được bổ sung vào 4-hydrazino-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,083g, 0,00030mol) 3782-117-1 và 1,3-benzoxazol-2-ylmalonaldehyt (0,056g, 0,00030mol) trong toluen (1,5ml, 0,014mol). Hỗn hợp được gia nhiệt trong ống đậy kín ở 70°C (bể dầu) kết hợp khuấy trong 2 giờ. Dung môi được tách loại trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng FCC trên silic oxit bằng cách sử dụng etyl axetat:hexan theo tỷ lệ 3:7 để thu được 2-[1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3-benzoxazol (0,090g) dưới dạng dầu. LC/MS $(M+H)^+$: 432.

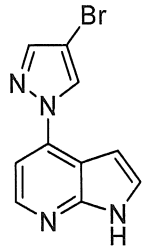
Bước 3:

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 106, Bước 4, nhưng sử dụng 2-[1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3-benzoxazol, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng bột màu trắng vô định hình (0,015g, 18%), LC/MS $(M+H)^+$: 302, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,85 (bs, 1H), 9,45 (s,1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (bs, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 7,65(d, 1H), 7,56(bs, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,01 (d,1H).

Ví dụ 172: Xyclohexyl[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metanol

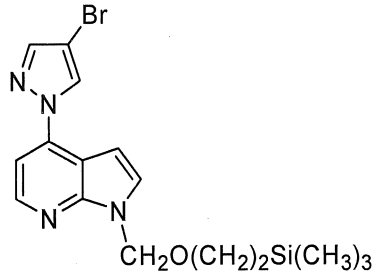


Bước 1. 4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin



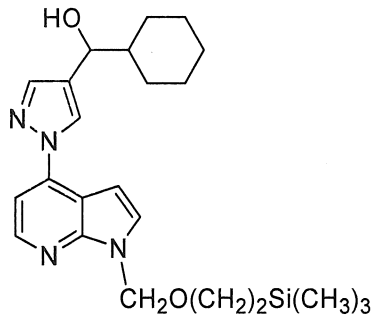
Hỗn hợp chứa 4-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (1,10g, 0,00558mol) và 4-bromo-1H-pyrazol (1,2g, 0,0084mol) được gia nhệt nhanh đến 150°C trong 2 giờ. DMF được bổ sung để hòa tan cặn thô. Cặn được hòa trong EtOAc và được rửa bằng NaOH 1N. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra cặn 4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin thô, LC/MS $(M+H)^+$: 263, 265.

Bước 2: 4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin



Dung dịch chứa 4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl]-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl clorua (1,4ml, 0,0079mol) được bổ sung và khuấy trong 20 phút ở 0°C. Phản ứng được phân bố vào giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô để tạo ra nguyên liệu thô. Sản phẩm được tinh chế bằng FCC trên silicagel (EtOAc/hexan, 1/10) để thu được 4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin dưới dạng sản phẩm rắn, LC/MS $(M+H)^+$: 393, 394, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,47(d, 1H, J=7,0), 8,27(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,52(d, 1H, J=4,5), 7,39(d, 1H, J=7,0), 7,069(d, 1H, J=4,5), 5,80(s, 2H), 3,6(t, 2H), 1,95(t, 2H), 0,0(s, 9H).

Bước 3: Xyclohexyl[1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metanol

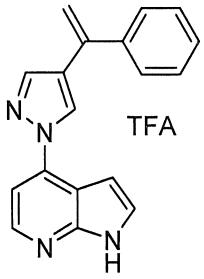


Hỗn hợp chứa 4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (50,0mg, 0,000127mol) trong THF (2,0ml, 0,025mol) trong môi trường khí nitơ được làm lạnh xuống -78°C và n-butyl lithi 1,6M trong nước (1,00ml, 0,0555mol). Hỗn hợp được khuấy trong 3 phút. Phản ứng được phân bố vào giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra xyclohexyl[1-(1:5) để thu được 4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metanol dưới dạng cặn thô, LC/MS $(M+H)^+$: 417.

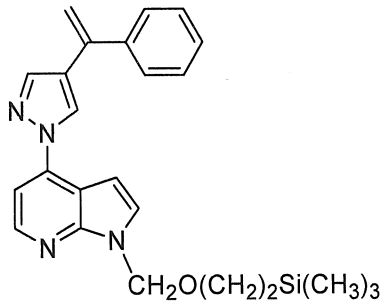
Bước 4: Xyclohexyl[1-phenylvinyl)-1H-pyrazol-4-yl]metanol

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 106, Bước 4, nhưng sử dụng xyclohexyl[1-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng bột màu trắng vô định hình (0,015g, 18%), LC/MS $(M+H)^+$: 297. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11,85 (bs, 1H), 8,44(s, 1H), 7,74(s, 1H), 7,50(m, 1H), 7,44(d, 1H, J=6,5,70(s, 1H), 5,37(s, 1H).

Ví dụ 173: 4-[4-(1-phenylvinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin



Bước 1. 4-[4-(1-phenylvinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

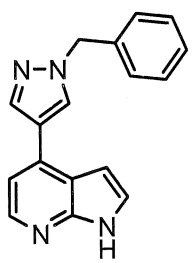


Hỗn hợp chứa axit (1-phenylvinyl)boronic (24,0mg, 0,000162mol) và 4-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (50,0mg, 0,000127mol) trong toluen (2,00ml, 0,0188mol) và etanol (0,50ml, 0,0086mol) được xử lý bằng kali cacbonat (35mg, 0,00025mol) trong nước (1,00ml, 0,0555mol). Hỗn hợp được loại khí bằng cách sục nitơ. Tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (10mg, 0,00001mol) được bổ sung và nitơ được sục trong 3 phút. Phản ứng được gia nhiệt trong ống đậy kín trong lò vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng và được phân bố vào giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra nguyên liệu thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng FCC trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc/hexan (1:5) để thu được 4-[4-(1-phenylvinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin dưới dạng cặn rắn, LC/MS $(M+H)^+$: 417.

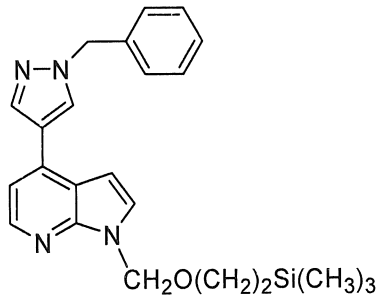
Bước 2:

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 106, Bước 4, nhưng sử dụng 4-[4-(1-phenylvinyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng bột màu trắng vô định hình (0,015g, 31%), LC/MS $(M+H)^+$: 287, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,85 (bs, 1H), 8,63(s, 1H), 7,99(s, 1H), 7,55(bs, 1H), 7,48(m, 2H), 7,43-7,37(m, 5H), 7,01(m,1H), 5,70(s, 1H), 5,37(s, 1H).

Ví dụ 200: 4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin



Bước 1. 4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

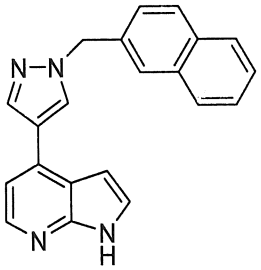


4-bromo-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,100g, 0,000306mol) được kết hợp với 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,113g, 0,000398mol) trong toluen (3,0ml, 0,028mol) và etanol (0,5ml, 0,008mol), kali cacbonat (0,084g, 0,00061mol) được hòa tan trong nước (1,0ml, 0,056mol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitơ. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,080g, 0,000069mol) được bổ sung, và một lần nữa hỗn hợp được loại khí bằng nitơ trong 5 phút. Phản ứng được gia nhiệt trong ống đậy kín đến 100°C trong lò vi sóng trong 30 phút. Phản ứng được phân bố vào giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô bằng magie sulfat và được cô để tạo ra cặn thô. Sản phẩm được tinh chế bằng FCC trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat:hexan theo tỷ lệ 3:7, để thu được 4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin 0,092g dưới dạng cặn bán rắn, LC/MS $(M+H)^+$: 405.

Bước 2: 4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 106, Bước 4, nhưng sử dụng 4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng bột vô định hình màu trắng (0,054g), LC/MS $(M+H)^+$: 275, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,21 (bs, 1H), 8,80(s, 1H), 8,25(vbs, 1H), 8,23(s, 1H), 7,63(s, 1H), 7,49(bs, 1H), 7,4-7,2(m, 5H), 6,99(s, 1H), 5,42(s, 2H).

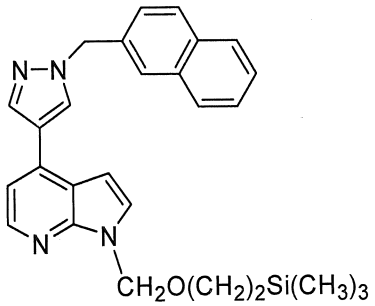
Ví dụ 201: 4-[1-(2-naphtylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin



Bước 1. 1-(2-naphtylmetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,10g, 0,00052mol) được kết hợp với naphtalen, 2-(bromometyl) (0,12g, 0,00057mol) trong ACN (3,0ml, 0,057mol) trong nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, xesi cacbonat (0,50g, 0,0015mol) được bổ sung và phản ứng được hoàn thành sau khi khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được phân bố vào giữa etyl axetat và nước muối. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat và được cô để tạo ra 1-(2-naphtylmetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol 0,17g, dưới dạng dầu. LC/MS $(M+H)^+$: 335, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,89 (s, 1H), 7,79-7,84(m, 3H), 7,69(bs, 2H), 7,49-7,4(m, 2H), 7,46-7,33(m, 1H), 5,47(s, 2H), 1,31(s, 12H).

Bước 2: 4-[1-(2-naphtylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin



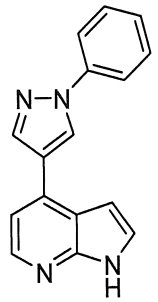
4-bromo-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,06g, 0,0002mol) và 1-(2-naphtylmetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,074g, 0,00022mol) được kết hợp trong toluen (2,0ml, 0,019mol) và etanol (1,0ml, 0,017mol), và sau đó, kali cacbonat (0,063g, 0,00046mol, trong 1ml nước) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitơ, sau đó, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,02g, 0,00002mol) được bổ sung, đậy kín trong ống và được gia nhiệt đến 120°C trong lò vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp được để đến lạnh và sau đó được phân bố vào giữa etyl axetat và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và được cô để tạo ra 4-[1-(2-naphtylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-

[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin 0,08g, dưới dạng cặn dầu, LC/MS $(M+H)^+$: 455.

Bước 3:

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 106, Bước 4, nhưng sử dụng 4-[1-(2-naphtylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng bột vô định hình màu trắng (0,053g, 88%), LC/MS $(M+H)^+$: 325, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,0(bs, 1H), 8,79(s, 1H), 8,24(s, 1H), 8,19(d, 1H, J=5,7), 7,82(m, 4H), 7,56(m, 1H), 7,43(m, 4H), 6,92(m, 1H), 5,54(s, 2H).

Ví dụ 219: 4-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin



Bước 1. 1-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

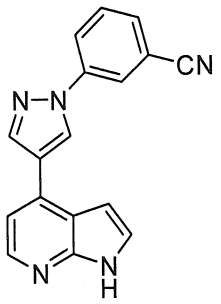
4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,07g, 0,0003mol) và axit phenylboronic (0,083g, 0,00068mol) được kết hợp trong DMF (1,50ml, 0,0194mol). Sau đó, đồng(II) diaxetat (0,010g, 0,000055mol) và pyridin (0,069ml, 0,00085mol) được bổ sung. Phản ứng được gia nhiệt trong ống mở đến 80°C trong 40 phút. Phản ứng được hoàn thành bằng HPLC, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hòa trong etyl axetat, và được rửa bằng nước natri cacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat và được cô để tạo ra 1-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazo, 0,09g dưới dạng cặn dầu. LC/MS $(M+H)^+$: 271.

Bước 2: 4-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo [2,3-b]pyridin

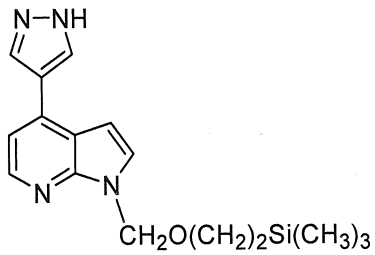
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 201, bước B và C, nhưng sử dụng 1-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazo, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng bột màu trắng vô định hình (0,015g, 18%).

LC/MS $(M+H)^+$: 261, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12,05 (bs, 1H), 9,23(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,31(m, 1H), 8,01(m, 2H), 7,63(m, 1H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,36(m, 1H), 7,13(m, 1H).

Ví dụ 231: 3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril

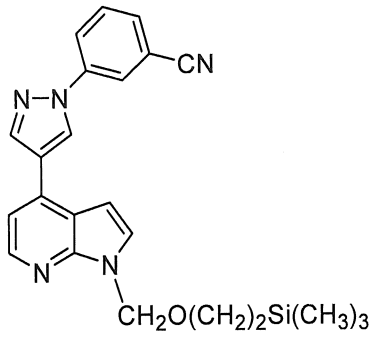


Bước 1. 4-(1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b] pyridin



4-bromo-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,20g, 0,00061mol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,15g, 0,00079mol) được kết hợp trong DMF (5,0ml, 0,064mol) và sau đó, kali cacbonat (0,25g, 0,0018mol) trong 1ml nước được bổ sung. Phản ứng được loại khí bằng nitơ, sau đó, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,08g, 0,00007mol) được bổ sung và trong ống đậy kín, phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong bể dầu. Phản ứng được gia nhiệt trong 30 phút, để đến lạnh và sau đó, hòa trong etyl axetat. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat và được cô để tạo ra dầu. Sản phẩm được tinh chế bằng FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan:etyl axetat để thu được 4-(1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,13g, 70%) dưới dạng bột kết tinh màu trắng. LC/MS $(M+H)^+$: 315, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 13,35 (bs, 1H), 8,59(bs, 1H), 8,32(d, 1H, J=8,5), 8,26(bs, 1H), 7,76(d, 1H, J=6,0), 7,45(d, 1H, J=8,5), 7,01(d, 1H, J=6,0), 5,73(s, 2H), 3,61(t, 2H), 0,92(t, 2H), 0,0(s, 9H).

Bước 2: 3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril



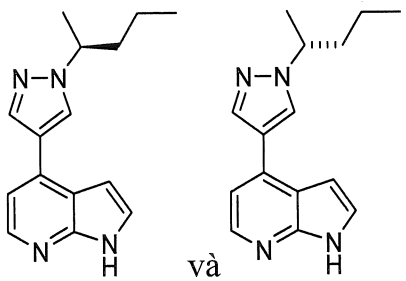
4-(1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,025g, 0,000080mol) và axit (3-xyanophenyl)boronic (0,023g, 0,00016mol) được kết hợp trong DMF (1,50ml, 0,0194mol). Sau đó, đồng(II) diaxetat (0,002g, 0,00001mol) và pyridin (0,019ml, 0,00024mol) được bổ sung. Phản ứng được gia nhiệt trong ống hở đến 125°C trong 40 phút, để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hòa trong etyl axetat, và được rửa bằng nước natri cacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat và được cô để tạo ra 3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril (0,025g, 92%) dưới dạng cặn dầu. LC/MS $(M+H)^+$: 316.

Bước 3:

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 106, Bước 4, nhưng sử dụng 3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] benzonitril, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng bột kết tinh màu trắng (0,012g, 60%). LC/MS $(M+H)^+$: 286, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,05 (bs, 1H), 9,32(s, 1H), 8,59(m, 1H), 8,55(m, 1H), 8,36(m, 1H), 8,30(d, 1H, J=5,2), 7,83(m, 1H), 7,75(m, 1H), 7,63(m, 1H), 7,51(d, 1H, J=5,2), 7,12(m, 1H).

Ví dụ 250: 4-{1-[(*1R*)-1-metylbutyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (250a) và

4-{1-[(*1S*)-1-metylbutyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (250b)



Bước 1. 4-[1-(1-metylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

4-(1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (50mg, 0,0002mol) (xem, ví dụ 231, bước 1) được hòa tan trong DMF (2ml, 0,02mol) và làm nguội ở 0°C. Dung dịch được xử lý bằng natri hydrua (7,0mg, 0,00029mol) (60% trong dầu) và khuấy trong 15 phút. Sau đó hỗn hợp được xử lý bằng 2-bromopentan (40mg, 0,0002mol) và được khuấy trong 5 giờ. Phản ứng được phân bố vào giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô 4-[1-(1-metylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin dưới dạng dầu. LC/MS $(M+H)^+$: 286.

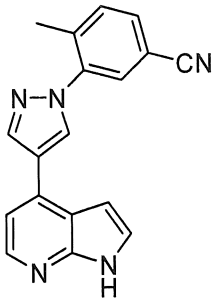
Bước 2: 4-[1-(1-metylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 106, Bước 4, nhưng sử dụng 4-[1-(1-metylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng bột màu trắng vô định hình (0,025g, 60%), LC/MS $(M+H)^+$: 255, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,21 (bs, 1H), 8,66(s, 1H), 8,27(bs, 1H), 8,25(s, 1H), 7,62(m, 1H), 7,49(m, 1H), 7,02(m, 1H), 4,46(m, 1H), 1,9-1,8(m, 1H), 1,7-1,6(m, 1H), 1,47(d, 3H), 1,2-1,0(m, 2H), 0,83(t, 3H).

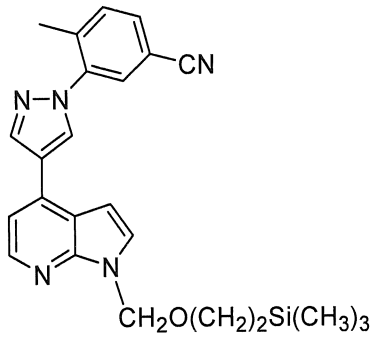
Bước 3: Phân tách chất đồng phân đối ảnh

Việc phân tách chất đồng phân đối ảnh của 4-[1-(1-metylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin từ bước 2 được thực hiện bằng cách phân tách HPLC điều chế cột không đối xứng bằng cách sử dụng cột OD-H rửa giải bằng gradien isopropanol:hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng cặn vô định hình màu trắng, LC/MS $(M+H)^+$: 255, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,21 (bs, 1H), 8,66(s, 1H), 8,27(bs, 1H), 8,25(s, 1H), 7,62(m, 1H), 7,49(m, 1H), 7,02(m, 1H), 4,46(m, 1H), 1,9-1,8(m, 1H), 1,7-1,6(m, 1H), 1,47(d, 3H), 1,2-1,0(m, 2H), 0,83(t, 3H).

Ví dụ 286: 4-metyl-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] benzonitril



Bước 1. 4-metyl-3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril



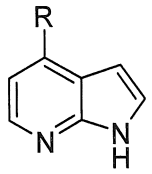
3-Flo-4-metylbenzonitril (0,043g, 0,00032mol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,050g, 0,00016mol) (xem, ví dụ 231, bước 1) và xesi cacbonat (0,10g, 0,00032mol) trong DMF khô (1,0ml, 0,013mol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong ống đậy kín đến 120°C trong 5,5 giờ. Phản ứng được để đến lạnh và được phân bố vào giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc, và được cô để thu được 4-metyl-3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril dưới dạng sản phẩm thô, LC/MS $(M+H)^+$: 430.

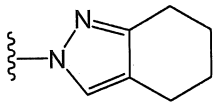
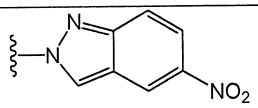
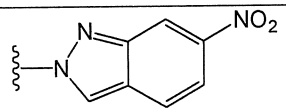
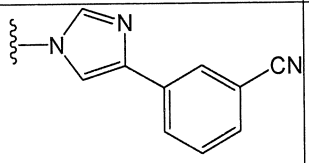
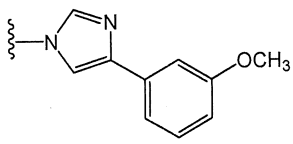
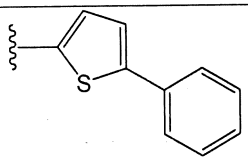
Bước 2: 4-metyl-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 106, Bước 4, nhưng sử dụng 4-metyl-3-[4-(1-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng bột vô định hình màu trắng (0,037g, 88%), LC/MS $(M+H)^+$: 300, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,19 (bs, 1H), 8,98(s, 1H), 8,57(s, 1H), 8,31(d, 1H, J=7,0), 8,08(s, 1H), 7,89(d, 1H, J=10), 7,66(d, 1H, J=10), 7,63(m, 1H), 7,55(d, 1H), 7,07(m, 1H), 2,4(s, 3H).

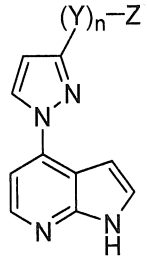
Các hợp chất ví dụ khác theo sáng chế được nêu trong bảng 7, 8, 9, 10, và 11 dưới đây. Các hợp chất được nêu trong bảng 7, 8, 9, 10 và 11 là raxemic trừ khi chất đồng phân đối ảnh được thể hiện riêng biệt.

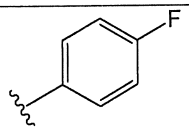
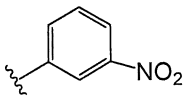
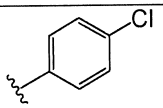
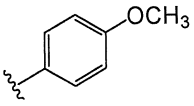
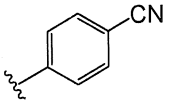
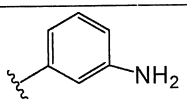
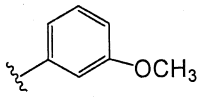
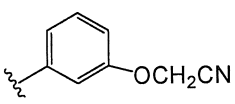
Bảng 7

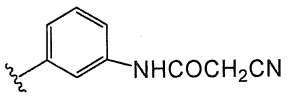
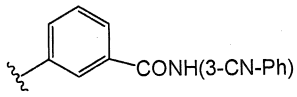


Ví dụ số	R	MS $(M+H)^+$	Tên	Quy trình điều chế
101		239	2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol	Ví dụ 100
102		280	5-nitro-2-(1H-pyrolo[2,3-b]-pyridin-4-yl)-2H-indazol	Ví dụ 100
103		280	6-nitro-2-(1H-pyrolo[2,3-b]-pyridin-4-yl)-2H-indazol	Ví dụ 100
104		286	3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]benzonitril	Ví dụ 100
105		291	4-[4-(3-metoxyphenyl)-1H-imidazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]-pyridin	Ví dụ 100
108		277	4-(5-phenyl-2-thienyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 107

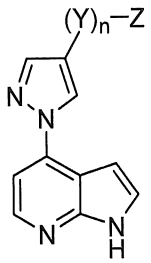
Bảng 8

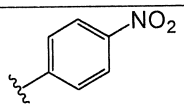
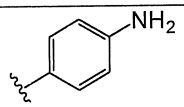
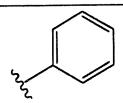
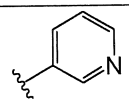
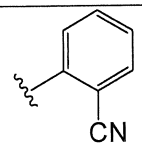
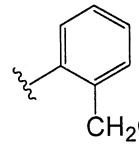


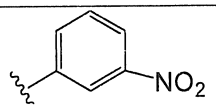
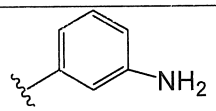
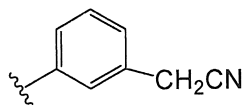
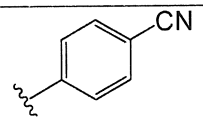
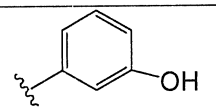
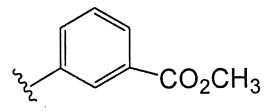
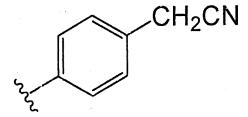
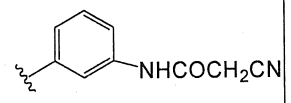
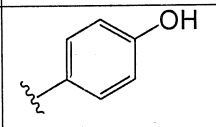
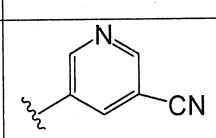
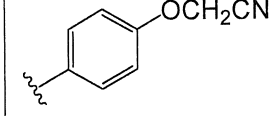
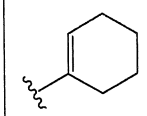
Ví dụ số	-(Y)$_n$-Z	MS (M+H)$^+$	Tên	Quy trình điều chế
121		279	4-[3-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 120
122		306	4-[3-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 120
123		295	4-[3-(4-clophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 120
124		291	4-[3-(4-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 120
125		286	4-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]benzonitril	Ví dụ 120
126		276	3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]anilin	Ví dụ 120
129		291	4-[3-(3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 128
130		316	{3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]-phenoxy}axetonitril	Ví dụ 128

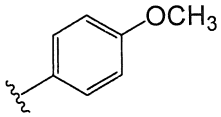
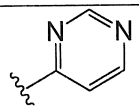
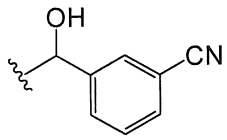
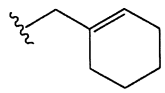
131		343	2-xyano-N-{3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]phenyl}axetamit	Ví dụ 128
132		405	3-xyano-N-{3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl]phenyl}benzamit	Ví dụ 128

Bảng 9

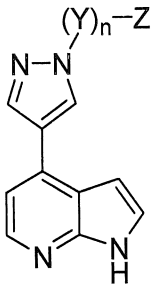


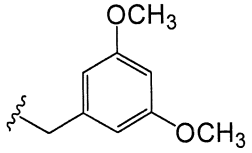
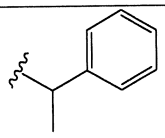
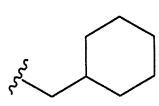
Ví dụ số	-(Y)$_n$-Z	Phổ khối $(M+H)^+$	Tên	Quy trình điều chế
150		306	4-[4-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 153
151		276	4-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]anilin	Ví dụ 153
152		261	4-(4-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 153
154		262	4-(4-pyridin-3-yl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 153
155		286	2-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzonitril	Ví dụ 153
156		300	{2-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl} axetonitril	Ví dụ 153

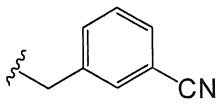
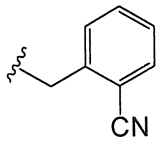
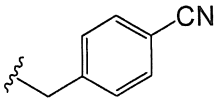
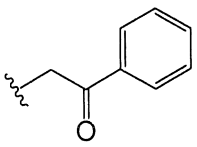
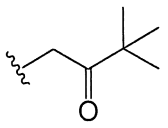
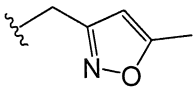
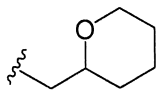
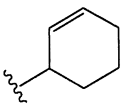
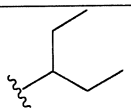
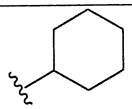
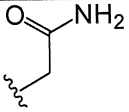
157		306	4-[4-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 153
158		276	3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]anilin	Ví dụ 153
159		300	{3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}axetonitril	Ví dụ 153
160		286	4-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzonitril	Ví dụ 153
161		277	3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenol	Ví dụ 153
162		319	metyl 3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b] pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzoat	Ví dụ 153
163		300	{4-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl} axetonitril	Ví dụ 153
164		343	2-xyano-N-{3-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-phenyl}axetamit	Ví dụ 153
165		277	4-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenol	Ví dụ 153
166		287	5-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]nicotinonitril	Ví dụ 153
167		316	{4-[1-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenoxy}axetonitril	Ví dụ 153
168		265	4-(4-xyclohex-1-en-1-yl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 172

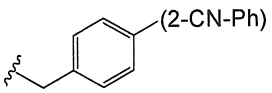
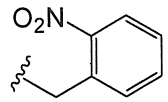
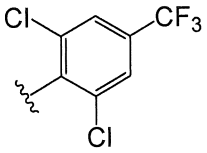
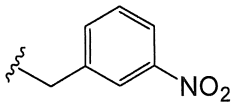
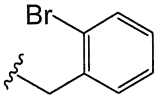
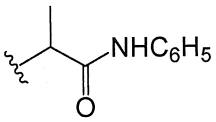
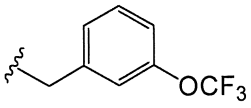
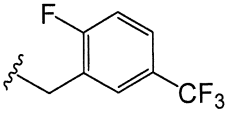
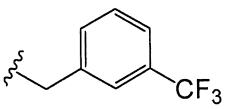
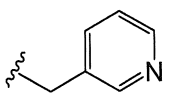
169		291	4-[4-(4-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 153
171		263	4-(4-pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 171
174		316	3-{hydroxy[1-(1H-pyrolo[2,3-b]-pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-metyl}benzonitril	Ví dụ 172
175		279	4-[4-(xyclohex-1-en-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 172

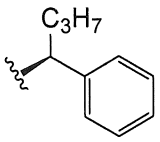
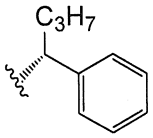
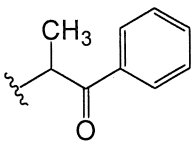
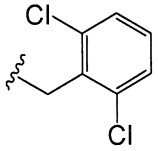
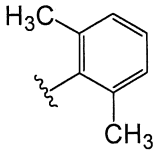
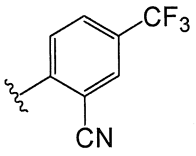
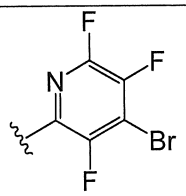
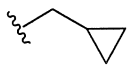
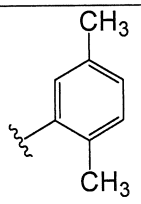
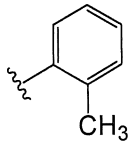
Bảng 10

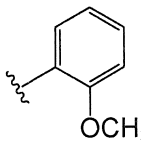
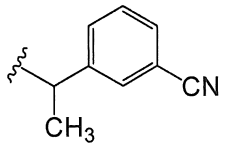
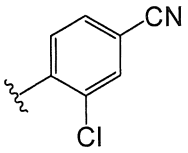
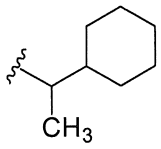
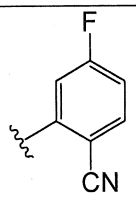
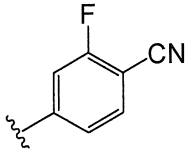
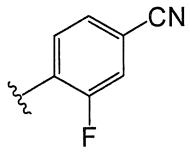
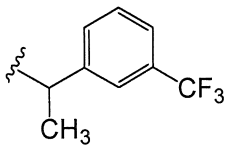
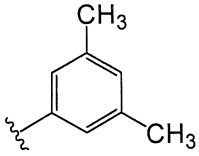
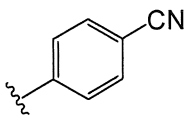


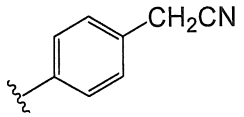
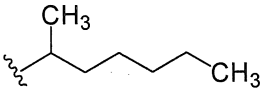
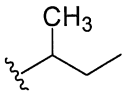
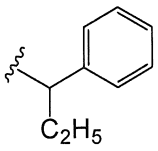
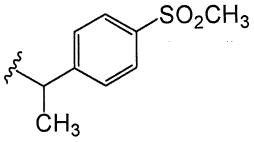
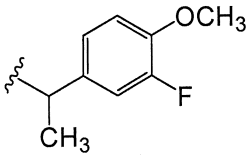
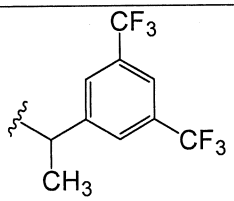
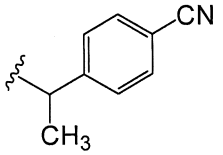
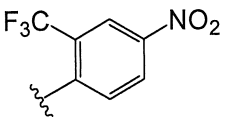
Ví dụ số	MS $(M+H)^+$	$-(Y)_n-Z$	Tên	Quy trình điều chế
202	335		4-[1-(3,5-dimetoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
203	289		4-[1-(1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
204	281		4-[1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201

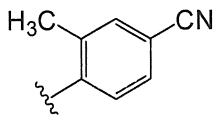
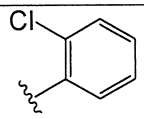
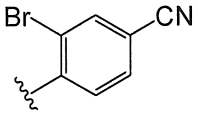
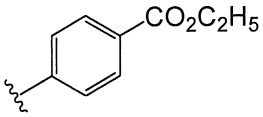
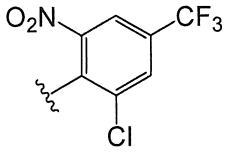
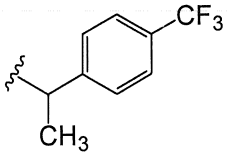
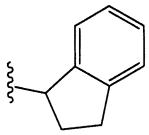
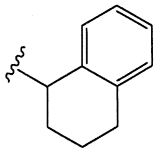
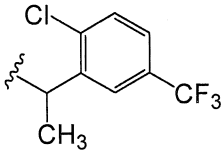
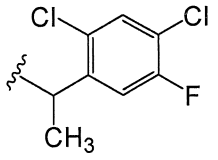
205	300		3-{[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}benzonitril	Ví dụ 201
206	300		2-{[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}benzonitril	Ví dụ 201
207	300		4-{[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}benzonitril	Ví dụ 201
208	303		1-phenyl-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etanon	Ví dụ 201
209	283		3,3-dimetyl-1-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butan-2-on	Ví dụ 201
210	280		4-{1-[(5-metylisoxazol-3-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
211	283		4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
212	265		4-(1-xyclohex-2-en-1-yl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
213	255		4-[1-(1-etylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
214	267		4-(1-xyclohexyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
215	242		2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]axetamit	Ví dụ 201

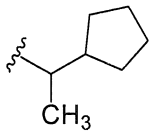
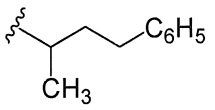
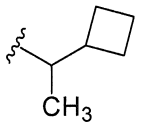
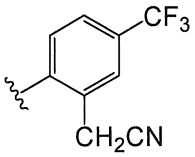
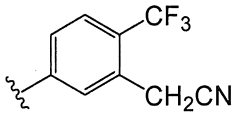
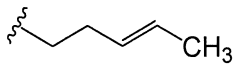
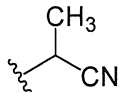
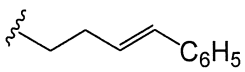
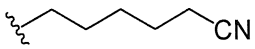
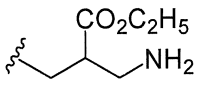
216	376		4'-{[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}biphenyl-2-cacbonitril	Ví dụ 201
217	320		4-[1-(2-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
218	397, 399		4-{1-[2,6-diclo-4-(triflometyl)-phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
220	320		4-[1-(3-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
221	353, 355		4-[1-(2-bromobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
222	332		N-phenyl-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanamit	Ví dụ 201
223	359		4-{1-[3-(triflometoxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
224	361		4-{1-[2-flo-5-(triflometyl)-benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
225	343		4-{1-[3-(triflometyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
226	276		4-[1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201

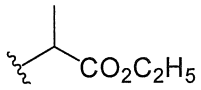
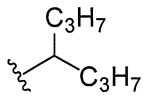
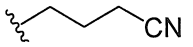
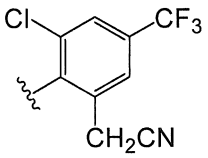
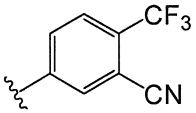
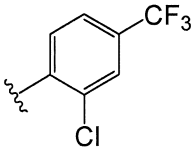
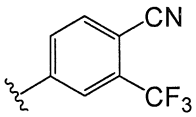
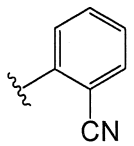
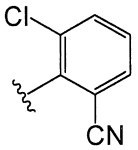
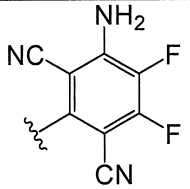
227	317		4-{1-[(1S)-1-phenylbutyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
228	317		4-{1-[(1R)-1-phenylbutyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
229	317		1-phenyl-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-on	Ví dụ 201
230	343, 345		4-[1-(2,6-diclobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
232	289		4-[1-(2,6-dimetylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 231
233	354		2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-(triflometyl)benzonitril	Ví dụ 286
234	393, 395		4-[1-(4-bromo-3,5,6-triflopyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 286
235	239		4-[1-(xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
236	289		4-[1-(2,5-dimetylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 231
237	275		4-[1-(2-metylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 231

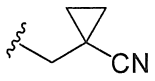
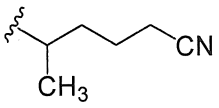
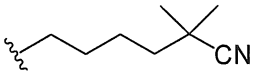
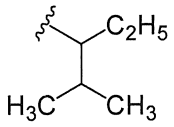
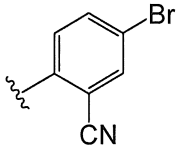
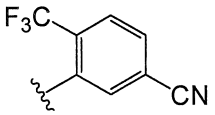
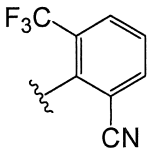
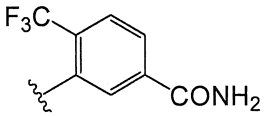
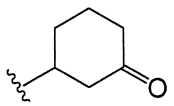
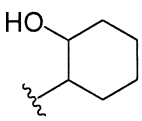
238	291		4-[1-(2-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 231
239	314		3-{1-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzonitril	Ví dụ 250
240	320		3-clo-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril	Ví dụ 286
241	295		4-[1-(1-xyclohexyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
242	304		4-flo-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril	Ví dụ 286
243	304		2-flo-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril	Ví dụ 286
244	304		3-flo-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril	Ví dụ 286
245	357		4-(1-{1-[3-(triflometyl)-phenyl]etyl}-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
246	289		4-[1-(3,5-dimetylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 231
247	286		4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril	Ví dụ 231

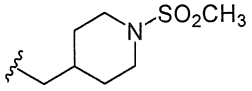
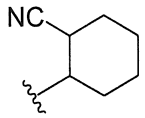
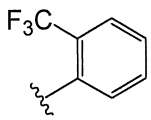
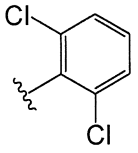
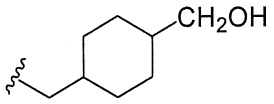
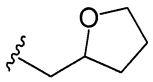
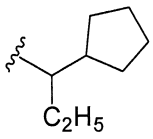
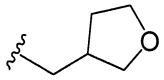
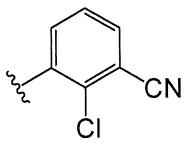
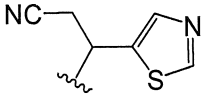
248	300		{4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetonitril	Ví dụ 231
249	283		4-[1-(1-metylhexyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
251	241		4-(1-sec-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
252	303		4-[1-(1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
253	367		4-(1-{1-[4-(metylsulfonyl)-phenyl]etyl}-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
254	337		4-{1-[1-(3-flo-4-metoxy-phenyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
255	357		4-(1-{1-[2-(triflometyl)-phenyl]etyl}-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
256	425		4-(1-{1-[3,5-bis(triflometyl)-phenyl]etyl}-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
257	314		4-{1-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzonitril	Ví dụ 250
258	374		4-{1-[4-nitro-2-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]-pyridin	Ví dụ 286

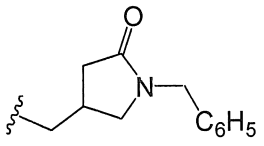
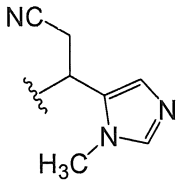
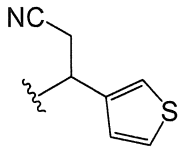
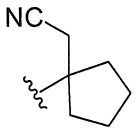
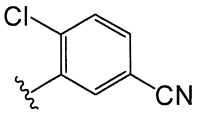
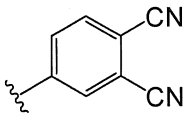
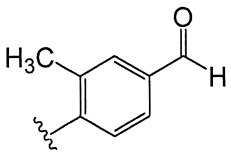
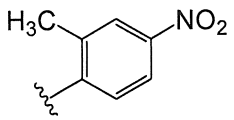
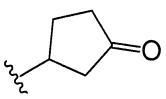
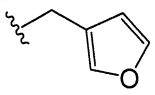
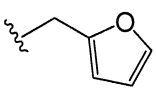
259	300		3-metyl-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril	Ví dụ 286
260	295, 297		4-[1-(2-clophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 231
261	364, 366		3-bromo-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril	Ví dụ 286
262	333		etyl 4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzoat	Ví dụ 286
263	408, 410		4-{1-[2-clo-6-nitro-4-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 286
264	357		4-(1-{1-[4-(triflometyl)-phenyl]etyl}-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
265	301		4-[1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
266	315		4-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]-pyridin	Ví dụ 250
267	391		4-(1-{1-[2-clo-5-(triflometyl)-phenyl]etyl}-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
268	375		4-{1-[1-(2,4-diclo-5-flo-phenyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250

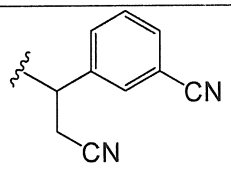
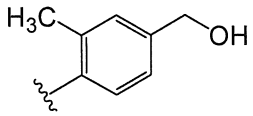
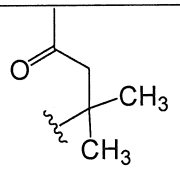
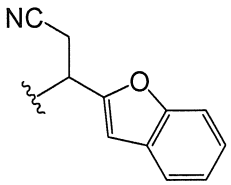
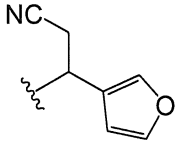
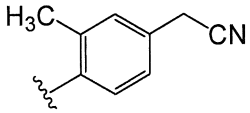
269	281		4-[1-(1-xyclopentyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
270	317		4-[1-(1-metyl-3-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
271	267		4-[1-(1-xyclobutyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
272	368		[2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-(triflometyl)phenyl]axetonitril	Ví dụ 286
273	368		[5-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-(triflometyl)phenyl]axetonitril	Ví dụ 286
274	253		4-{1-[(3E)-pent-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
275	238		2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 250
276	315		4-{1-[(3E)-4-phenylbut-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
277	280		6-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]hexannitril	Ví dụ 250
278	314		etyl 3-amino-2-{[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}propanoat	Ví dụ 250

279	285		etyl 2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoat	Ví dụ 250
280	283		4-[1-(1-propylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
281	252		4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril	Ví dụ 250
282	402, 404		[3-clo-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-(triflometyl)phenyl]axetonitril	Ví dụ 286
283	354		5-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-(triflometyl)benzonitril	Ví dụ 286
284	363, 365		4-{1-[2-clo-4-(triflometyl)-phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 286
285	354		4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-(triflometyl)benzonitril	Ví dụ 286
287	286		2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril	Ví dụ 286
288	320, 322		3-clo-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril	Ví dụ 286
289	362		4-amino-5,6-diflo-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]isophtalonitril	Ví dụ 286

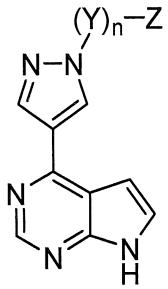
290	264		1-{[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}-xyclopropancacbonitril	Ví dụ 250
291	280		5-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]hexannitril	Ví dụ 250
292	308		2,2-dimetyl-6-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]hexannitril	Ví dụ 250
293	269		4-[1-(1-etyl-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
294	364, 366		5-bromo-2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril	Ví dụ 286
295	354		3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-4-(triflometyl)benzonitril	Ví dụ 286
296	354		2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-(triflometyl)benzonitril	Ví dụ 286
297	372		3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-4-(triflometyl)benzamit	Ví dụ 286
298	281		3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexanon	Ví dụ 61
299	283		2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexanol	Ví dụ 250

300	360		4-(1-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]-metyl}-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
301	292		2-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexancacbonitril	Ví dụ 61
302	329		4-{1-[2-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 286
303	329, 331		4-[1-(2,6-diclophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 286
304	311		(4-{[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}xyclohexyl)metanol	Ví dụ 250
305	269		4-[1-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
306	295		4-[1-(1-xyclopentylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
307	269		4-[1-(tetrahydrofuran-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 250
308	320		2-clo-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril	Ví dụ 286
309	321		3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-(1,3-thiazol-5-yl)propannitril	Ví dụ 61

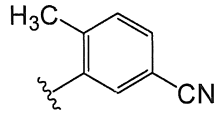
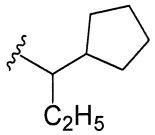
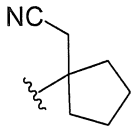
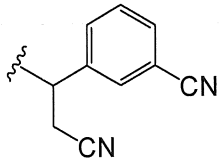
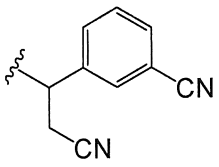
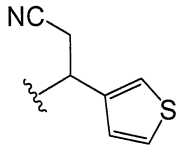
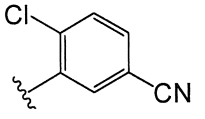
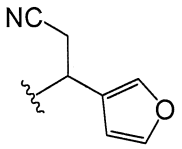
310	372		1-benzyl-4-{[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}pyrolidin-2-on	Ví dụ 250
311	318		3-(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
312	320		3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-(3-thienyl)propannitril	Ví dụ 61
313	292		{1-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclopentyl}axetonitril	Ví dụ 61
314	320, 322		4-clo-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril	Ví dụ 286
315	311		4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]phtalonitril	Ví dụ 286
316	303		3-metyl-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzaldehyt	Ví dụ 286
317	320		4-[1-(2-metyl-4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 286
318	267		3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclopentanon	Ví dụ 201
319	265		4-[1-(3-furylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201
320	265		4-[1-(2-furylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin	Ví dụ 201

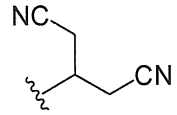
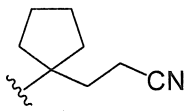
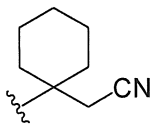
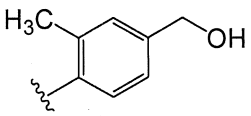
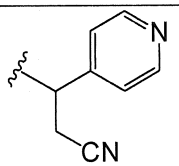
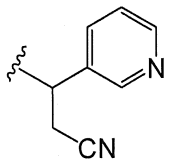
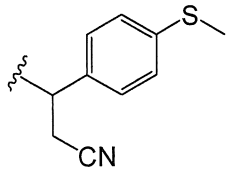
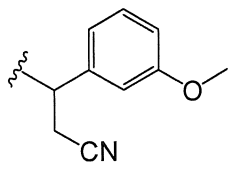
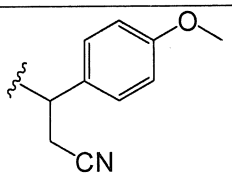
321	339		3-{2-xyano-1-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzonitril	Ví dụ 61
322	305		{3-metyl-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}metanol	Ví dụ 286
323	283		4-metyl-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-2-on	Ví dụ 61
324	354		3-(1-benzofuran-2-yl)-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
325	304		3-(3-furyl)-3-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
326	314		{3-metyl-4-[4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}axetonitril	Ví dụ 286

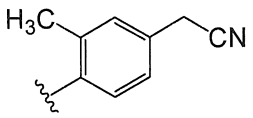
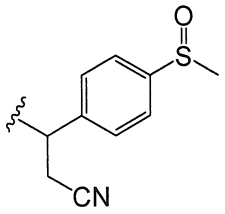
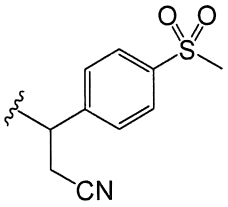
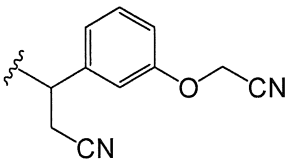
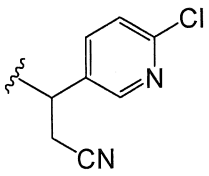
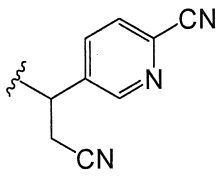
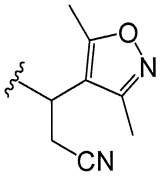
Bảng 11

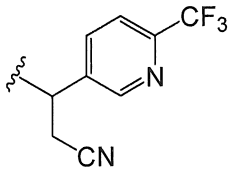
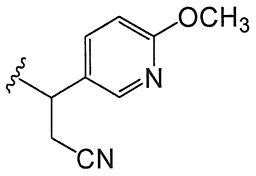
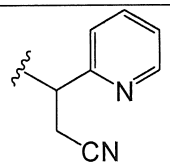
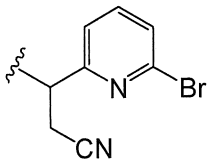
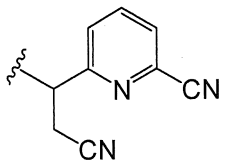
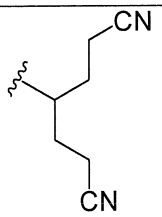
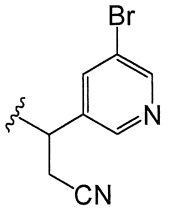
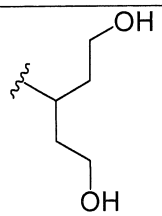


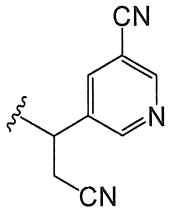
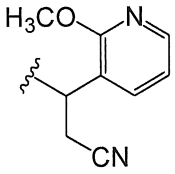
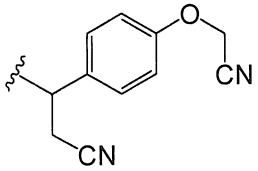
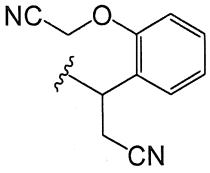
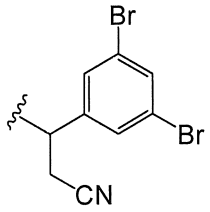
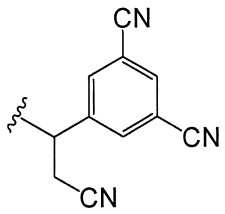
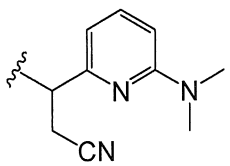
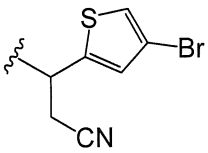
Ví dụ số	-(Y)$_n$-Z	MS (M+H)$^+$	Tên	Quy trình điều chế

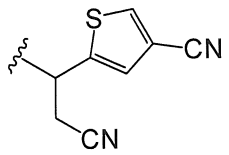
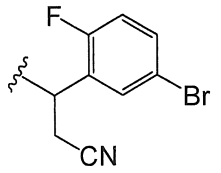
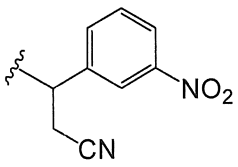
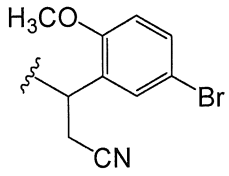
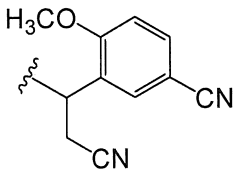
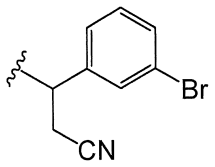
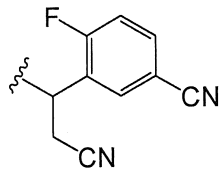
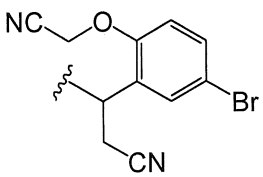
400		301	4-metyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril trifloaxetat	Ví dụ 286
401		296	4-[1-(1-xyclopentylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	Ví dụ 201
402		293	{1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclopentyl}axetonitril trifloaxetat	Ví dụ 61
403R		340	3-{(1R)-2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzonitril trifloaxetat	Ví dụ 61
403S		340	3-{(1S)-2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzonitril trifloaxetat	Ví dụ 61
404		321	3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-(3-thienyl)propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
405		321, 323	4-clo-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitril	Ví dụ 286
406		305	3-(3-furyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61

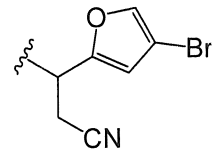
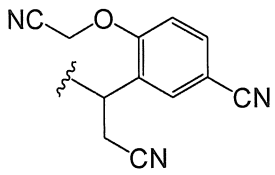
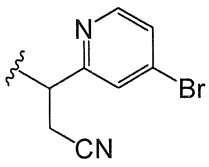
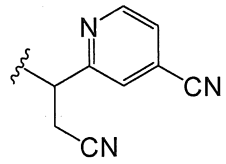
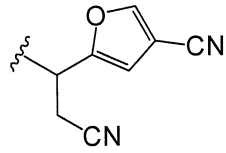
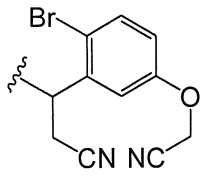
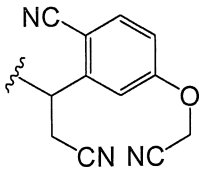
407		278	3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandinitril	Ví dụ 407
408		307	3-{1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclopentyl}propannitril	Ví dụ 61
409		307	{1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyl}axetonitril trifloaxetat	Ví dụ 61
410		306	{3-metyl-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-phenyl}metanol trifloaxetat	Ví dụ 286
411		316	3-pyridin-4-yl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
412		316	3-pyridin-3-yl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
413		360	3-[4-(metylthio)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
414		345	3-(3-metoxyphenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
415		345	3-(4-metoxyphenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61

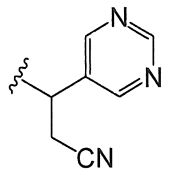
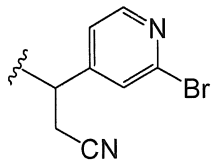
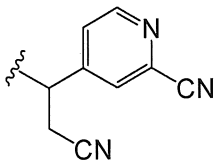
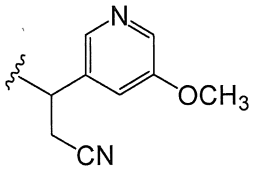
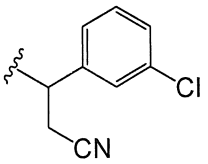
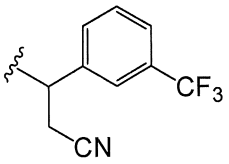
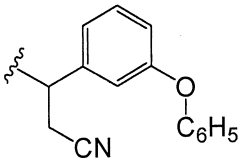
416		314	{3-metyl-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-phenyl}axetonitril trifloaxetat	Ví dụ 153
417		376	3-[4-(metylsulfinyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
418		392	3-[4-(metylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
419		369	3-[3-(xyanometoxy)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
420		349 351	3-(6-clopyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
421		340	5-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}pyridin-2-cacbonitril trifloaxetat	Ví dụ 421
422		334	3-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61

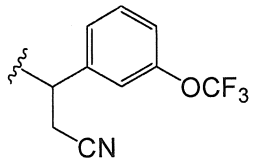
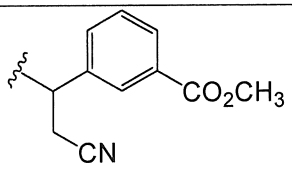
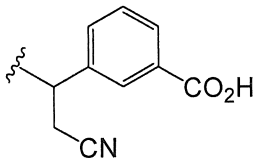
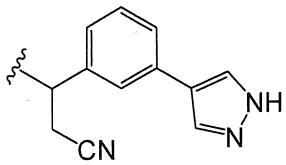
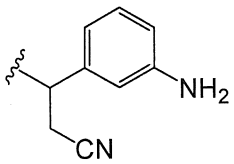
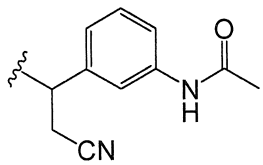
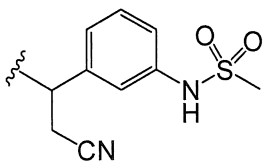
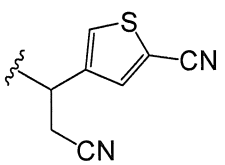
423		384	3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
424		345	3-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
425		316	3-pyridin-2-yl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
426		394 396	3-(6-bromopyridin-2-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
427		341	6-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}pyridin-2-cacbonitril trifloaxetat	Ví dụ 421
428		306	4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptandinitril	Ví dụ 428
429		393 395	3-(5-bromopyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 429
430		288	4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptandinitril	Ví dụ 430

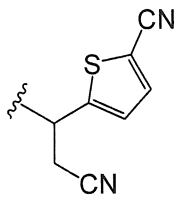
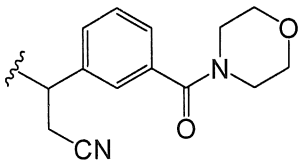
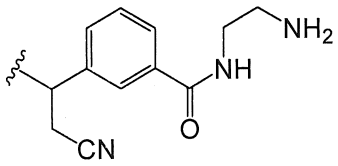
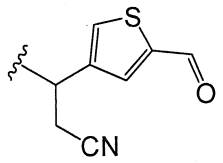
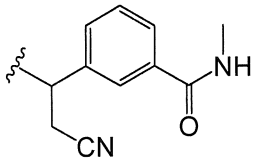
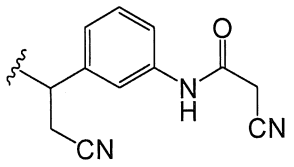
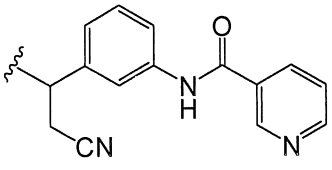
431		340	5-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-etyl}nicotinonitril trifloaxetat	Ví dụ 431
432		345	3-(2-metoxypyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
433		369	3-[4-(xyanometoxy)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
434		369	3-[2-(xyanometoxy)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
435		473	3-(3,5-dibromphenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
436		365	5-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-etyl}isophtalonitril trifloaxetat	Ví dụ 431
437		359	3-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 421
438		401 399	3-(4-bromo-2-thienyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61

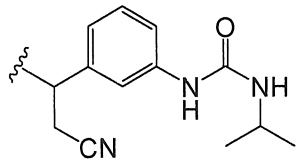
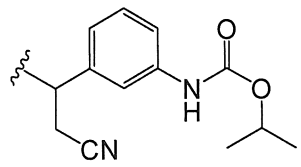
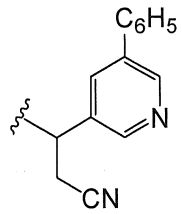
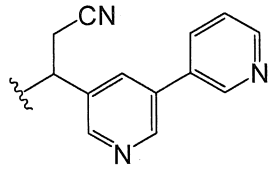
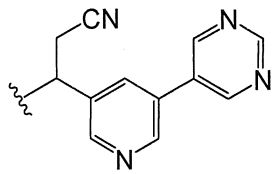
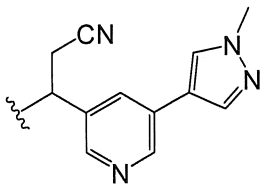
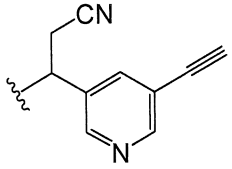
439		346	5-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}thiophen-3-cacbonitril trifloaxetat	Ví dụ 431
440		410 412	3-(5-bromo-2-flophenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
441		359	3-(3-nitrophenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
442		422 424	3-(5-bromo-2-metoxyphenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
443		369	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-4-metoxybenzonitril trifloaxetat	Ví dụ 61
444		392 394	3-(3-bromophenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
445		357	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-4-flobenzonitril trifloaxetat	Ví dụ 61
446		447 449	3-[5-bromo-2-(xyanometoxy)-phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61

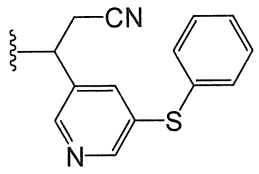
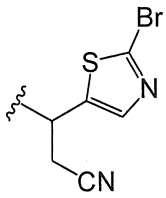
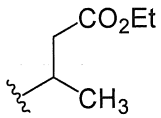
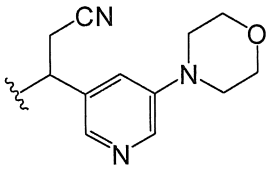
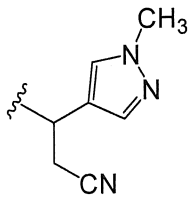
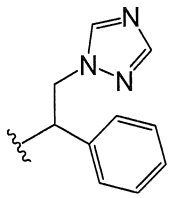
447		385 383	3-(4-bromo-2-furyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
448		394	4-(xyanometoxy)-3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzonitril trifloaxetat	Ví dụ 61
449		396 394	3-(4-bromopyridin-2-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
450		341	2-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-etyl}isonicotinonitril trifloaxetat	Ví dụ 431
451		330	5-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-3-furonitril trifloaxetat	Ví dụ 431
452		447 449	3-[2-bromo-5-(xyanometoxy)-phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
453		394	4-(xyanometoxy)-2-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzonitril trifloaxetat	Ví dụ 61

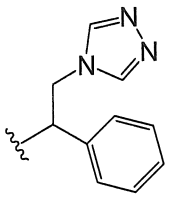
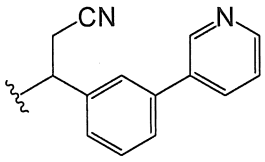
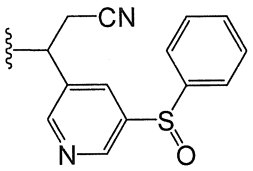
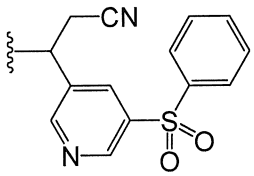
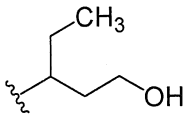
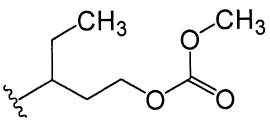
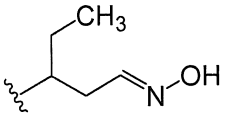
454		317	3-pyrimidin-5-yl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
455		396 394	3-(2-bromopyridin-4-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
456		341	4-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}pyridin-2-cacbonitril trifloaxetat	Ví dụ 421
457		346	3-(5-metoxypyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
458		348	3-(3-clophenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
459		382	3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[3-(triflometyl)phenyl]-propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
460		406	3-(3-phenoxyphenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61

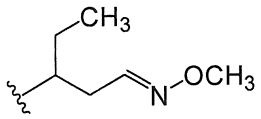
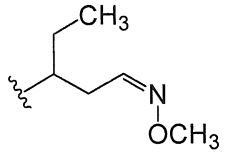
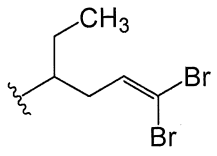
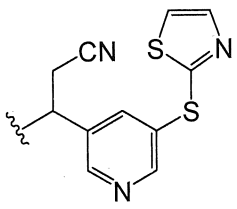
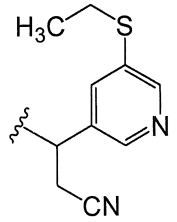
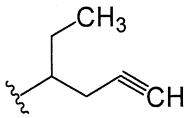
461		398	3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[3-(triflometoxy)phenyl]propan-nitril trifloaxetat	Ví dụ 61
462		373	metyl 3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzoat	Ví dụ 61
463		359	axit 3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzoic	Ví dụ 61
464		380	3-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 482
467		329	3-(3-aminophenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril Bis trifloaxetat	Ví dụ 467
468		371	N-(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}phenyl)-axetamit trifloaxetat	Ví dụ 468
469		407	N-(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}phenyl)-metansulfonamit	Ví dụ 468
470		346	4-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}thiophen-2-cacbonitril trifloaxetat	Ví dụ 470

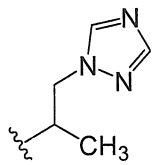
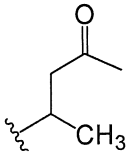
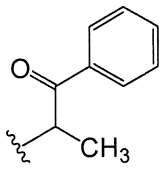
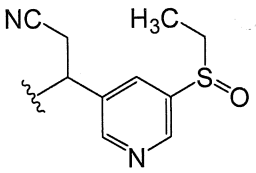
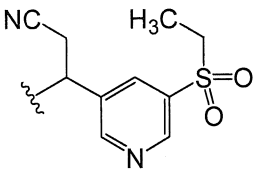
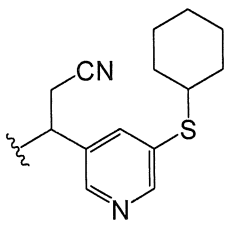
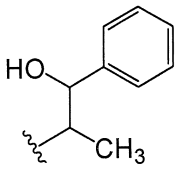
471		346	5-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}thiophen-2-cacbonitril trifloaxetat	Ví dụ 471
472		428	3-[3-(morpholin-4-ylcacbonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 472
475		401	N-(2-aminoetyl)-3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzamit Bis trifloaxetat	Ví dụ 472
476		349	3-(5-formyl-3-thienyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 61
477		372	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-metylbenzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
478		396	2-xyano-N-(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}phenyl)axetamit trifloaxetat	Ví dụ 472
479		434	N-(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}phenyl)-nicotinamit Bis trifloaxetat	Ví dụ 478

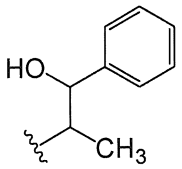
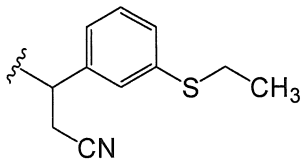
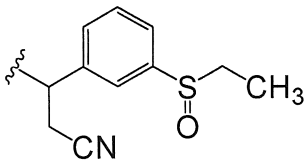
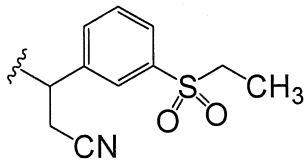
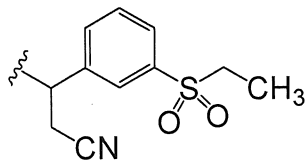
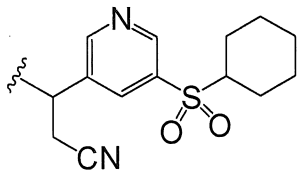
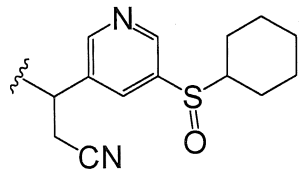
480		414	N-(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}phenyl)-N'-isopropylure trifloaxetat	Ví dụ 468
481		415	isopropyl (3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}phenyl)carbamat trifloaxetat	Ví dụ 468
482		392	3-(5-phenylpyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-nitril trifloaxetat	Ví dụ 482
483		393	3-(3,3'-bipyridin-5-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-nitril trifloaxetat	Ví dụ 482
484		394	3-(5-pyrimidin-5-ylpyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 482
485		396	3-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 482
486		339	3-(5-etynylpyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 486

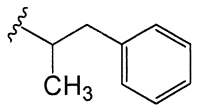
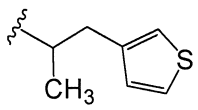
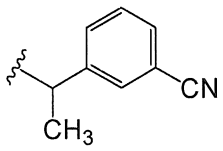
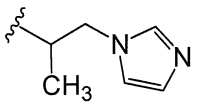
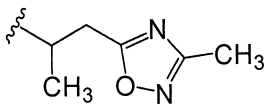
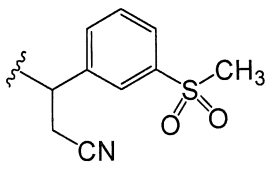
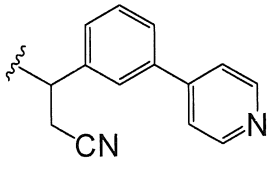
488		424	3-[5-(phenylthio)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 488
489		402 400	3-(2-bromo-1,3-thiazol-5-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
490		300	etyl 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanoat	Ví dụ 61
491		401	3-(5-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 491
492		319	3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 61
493		357	4-{1-[1-phenyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	Ví dụ 250

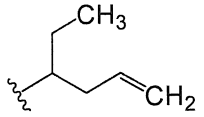
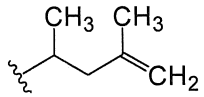
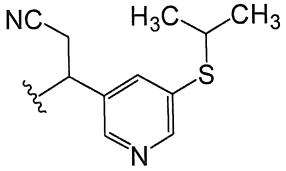
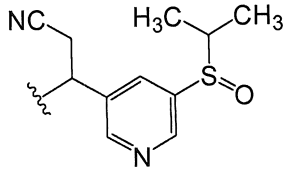
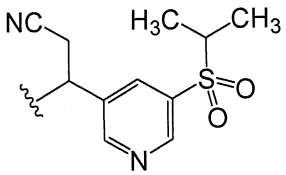
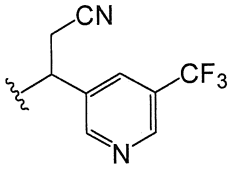
494		357	4-{1-[1-phenyl-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	Ví dụ 250
495		392	3-(3-pyridin-3-ylphenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 482
496		440	3-[5-(phenylsulfinyl)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 496
497		456	3-[5-(phenylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 497
498		272	3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1-ol	Ví dụ 498
499		330	metyl 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentyl cacbonat	Ví dụ 499
500(a)		285	(1E)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal oxim	Ví dụ 500

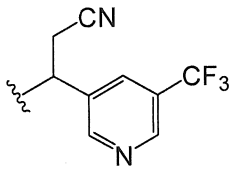
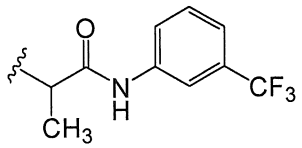
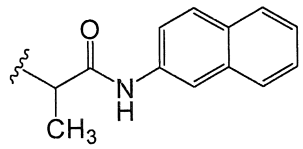
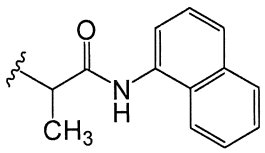
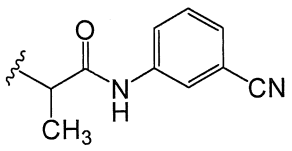
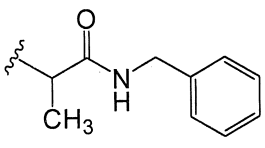
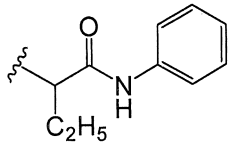
501		299	(1E)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal O-metyloxim	Ví dụ 501
502		299	(1Z)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal O-metyloxim	Ví dụ 502
503		426	4-[1-(4,4-dibromo-1-etylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	Ví dụ 503
504		431	3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[5-(1,3-thiazol-2-ylthio)pyridin-3-yl]-propannitril bis(trifloaxetat)	Ví dụ 488
505		376	3-[5-(etylthio)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 488
506		266	4-[1-(1-etylbut-3-yn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	Ví dụ 506

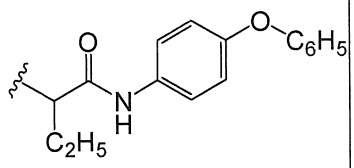
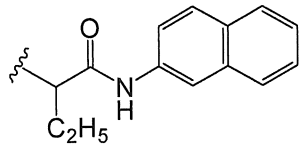
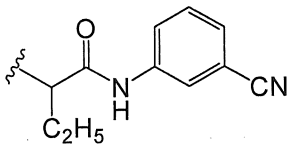
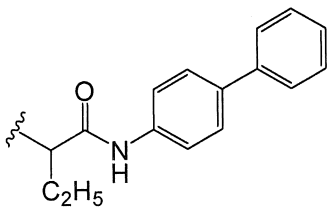
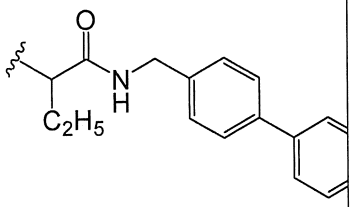
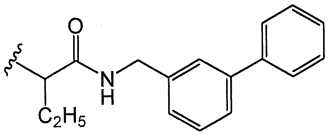
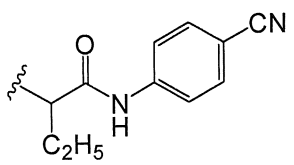
507		295	4-{1-[1-metyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	Ví dụ 250
508		270	4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-2-on trifloaxetat	Ví dụ 61
509		318	1-phenyl-2-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-on	Ví dụ 250
510		392	3-[5-(etylsulfinyl)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 496
511		408	3-[5-(etylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 497
512		430	3-[5-(xyclohexylthio)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 488
513 de#1		320	1-phenyl-2-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-ol	Ví dụ 509

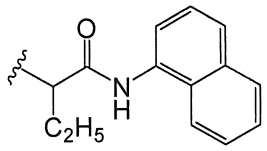
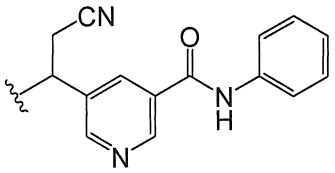
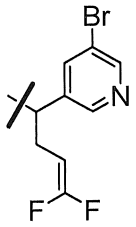
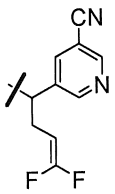
513 de#2		320	1-phenyl-2-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-ol	Ví dụ 509
514		375	3-[3-(etylthio)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 516
515		391	3-[3-(etylsulfinyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 516
516 ee#1		407	3-[3-(etylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 516
516 ee#2		407	3-[3-(etylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 516
517		462	3-[5-(xyclohexylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 497
518		446	3-[5-(xyclohexylsulfinyl)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 496

519		304	4-[1-(1-metyl-2-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	Ví dụ 250
520		310	4-{1-[1-metyl-2-(3-thienyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin	Ví dụ 250
521		315	3-{1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzonitril	Ví dụ 250
522		294	4-{1-[2-(1H-imidazol-1-yl)-1-metyletyl]-1H-pyrazol-4-yl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	Ví dụ 250
523		310	4-{1-[1-metyl-2-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	Ví dụ 250
524		393	3-[3-(metylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 516
525		392	3-(3-pyridin-4-ylphenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 482

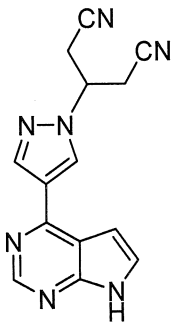
526		268	4-[1-(1-etylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	Ví dụ 526
527		268	4-[1-(1,3-dimetylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	Ví dụ 526
528		390	3-[5-(isopropylthio)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 488
529		406	3-[5-(isopropylsulfinyl)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 496
530		422	3-[5-(isopropylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 497
531 ee#1		384	3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-propannitril	Ví dụ 431

531 ee#2		384	3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[5-(triflometyl)pyridin-3-yl]-propannitril	Ví dụ 431
532		401	2-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-[3-(triflometyl)phenyl]-propanamit	Ví dụ 250
533		383	N-2-naphtyl-2-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanamit	Ví dụ 250
534		383	N-1-naphtyl-2-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanamit	Ví dụ 250
535		358	N-(3-xyanophenyl)-2-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanamit	Ví dụ 250
536		347	N-benzyl-2-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanamit	Ví dụ 250
537		347	N-phenyl-2-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamit	Ví dụ 250

538		439	N-(4-phenoxyphenyl)-2-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamit	Ví dụ 250
539		397	N-2-naphtyl-2-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamit	Ví dụ 250
540		372	N-(3-xyanophenyl)-2-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamit	Ví dụ 250
541		423	N-biphenyl-4-yl-2-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamit	Ví dụ 250
542		437	N-(biphenyl-4-ylmetyl)-2-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamit	Ví dụ 250
543		437	N-(biphenyl-3-ylmetyl)-2-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamit	Ví dụ 250
544		372	N-(4-xyanophenyl)-2-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamit	Ví dụ 250

545		397	N-1-naphtyl-2-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamit	Ví dụ 250
546		435	5-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-phenylnicotinamit trifloaxetat	Ví dụ 431
547		430, 432	4-{1-[1-(5-bromopyridin-3-yl)-4,4-diflobut-3-e n-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	Ví dụ 717
548		378	5-{4,4-diflo-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin- 4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-en-1-yl}nicotionitril	Ví dụ 717

Ví dụ 407: 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandinitril



Bước 1: Dimetyl 3-[4-(7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandioat

4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (31,0g, 0,0983mol) được tạo huyền phù trong ACN (620ml, 12mol), và DBU (9,3ml, 0,062mol) được bổ sung trong nitơ. Phản ứng được gia nhiệt đến 65°C và dimetyl (2E)-pent-2-endioat (16ml, 0,12mol) được bổ sung vào các phần 5ml trong 2 giờ. Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được hoàn thành. Phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không để thu được dầu sẫm màu. Dầu được phân bố vào giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl 1,0N, nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, và sau đó được cô để thu được dầu sẫm màu. Dầu nhớt được nghiền 3 lần với 500ml etyl ete để thu được kết tủa sẫm màu. Dầu được hòa trong etyl axetat để tạo ra chất rắn. Chất rắn được thu gom, được rửa bằng etyl ete và được làm khô để thu được dimetyl 3-[4-(7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandioat dưới dạng bột màu trắng (29,5g, 64%), LC/MS $(M+H)^+$: 474, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) (9,1 (s,1H), 9,02 (s,1H), 8,65 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,42(d, 1H), 5,78(s, 2H), 5,27(m, 1H), 3,65(m, 8H), 3,15(m, 4H), 0,95(t, 2H), 0,1(s, 9H).

Bước 2: Axit 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandioic

Dimetyl 3-[4-(7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandioat (43,0g, 0,0908mol) được hòa tan trong metanol (271,2ml, 6,695mol) và lithi hydroxit monohydrat (15g, 0,36mol) được hòa tan trong nước (125ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Metanol được tách loại trong chân không và lớp nước thu được được làm lạnh trong bể đá. Dung dịch được tạo độ pH axit đến độ pH~4 bằng HCl 1N để thu được kết tủa màu trắng. Kết tủa rắn được thu gom, được rửa bằng nước, được làm khô để thu được axit 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandioic dưới dạng bột kết tinh màu trắng (31,8g, 80%). LC/MS $(M+H)^+$: 446, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,75(s, 1H), 8,42(s, 1H), 7,85(d, 1H), 7,17(d, 1H), 5,71(s, 2H), 5,18(m,1H), 3,65(t, 2H), 3,05(m,4H), 0,92(t, 2H), 0,1(s, 9H).

Bước 3: 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandiamit

Axit 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandioic (31,80g, 0,07137mol) được hòa tan trong DMF (636ml, 8,21mol) trong nitơ được làm lạnh trong bể đá và CDI (34,7g, 0,214mol) được bổ sung. Hỗn hợp này được để khuấy trong 30 phút và sau đó, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ, amoniac (12,2g, 0,714mol) được sục qua dung dịch trong 30 phút để thu được huyền phù đục. Hỗn hợp phản ứng được cô để tách loại một phần DMF (~200ml) và sau đó, nước được bổ sung từ từ để thu được kết tủa màu trắng. Hỗn hợp được làm lạnh trong bể đá và kết tủa rắn được thu gom, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để thu được 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandiamit dưới dạng bột màu trắng (29,0g, 91%), LC/MS $(M+H)^+$: 444, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,85(s, 1H), 8,59(s, 1H), 8,40(s, 1H), 7,87(d,1H), 7,75(s,2H), 7,15(d, 1H), 6,95(s, 2H), 5,73(s, 2H), 5,29(m,1H), 3,63(t, 2H), 2,82(m, 2H), 2,73(m, 2H), 0,90(t, 2H), 0,1(s, 9H).

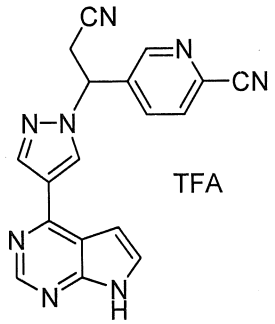
Bước 4: 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandinitril

3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandiamit (29,0g, 0,0654mol) được hòa tan một phần trong DMF (200ml, 2mol), DCM (200ml, 3mol) và TEA (36ml, 0,26mol) và làm lạnh trong bể đá trong môi trường khí nitơ. Tricloaxetyl clorua (15ml, 0,14mol) được bổ sung nhỏ giọt để hỗn hợp phản ứng chuyển thành dung dịch sẫm màu. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1/2 giờ. Sau đó, phản ứng được cô để tách loại DCM và dung dịch DMF thu được được pha loãng bằng nước để kết tủa sản phẩm. Kết tủa rắn được thu gom và được rửa bằng nước để thu được chất rắn sẫm màu. Sau đó, chất rắn được hòa tan trong DCM và được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat và được cô để tạo ra cặn dầu màu rất tối. Cặn được hòa trong DCM, và hexan được bổ sung đến khi dung dịch trở nên đục nhẹ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng đến kết tủa 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] pentandinitril dưới dạng tinh thể giống hình kim màu trắng (22,7g, 85%), LC/MS $(M+H)^+$: 408, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,07(s, 1H), 8,87(s, 1H), 8,59(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,19(d, 1H), 5,75(s, 2H), 5,30(m,1H), 3,62(t, 2H), 3,40(m, 4H), 0,91(t, 2H), 0,10(s, 9H).

Bước 5: 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandinitril

3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandinitril (10,0g, 0,0245mol) được hòa tan trong ACN (200ml, 3,83mol) và nước (20g, 1,1mol) ở nhiệt độ trong phòng. Lithi tetrafloborat (23,0g, 0,245mol) được bổ sung vào để thu được dung dịch đục. Phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu và được theo dõi bằng HPLC. Sau khi gia nhiệt trong 24 giờ, phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm lạnh trong bể đá. Amoni hydroxit (23ml, 0,59mol) được bổ sung từ từ vào. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được cô trong chân không để tách loại ACN, để thu được kết tủa. Chất rắn được thu gom, được rửa bằng nước và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (6,2g, 91%), LC/MS $(M+H)^+$: 278, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8,9(s, 1H), 8,72 (s,1H), 8,43 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,21 (m,1H), 3,25 (m, 4H).

Ví dụ 421: 5-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-pyridin-2-cacbonitril trifloaxetat



Bước 1: 3-(6-clopyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

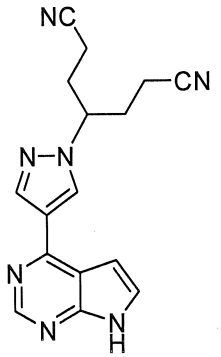
3-(6-clopyridin-3-yl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 61) (0,070g, 0,00014mol) trong TFA (3,0ml, 0,039mol) và DCM (3,0ml, 0,047mol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được tách loại trong chân không, và cặn được hòa tan trong metanol (4,0ml, 0,099mol) và etylendiamin (0,07ml, 0,001mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được tách loại trong chân

không, sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế rửa giải bằng gradien ACN; gradien nước được đệm với amoni hydroxit đến độ pH=10, để thu được 3-(6-clopyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril dưới dạng bột màu trắng (35mg, 69%), LCMS $(M+1)^+$:350, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12,21 (b,1H), 9,00 (s,1H), 8,78 (s,1H), 8,62 (s,1H), 8,58 (s,1H), 8,00 (m,1H), 7,70 (m,2H), 7,00 (s,1H), 6,22 (m,1H), 3,90 (m,1H), 3,78 (m,1H)

Bước 2: 5-2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etylpyridin-2-cacbonitril trifloaxetat

Hỗn hợp chứa 3-(6-clopyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (0,025g, 0,000071mol) và kẽm xyanua (0,08g, 0,0007mol) trong DMF (1,0ml, 0,013mol) được loại khí bằng nitơ. Tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (0,04g, 0,00004mol) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp thu được được loại khí lần nữa bằng dinitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong ống đậy kín ở 170°C trong 15 phút trong lò vi sóng (Personal Chemistry). Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, các chất rắn được lọc, được rửa bằng DMF và dung môi kết hợp được cô trong chân không. Cặn được nghiền bằng hexan (3 lần), và dịch rửa hexan được gạn bỏ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế rửa giải bằng gradien ACN:nước chứa TFA 0,2% để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (16mg, 49,27%), LCMS (M+1)+: 341, 1H NMR (DMSO-d_6) δ 12,50(b,1H), 9,05(s,1H), 8,89(s,1H), 8,80(s,1H), 8,58(s,1H), 8,18(m,2H), 7,78(s,1H), 7,05(s,1H), 6,20(m,1H), 3,90(m,1H), 3,77(m,1H).

Ví dụ 428: 4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptandinitril



Bước 1: 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1,5-diol

Dietyl 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentandioat, được điều chế chủ yếu như được mô tả trong ví dụ 407 (0,80g, 0,0016mol), được hòa tan trong THF (40ml, 0,49mol) và làm nguội trong bể đá trong môi trường khí nitơ. Lithi tetrahydroaluminat 1,0M trong THF (3,2ml) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp. Phản ứng được khuấy trong 1 giờ, được làm ngừng bằng đá và được phân bố vào giữa etyl axetat và HCl 1N. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat và được cô để tạo ra dầu màu hổ phách. Sản phẩm được tinh chế bằng FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien etyl axetat: metanol để thu được 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1,5-diol dưới dạng dầu nhớt trong suốt (0,51g, 76%), LC/MS $(M+H)^+$: 418, ^1H NMR (DMSO-d_6) δ, 8,85(s, 1H), 8,41(s, 1H), 8,37(s, 1H), 7,45(d,1H), 6,83(d, 1H), 5,73(s, 2H), 4,91(m, 1H), 3,75(m,2H), 3,59(m, 2H), 3,45(m,2H), 2,18(m, 4H), 0,95(m,2H), 0,1(s, 9H).

Bước 2: 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1,5-diyl dimetansulfonat

Hỗn hợp chứa 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1,5-diol (50mg, 0,0001mol) trong DCM (2ml, 0,03mol) được làm lạnh ở 0°C. TEA (50µl, 0,0004mol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Phản ứng được khuấy trong 15 phút. Metansulfonyl clorua (23µl, 0,00030mol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ. Nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-pentan-1,5-diyl dimetansulfonat (57mg, 80%) dưới dạng dầu. MS (ES): 574 (M+1).

Bước 3: 4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptand initril

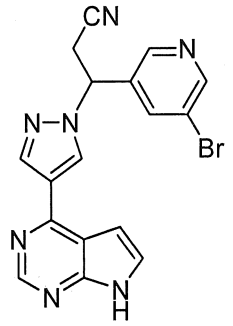
Natri xyanua (10mg, 0,0003mol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1,5-diyl dimetansulfonat (57mg, 0,000099mol) trong DMSO (1ml, 0,01mol), và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng

natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptandinitril (40mg, 90%) dưới dạng dầu. MS (ES): 436 (M+1).

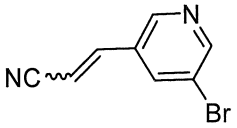
Bước 4: 4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]heptandinitril

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với Ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng, (17mg, 60%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 4,5 (m, 1H), 2,35 (m, 4 H), 2,2 (m, 4H). MS (ES): 306 (M+1).

Ví dụ 429: 3-(5-bromopyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril



Bước 1: (2Z&E)-3-(5-bromopyridin-3-yl)acrylonitril



Dietyl xyanometylphosphonat (0,48ml, 0,0030mol) trong THF (4,0ml, 0,049mol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp chứa kali tert-butoxit 1,0M trong THF (2,7ml) ở 0°C (bể nước đá, trong môi trường khí nitơ). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó được làm lạnh xuống 0°C, tiếp đó bổ sung nhỏ giọt 5-bromonicotinaldehyt (0,5g, 0,003mol) trong THF (1,0ml, 0,012mol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu sẫm màu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat-hexan 3:7 làm chất rửa giải để thu được hỗn hợp chứa chất đồng

phân cis và trans (2)-3-(5-bromopyridin-3-yl)acrylonitril dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (268mg, 47,69%). LCMS $(M+1)^{+:}$ 209,211, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,75(s,1H), 8,62(s,1H), 7,90(s,1H), 7,40(d,1H), 6,00(d, 1H).

Bước 2: 3-(5-bromopyridin-3-yl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

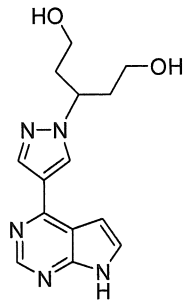
DBU (0,10ml, 0,00067mol) được bổ sung vào 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,200g, 0,000634mol) trong 1,0ml ACN khô, tiếp đó bổ sung (2Z&E)-3-(5-bromopyridin-3-yl)acrylonitril (0,234g, 0,00112mol) trong 1,0ml ACN. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 67°C trong 4 giờ. Khi làm lạnh, hỗn hợp được phân bố vào giữa axit clohydric loãng và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat:hexan (7:3) để thu được 3-(5-bromopyridin-3-yl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)-etoxy]-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (225mg, 67,66%). LCMS $(M+1)^+$: 524,526: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,70 (m,1H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 1,00 (m, 2H), 0,08 (s, 9H).

Bước 3: 3-(5-bromopyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

3-(5-bromopyridin-3-yl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (0,220g, 0,000419mol) trong DCM (9,0ml, 0,14mol) và TFA (9,0ml, 0,12mol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô để tạo ra cặn. Chất trung gian thô này được hòa tan trong metanol (12ml, 0,30mol) và etylendiamin (0,2ml, 0,003mol) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế rửa giải bằng gradien nước:ACN được đệm với amoni hydroxit (pH=10) để thu được 3-(5-bromopyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril dưới dạng bột vô định hình màu trắng (118mg, 71,36%). LCMS $(M+1)^+$:394,396, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ

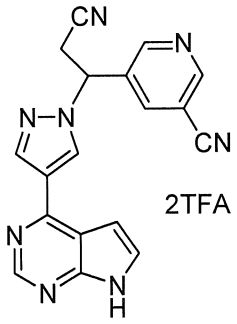
12,05(bs,1H), 8,98(s, 1H), 7,0(s, 1H), 6,50(m, 2H), 8,50(s, 1H), 8,10(s, 1H), 7,80(s, 1H), 6,98(s, 1H), 6,21(m, 1H), 3,90(m, 1H), 3,70(m, 1H).

Ví dụ 430: 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1,5-diol



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM nhưng sử dụng 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1,5-diol từ Ví dụ 428, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng, (25mg, 70%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,65 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,0 (d, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), MS (ES): 288 (M+1).

Ví dụ 431: 5-(2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl)-nicotinonitril bis(trifloaxetat)



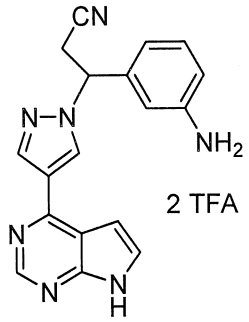
Huyền phù đặc chứa 3-(5-bromopyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (0,050g, 0,00013mol) (từ ví dụ 429), DMF (2,0ml, 0,026mol) và kẽm xyanua (0,1g, 0,001mol) được loại khí bằng cách thổi khí nitơ. Sau đó, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,07g, 0,00006mol) được bổ sung và huyền phù đặc thu được lại được loại khí bằng nitơ. Phản ứng được đậy kín và được gia nhiệt ở 170°C trong 15 phút trong lò vi sóng (Personal Chemistry). Phản ứng được để đến lạnh và chất rắn được lọc ra. Các phân đoạn DMF kết hợp được cô trong chân không. Cặn được nghiền bằng etyl axetat-hexan theo tỷ lệ 2:8, sau đó, với etyl ete để tách loại sản phẩm phụ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế rửa giải bằng gradien

nước:axetontril chứa TFA 0,2% để thu được hợp chất nêu ở đề mục raxemic (43mg, 59,65%). LCMS $(M+1)^+$:341, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,60(bs, 1H), 9,10(s, 1H), 8,90(s, 1H), 8,80(s, 1H), 8,50(s, 1H), 8,42(s, 1H), 7,78(s, 1H), 7,10(s, 1H), 6,30(m, 1H), 3,90(m, 1H), 3,70(m, 1H).

Ví dụ 431R và Ví dụ 431S

Chất đồng phân đối ảnh R-5-(2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-etyl)nicotinonitril và S-5-(2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-etyl)nicotinonitril được phân tách bằng HPLC cột không đối xứng.

Ví dụ 467: 3-(3-aminophenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril bis(trifloaxetat)



Bước 1: 3-(3-Nitrophenyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

DBU (0,24ml, 0,0016mol) được bổ sung vào 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,500g, 0,00158mol) trong 8,0ml ACN khô, tiếp đó bổ sung (2Z)-3-(3-nitrophenyl)acrylonitril (0,36g, 0,0021mol) trong 2,0ml ACN. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 67°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được phân bố vào giữa axit clohydric loãng và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat-hexan 6:4, để thu được 3-(3-nitrophenyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril dưới dạng dầu màu cam đậm, (688mg, 88,65%). LCMS $(M+1)^+$:490

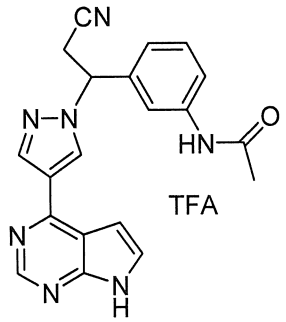
Bước 2: 3-(3-aminophenyl)-3-(4-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl)propannitril

3-(3-nitrophenyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (0,630g, 0,00129mol) được hòa tan trong etanol (65ml, 1,1mol), được loại khí bằng nitơ, và sau đó, paladi (0,55g, 0,0052mol) (10% trên cacbon) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng lại được thổi khí nitơ, và sau đó được nạp ở 50psi hydro trong bình lắc Parr trong 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô để tạo ra 3-(3-aminophenyl)-3-(4-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl)propannitril dưới dạng dầu không màu (550mg, 95,92%), LCMS $(M+1)^+$=460.

Bước 3: 3-(3-aminophenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril bis(trifloaxetat)

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình trong ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (18mg, 38%), LCMS $(M+1)^+$=329: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) (12,61 (b,1H), 9,00 (s,1H), 8,80 (s,1H), 8,50 (s,1H),7,78 (m,1H), 7,25(M,1H), 7,18(m,1H), 6,85(m,2H), 6,02 (m,1H), 3,78(m,1H), 3,60 (m,1H).

Ví dụ 468: N-(3-(2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl)phenyl)axetamit trifloaxetat



Bước 1: N-(3-2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etylphenyl)axetamit

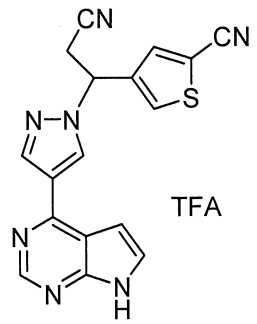
TEA (0,042ml, 0,00030mol) được bổ sung vào 3-(3-aminophenyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (0,070g, 0,00015mol) (từ ví dụ 467) trong DCM khô (1,0ml, 0,016mol). Phản ứng được làm lạnh trong bể đá và axetyl clorua (0,016ml,

0,00023mol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút và được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong chân không để thu được N-(3-2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] etylphenyl)axetamit dưới dạng dầu không màu, (65mg, 85,08%), LCMS$(M+1)^+$= 502.

Bước 2: N-(3-2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etylphenyl) axetamit trifloaxetat

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình trong ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (40mg, 68,9%), LCMS$(M+1)^+$=372, ^{1}H NMR (DMSO-d_6) (12,61 (b,1H), 9,05 (s,1H), 8,79 (s,1H), 8,44 (s,1H), 7,85 (s,1H), 7,55 (s,1H), 7,48 (d,1H), 7,24 (m,1H), 7,10 (m,2H)), 6,05 (m,1H), 3,70 (m,1H), 3,48 (m,1H), 1,98 (s,3H).

Ví dụ 470: 4-(2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl)-thiophen-2-cacbonitril trifloaxetat



Bước 1 4-bromo-2-(dietoxymetyl)thiophen

Hỗn hợp chứa 4-bromothiophen-2-carbaldehyt (1,2g, 0,0063mol) trong etanol (10ml, 0,2mol) được xử lý bằng amoni clorua (0,42g, 0,0078mol) và etyl orthoformat (1,2g, 0,0078mol). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 4-bromo-2-(dietoxymetyl)thiophen dưới dạng dầu (1,3g, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,22 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,63 (q, 4H) 1,24 (t, 6H).

Bước 2 5-(dietoxymetyl)thiophen-3-carbaldehyt

Dung dịch chứa 4-bromo-2-(dietoxymetyl)thiophen (500mg, 0,002mol) trong ete (5ml, 0,05mol) được làm lạnh ở -78°C. n-butyl lithi 2,5M trong hexan (0,83ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch này. Phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. DMF (0,4g, 0,006mol) được bổ sung ở -78°C vào phản ứng và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Phản ứng được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được 5-(dietoxymetyl)thiophen-3-carbaldehyt dưới dạng dầu (170mg, 42,0%). Bằng ^{1}H NMR hai chất đồng phân vùng khác của aldehyt được tạo ra và không được phân tách; (lưu ý: độ dịch chuyển NMR chỉ cho chất đồng phân chính) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,85 (s, 1H), 8,05, 7,7 (s, 1H), 7,45, 7,15 (s, 1H), 5,7 (s, 1H), 3,65 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

Bước 3: (2E)-3-[5-(dietoxymetyl)-3-thienyl]acrylonitril

Kali tert-butoxit 1,0M trong THF (0,8ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa dietyl xyanometylphosphonat (100mg, 0,0008mol) trong THF (2ml, 0,02mol) được làm lạnh ở 0°C. Bể được bỏ ra và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch chứa 5-(dietoxymetyl)thiophen-3-carbaldehyt (170mg, 0,00079mol) trong THF (2ml, 0,02mol) được bổ sung từng giọt. Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được phân bố vào giữa nước và etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải (etyl axetat:hexan, 1:5) để thu được (2E)-3-[5-(dietoxymetyl)-3-thienyl]acrylonitril dưới dạng dầu (160mg, 84,9%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,4-7,0 (m, 3H), 5,65 (m 1H), 4,2 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 1,25 (m, 6H).

Bước 4: 3-[5-(dietoxymetyl)-3-thienyl]-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

DBU (80µl, 0,0005mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (200mg, 0,0007mol) trong ACN (2ml, 0,04mol) và (2E)-3-[5-(dietoxymetyl)-3-thienyl]acrylonitril (160mg, 0,00067mol) (hỗn hợp chứa chất đồng phân vùng). Phản ứng được khuấy qua đêm,

nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel, rửa giải (50% EtOAc/hexan) để thu được 3-[5-(dietoxymetyl)-3-thienyl]-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (160mg, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,92 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (b, 1H), 7,45(d, 1H), 7,41(d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,74 (d, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,71 (m, 8H), 3,59 (m, 1H), 1,32 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), -0,08 (s, 9H); MS (ES):553 (M+1).

Bước 5: 3-(5-formyl-3-thienyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

Dung dịch chứa 3-[5-(dietoxymetyl)-3-thienyl]-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (70mg, 0,0001mol) trong THF (1ml, 0,01mol) được xử lý bằng HCl 1M trong nước (400µl). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 3-(5-formyl-3-thienyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril dưới dạng cặn bán rắn (60mg, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,96 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 7,46 (1H), 5,73 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,73-3,43 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,03 (s, 9H); MS (ES): 479 (M+1).

Bước 6: 5-[(E)-(hydroxyimino)metyl]-3-thienyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

Dung dịch chứa 3-(5-formyl-3-thienyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (65mg, 0,00014mol) trong metanol (2ml, 0,05mol) được xử lý bằng hydroxylamin hydroclorua (11mg, 0,00016mol) và kali bicacbonat (23mg, 0,00023mol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 3-5-[(E)-(hydroxyimino)metyl]-3-thienyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-

yl]propannitril dưới dạng dầu bán rắn (60mg, 89,5%). (Sản phẩm thô chứa cả chất đồng phân oxim và còn cả hai chất đồng phân vùng của thiophen). MS (ES): 494 (M+1).

Bước 7: 4-(2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl)thiophen-2-cacbonitril

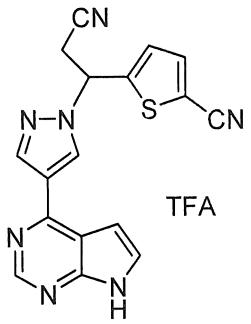
Metansulfonyl clorua (100µl, 0,001mol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 3-5-[(E)-(hydroxyimino)metyl]-3-thienyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (70mg, 0,0001mol) trong pyridin (1ml, 0,01mol). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng HCl 0,1N, nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 4-(2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl) thiophen-2-cacbonitril dưới dạng sản phẩm thô (30mg, 44%). MS (ES): 476 (M+1).

Bước 8: 4-(2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl) thiophen-2-cacbonitril trifloaxetat

Hỗn hợp chứa 4-(2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl)thiophen-2-cacbonitril (50mg, 0,0001mol) trong DCM (2ml, 0,03mol) và TFA (1ml, 0,01mol) được khuấy trong 1 giờ. Nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ và hợp chất metyl hydroxy mong muốn được tạo ra. Hỗn hợp được cô trong chân không để tách loại TFA. Chất trung gian thô được hòa tan trong metanol (3ml, 0,07mol) và được xử lý bằng etylendiamin (1ml, 0,01mol). Hỗn hợp được khuấy qua đêm và được cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế rửa giải bằng ACN: nước với TFA 0,2% để thu được hai chất đồng phân vùng, hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (30mg, 60%).

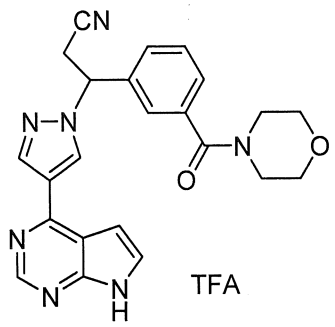
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO): δ 8,95 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,25 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 2H); MS (ES): 346 (M+1).

Ví dụ 471: 5-(2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl)-thiophen-2-cacbonitril trifloaxetat



Được phân tách dưới dạng chất đồng phân vùng thứ hai thu được từ ví dụ 470, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (4mg, 8%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9,0 (s, 1H0, 8,75 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,8 (dd, 2 H); MS (ES): 346 (M+1).

Ví dụ 472: 3-[3-(morpholin-4-ylcacbonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat



Bước 1: Axit 3-(2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl)benzoic

Lithi hydroxit (1mg, 0,0001mol) trong nước (1ml, 0,06mol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa metyl 3-2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etylbenzoat (50mg, 0,0001mol) (được điều chế như trong ví dụ 61) trong metanol (2ml, 0,05mol). Nước được bổ sung và một phần HCl 1N cũng được bổ sung đến khi dung dịch trở nên có tính axit nhẹ. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra axit 3-(2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl)benzoic dưới dạng cặn thô (35mg, 72,0%). MS (ES): 489 (M+1).

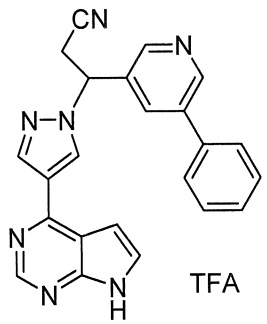
Bước 2: 3-[3-(morpholin-1-ylcacbonyl)phenyl]-3-[4-(7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (36mg, 0,000095mol) và DIPEA (30µl, 0,0002mol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-(2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl)benzoic (40mg, 0,00008mol) trong DMF (1ml, 0,01mol). Phản ứng được khuấy trong 10 phút và sau đó, morpholin (10mg, 0,00012mol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy trong 3 giờ. Nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng HCl 1N, nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 3-[3-(morpholin-1-ylcacbonyl)phenyl]-3-[4-(7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril dưới dạng sản phẩm thô (40mg, 88%). MS (ES): 558 (M+1).

Bước 3: 3-[3-(morpholin-4-ylcacbonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình trong ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (18mg, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,05 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,85 (b, 1H), 7,665 (s, 1H), 7,55- 7,35 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,65-3,4 (m, 6H), 3,25 (m, 2H), 3,05 (m, 1H); MS (ES): 428 (M+1).

Ví dụ 482: 3-(5-phenylpyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat



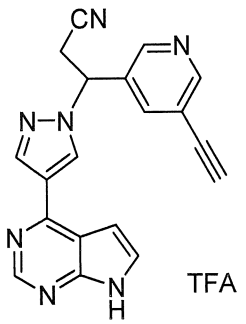
Bước 1: 3-(5-phenylpyridin-3-yl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

Axit phenylboronic (15mg, 0,00012mol) và natri bicacbonat (30mg, 0,0003mol) trong nước (0,5ml, 0,03mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(5-bromopyridin-3-yl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] propannitril (từ ví dụ 429) (60mg, 0,0001mol) trong 1,4-dioxan (2ml, 0,02mol). Hỗn hợp thu được được loại khí bằng cách sử dụng nitơ. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (10mg, 0,00001mol) được bổ sung và nitơ được sục qua phản ứng một lần nữa. Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong bể dầu trong 1 giờ. Nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 3-(5-phenylpyridin-3-yl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (50mg, 80%) dưới dạng sản phẩm thô. MS (ES): 522 (M+1).

Bước 2: 3-(5-phenylpyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình trong ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (20mg, 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,15 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (s,1H), 7,85 (b, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,45(m 2 H), 7,43 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,25 (m 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,0 (m, 1H); MS (ES): 392,1 (M+1)

Ví dụ 486: 3-(5-etynylpyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat



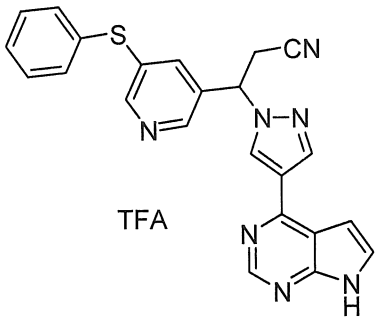
Bước 1: 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-5-[(trimetylsilyl)etynyl]pyridin-3-ylpropannitril

Dung dịch chứa 3-(5-bromopyridin-3-yl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (từ ví dụ 429) (0,080g, 0,00015mol) trong TEA (0,300ml, 0,00215mol) được loại khí bằng nitơ, và sau đó, đồng(I) iodua (0,005g, 0,00003mol), (trimetylsilyl)axetylen, và bis(triphenylphosphin) paladi(II)clorua được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được đậy kín trong ống và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch màu đen thu được được phân bố vào giữa nước (10ml) và etyl ete. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat và được cô trong chân không để thu được 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-5-[(trimetylsilyl)etynyl]pyridin-3-ylpropannitril dưới dạng dầu màu vàng (60mg,72,6), LCMS $(M+1)^+$:542).

Bước 2: 3-(5-etynylpyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat

3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-5-[(trimetylsilyl)etynyl]pyridin-3-ylpropannitril (0,050g, 0,000092mol) được hòa tan trong DCM (5,0ml, 0,078mol) và TFA (2,0ml, 0,026mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, trong 90 phút và được cô trong chân không. Cặn khô được hòa tan trong metanol, được làm lạnh trong bể đá và dung dịch chứa kali hydroxit (0,482g, 0,00859mol) trong metanol (10ml, 0,2mol) được bổ sung. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng gradien nước:ACN với TFA 0,2%, để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (15mg, 35,85%). LCMS $(M+1)^+$:340, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,1(bs, 1H), 9,02(s, 1H), 8,80(s, 1H), 8,70(m, 2H), 8,48(s, 1H), 8,00(s, 1H), 7,80(d, 1H), 7,15(d, 1H), 6,20(m, 1H), 4,82(s, 1H), 3,90(m, 1H), 3,70(m, 1H).

Ví dụ 488: 3-[5-(Phenylthio)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat



Bước 1: 3-[5-(Phenylthio)pyridin-3-yl]-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

DIPEA (0,085ml, 0,00049mol) được bổ sung vào 3-(5-bromopyridin-3-yl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (0,130g, 0,000248mol) từ ví dụ 429 bước 2, trong 1,4-dioxan khô (1,60ml, 0,0205mol). Dung dịch được loại khí bằng nitơ, tiếp đó bổ sung (9,9-dimetyl-9H-xanthen-4,5-diyl)bis(diphenylphosphin) (0,007g, 0,00001mol), bis(dibenzyliden-axeton)paladi(0) (0,0036g, 0,0000062mol), và benzenthiol (0,025ml, 0,00025mol). Dung dịch lại được thổi khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng trong ống đậy kín được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước (2 lần), nước muối (1 lần), được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được nghiền bằng hexan-etyl axetat 9:1 để thu được 3-[5-(phenylthio)pyridin-3-yl]-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]-metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (110mg, 80%). LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 554,2.

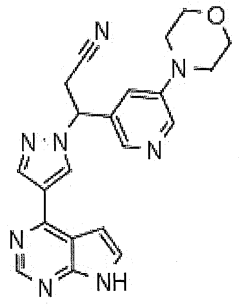
Bước 2: 3-[5-(Phenylthio)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat

3-[5-(phenylthio)pyridin-3-yl]-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (0,110g, 0,000199mol) được hòa tan trong DCM (5,0ml, 0,078mol) và TFA (2,0ml, 0,026mol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được tách loại trong chân không, và cặn thu được được hòa tan trong metanol (5,0ml, 0,12mol), và etylendiamin (0,1ml, 0,002mol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế

bằng LCMS (pH=2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn vô định hình (62mg, 58,07%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,80 (s), 9,10 (s) 8,87(d), 8,60 (s), 8,50 (s), 8,43 (s), 7,82 (s), 7,78 (m), 7,39 (m), 7,25 (m), 7,18 (d), 6,20 (m), 3,84 (m), 3,70 (m). LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 424,15

Ví dụ 491: 3-(5-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril



Bước 1: 4-(5-bromopyridin-3-yl)morpholin

Morpholin (400mg, 0,004mol) và natri *tert*-butoxit (400mg, 0,004mol) được bổ sung vào dung dịch chứa [3,5-dibromopyridin (1000mg, 0,004mol) trong 1,4-dioxan (8ml, 0,1mol). Phản ứng được sục với nitơ. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (200mg, 0,0002mol) được bổ sung và nitơ được sục qua vài phút. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được phân bố vào giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra cặn thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng FCC trên silicagel rửa giải bằng 1:1, EtOAC:Hexan để thu được 4-(5-bromopyridin-3-yl)morpholin dưới dạng dầu nhớt (400mg, 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 3,8 (m, 4H), 3,2 (m, 4H).

Bước 2: 5-morpholin-4-ylnicotinaldehyt

Dung dịch chứa 4-(5-bromopyridin-3-yl)morpholin (100mg, 0,0004mol) trong ete (2ml, 0,02mol) được làm lạnh ở -78°C được xử lý bằng n-butyl lithi 2,5M trong hexan (0,2ml) và được khuấy trong 1 giờ. DMF (0,5ml, 0,006mol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp này. Phản ứng được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng etyl

axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 5-morpholin-4-ylnicotinaldehyt (70mg, 90%) dưới dạng sản phẩm thô. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,1 (s, 1H), 8,0 (s, 2H), 7,6 (s, 1H), 3,8 (m, 4H), 3,2 (m, 4H).

Bước 3: (2E)-3-(5-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)acrylonitril

Kali tert-butoxit 1,0M trong THF (0,50ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa dietyl xyanometylphosphonat (70mg, 0,0004mol) trong THF (2ml, 0,02mol) được làm lạnh ở 0°C. Bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch chứa 5-morpholin-4-ylnicotinaldehyt (70mg, 0,0004mol) trong THF (2ml, 0,02mol) được bổ sung nhỏ giọt. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra (2E)-3-(5-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)acrylonitril (75mg, 100%) dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân; LC/MS: 216 (M+1).

Bước 4: 3-(5-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

DBU (50µl, 0,0003mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (120mg, 0,00038mol) trong ACN (10ml, 0,2mol) và (2E)-3-(5-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)acrylonitril (70mg, 0,0003mol) (hỗn hợp chứa chất đồng phân), và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được phân bố vào giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 3-(5-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (200mg, 100%) dưới dạng sản phẩm thô; L/MS = 531 (M+1).

Bước 5: 3-(5-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

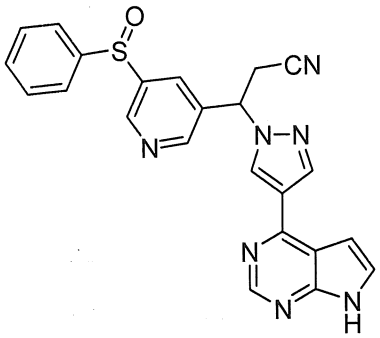
Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (18mg, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,8 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,4 (s,

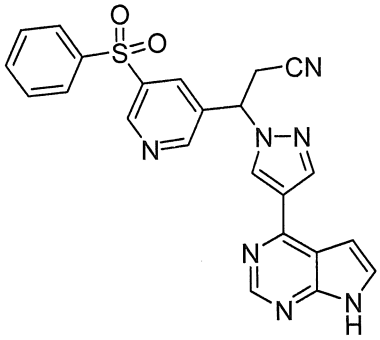
1H), 8,2 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 6 (m, 1H), 3,8 (dd, 1H), 3,7 (m, 4H), 3,6 (dd, 1H), 3,1 (m, 4 H); LC/MS: 401(M+1).

Ví dụ 496: 3-[5-(phenylsulfinyl)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril,

và

Ví dụ 497: 3-[5-(phenylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril



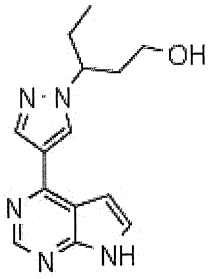


MCPBA (0,022g, 0,00013mol) (0,031g dung dịch 77% trong nước) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-[5-(phenylthio)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat (0,050g, 0,000093mol) từ ví dụ 488, bước 2, trong THF (1,0ml, 0,012mol), trong bể nước đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LCMS (pH=10). Hai đỉnh thu được:

số 1 – thu được 3-[5-(phenylsulfinyl)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (8mg, 19,57%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,1 (s), 8,89 (d), 8,80 (d), 8,70 (s), 8,62 (s), 8,40 (s), 8,19 (s), 7,70 (m), 7,58 (s), 7,42 (m), 6,90 (s), 6,20 (m), 3,82 (m), 3,65 (m). LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 440,0

số 2 – thu được 3-[5-(phenylsulfonyl)pyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (21mg, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,1 (s), 9,10 (s), 8,86 (m), 8,61(s), 8,40 (m), 7,98 (m), 7,62 (m), 7,58 (m), 6,90 (s), 6,20 (m), 3,82 (m), 3,65 (m). LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 456,0

Ví dụ 498: 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1-ol



Bước 1: 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal

(2E)-pent-2-enal (4,0E1mg, 0,00048mol) trong 1ml ACN được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (100mg, 0,0003mol) trong ACN (2ml, 0,04mol) và DBU (50µl, 0,0003mol). Phản ứng được khuấy trong 1 giờ, và sau đó, nước được bổ sung và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng sản phẩm được hydrat hóa. LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 400.

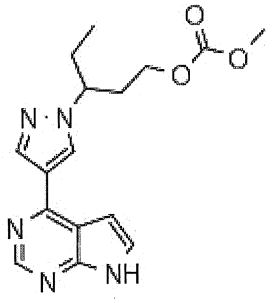
Bước 2: 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1-ol

Hỗn hợp chứa [3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal (50mg, 0,0001mol) trong metanol (2ml, 0,05mol) được xử lý bằng natri tetrahydroborat (8mg, 0,0002mol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó, nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu. LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 402.

Bước 3:

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (6mg, 20%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,65 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,50 (b, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 3H), 0,7 (t, 3H); LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 272.

Ví dụ 499: Metyl 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentyl cacbonat



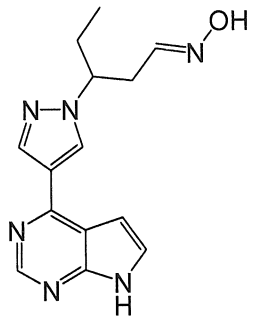
Bước 1: Metyl 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentyl cacbonat

Metyl clorofomat (30µl, 0,0003mol) được bổ sung vào dung dịch chứa [3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentan-1-ol (50mg, 0,0001mol) từ ví dụ 498 bước 2 trong pyridin (1ml, 0,01mol). Phản ứng được khuấy trong 3 giờ, nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng HCl 1N, nước muối, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra metyl 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentyl cacbonat dưới dạng cặn bán rắn (30mg, 50%). LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 460.

Bước 2:

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (8mg, 20%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,0 (b, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,65 (b, 1H), 7,600 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 0,75 (t, 3H); LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 330.

Ví dụ 500(a): (1E)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal oxim



Bước 1: (1E)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal oxim

Hydroxylamin hydroclorua (16mg, 0,00022mol) và kali bicacbonat (22mg, 0,00022mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal (60mg, 0,0002mol) từ ví dụ 498, bước 2 trong metanol (2ml, 0,05mol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra (1E)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal oxim dưới dạng cặn bán rắn (50mg, 80%). LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 415.

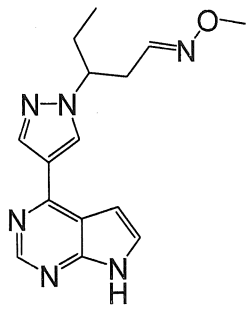
Bước 2:

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,0 (b, 1H), 8,6 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,1 và 6,5 (t, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 0,65 (t, 3H); LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 285.

Ví dụ 501(a): (1E)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal O-metyloxim,

và

Ví dụ 502(a): (1Z)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal O-metyloxim



Bước 1: (1E)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal O-metyloxim

và

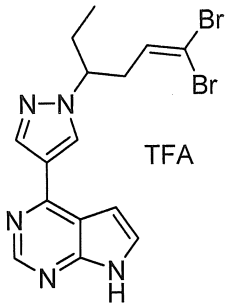
(1Z)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal O-metyloxim

Metoxylamin hydroclorua (19mg, 0,00022mol) và kali bicacbonat (22mg, 0,00022mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal (70mg, 0,0002mol) trong metanol (2ml, 0,05mol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] pentanal O-metyloxim dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân (70mg, 90%) sản phẩm thô. LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 429.

Bước 2:

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (4mg, 25%). Chất đồng phân 1, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,7 (s, 2H), 8,3 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 0,8 (t, 3H); LC/S $(M+H)^+$: m/z = 299. Chất đồng phân 2 (3mg, 22%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,7 (s, 2H), 8,3 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,7 (t, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 2,8-3,0 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 0,8 (t, 3H); LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 299.

Ví dụ 503: 4-[1-(4,4-dibromo-1-etylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat



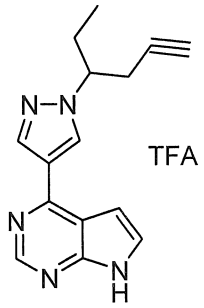
Bước 1: 4-[1-(4,4-dibromo-1-etylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Triphenylphosphin (800mg, 0,003mol) và cacbon tetrabromua (500mg, 0,002mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pentanal (300mg, 0,0008mol) trong DCM (4ml, 0,06mol) được làm lạnh ở 0°C,. Phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút, nước được bổ sung và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC-MS điều chế (ACN, nước, NH_4OH) để thu được 4-[1-(4,4-dibromo-1-etylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)-etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin dưới dạng chất rắn vô định hình (50mg, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,9 (s, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 5,7 (s, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,0 (m, 5H). LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 556

Bước 2:

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (8mg, 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,8 (s, 2H), 8,4 (s, 1H), 7,7 (b, 1H), 7,2 (b, 1H), 6,5 (t, 1H), 4,4 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 0,8 (t, 3H); LC/MS $(M+H)^+$: m/z =: 426.

Ví dụ 506: 4-[1-(1-etylbut-3-yn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat



Bước 1: 4-[1-(1-etylbut-3-yn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Dung dịch chứa 4-[1-(4,4-dibromo-1-etylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (20mg, 0,00004mol) (từ ví dụ 503 bước 1) trong THF (1ml, 0,01mol) ở -78°C được xử lý bằng n-butyl lithi 2,5M trong hexan (0,032ml). Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ và sau đó, ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được làm ngừng bằng nước (1ml, 0,06mol) và HCl 1N. Phản ứng được phân bố vào giữa nước và etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 4-[1-(1-etylbut-3-yn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin dưới dạng bán rắn (12mg, 80%). LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 396.

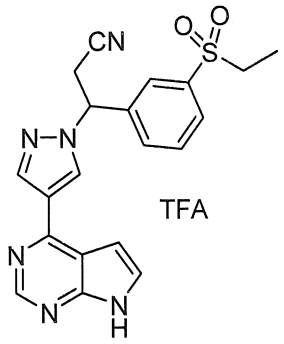
Bước 2:

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (4mg, 30%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,2 (b, 1H), 8,8 (s, 2H), 8,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 2,8 (m, 3H), 1,9 (m, 2H), 0,8 (t, 3H); LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 266.

Ví dụ 516: (R)-3-[3-(etylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril,

và

(S)-3-[3-(etylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril



Bước 1: 1-bromo-3-(etylthio)benzen

Iodoetan (0,46ml, 0,0058mol) được bổ sung vào huyền phù chứa 3-bromothiophenol (0,50ml, 0,0048mol), ACN (7,11ml, 0,136mol) và kali cacbonat (2,0g, 0,014mol). Phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat và được lọc để tách loại chất rắn. Phản ứng được cô trong chân không để thu được 1-bromo-3-(etylthio)benzen dưới dạng dầu không màu 1,0g, 100%

Bước 2: 1-bromo-3-(etylsulfonyl)benzen

MCPBA (2,37g, 10,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-bromo-3-(etylthio)benzen (1,00g, 4,80mmol) trong DCM (10ml, 156mmol) được làm lạnh xuống 0°C. Phản ứng được khuấy trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat ba lần. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, được lọc, và được cô trong chân không. Cặn thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh với gradien hexan:etyl axetat để thu được 1-bromo-3-(etylsulfonyl)benzen dưới dạng dầu không màu 1,1g 92%, ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,09 (m, 1H), 7,85 (d,1H), 7,78 (d, 1H) 7,45 (t,1H), 3,14 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

Bước 3: (2E & Z)-3-[3-(etylsulfonyl)phenyl]acrylonitril

1-bromo-3-(etylsulfonyl)benzen (1,3g, 0,0052mol) được hòa tan trong DMF (15,0ml, 0,194mol) và 2-propennitril (0,68ml, 0,010mol), TEA (1,4ml, 0,010mol) và triphenylphosphin (0,23g, 0,00089mol) được bổ sung. Dung dịch thu được được loại khí bằng nitơ, và paladi axetat (0,07g, 0,0003mol) được bổ sung. Phản ứng lại được loại khí bằng nitơ và sau đó được gia nhiệt đến 110°C trong ống đậy kín trong 8 giờ. Phản ứng được hoàn thành bằng HPLC, và sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó được phân bố vào giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat và cô. Sản phẩm được tinh chế bằng

FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan:etyl axetat để thu được (2E&Z)-3-[3-(etylsulfonyl)phenyl] acrylonitril dưới dạng dầu màu hổ phách (1,1g, 92%) LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 222.

Bước 4: 3-[3-(etylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

(2E&Z)-3-[3-(etylsulfonyl)phenyl]acrylonitril (1,0g, 0,0045mol) được kết hợp với 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,3g, 0,0041mol) và DBU (0,61ml, 0,0041mol) trong ACN (10,0ml, 0,191mol) trong nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp được phân bố vào giữa etyl axetat và nước, và HCl 0,1N được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 7. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat và được cô để tạo ra dầu thô. Sản phẩm được tinh chế bằng FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan:etyl axetat để thu được 3-[3-(etylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril dưới dạng dầu (1,5g, 68%). LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 537. Dầu này dạng raximat, được phân tách bằng sắc ký cột không đối xứng (Chiraxel OD-H, rửa giải bằng etanol:metanol:hexan 30:30:40, nhiệt độ trong phòng trong 13,2 và 17,1 phút) để thu được hai chất đồng phân đối ảnh, mỗi chất đồng phân dưới dạng thủy tinh (0,51g) LC/MS $(M+H)^+$: m/z = 537, ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,89 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (s,1H), 8,09 (s, 1h), 8,05 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,85 (t, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,78-3,42 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 1,35 (t, 3H), 0,97 (t, 2H), 0,05 (s, 9H).

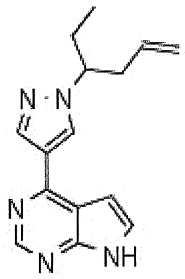
Bước 5:

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế để thu được chất đồng phân số 1 dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (300mg, 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9,1 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6-7,9 (m, 4H), 7,1 (s, 1H), 6,3 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,7 (m, 1H) 3,2 (q, 2H), 1,0 (t, 3H); MS (ES) $(M+H)^+$: m/z = 407.

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế để thu được chất đồng phân số 2 dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (300mg, 80%). ^{1}H NMP (400MHz, DMSO): δ

9,1 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6-7,9 (m, 4H), 7,1 (s, 1H), 6,3 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,7 (m, 1H) 3,2 (q, 2H), 1,0 (t, 3H); MS (ES) $(M+H)^+$: m/z = 407.

Ví dụ 526: 4-[1-(1-etylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



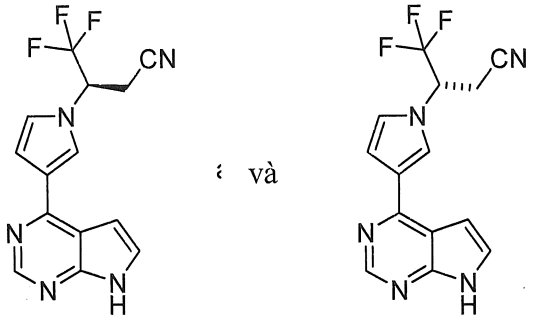
Bước 1: 4-[1-(1-etylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Kali bis(trimetylsilyl)amit 0,5M trong toluen (0,8ml) được bổ sung vào dung dịch làm lạnh trên đá chứa metyl triphenylphosphoni bromua (100mg, 0,0004mol) trong THF (2ml, 0,02mol). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở bể đá 0°C, và sau đó được làm lạnh xuống -78°C và được xử lý bằng 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] pentanal (80mg, 0,0002mol) (từ Ví dụ 498). Phản ứng được khuấy ở -78°C và được làm ấm dần dần đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được phân bố vào giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô để tạo ra 4-[1-(1-etylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin 150mg dưới dạng sản phẩm thô. LC/MS = 398 (M+1).

Bước 2: 4-[1-(1-etylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (25mg, 1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,6 (s, 2H), 8,2 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 5,8 (m, 1H), 5,0 (dd, 2H), 4,2 (m, 1H), 2,4-2,6 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H), 0.6 (t, 3H); LC/MS: 268 (M+1).

Ví dụ 500: (3R)- và (3S)-4,4,4-triflo-3-[3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrol-1-yl]butannitril



và

Bước 1. 4-clo-7-(dietoxymetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Hỗn hợp chứa 4-clopyrolo[2,3-d]pyrimidin (2,00g, 0,0130mol) và etyl orthoformat (25ml, 0,15mol) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat/hexan) để thu được sản phẩm mong muốn (1,13g, 34%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,63 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,77-3,67 (m, 2H), 3,58-3,49 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 1,23 (t, 3H).

Bước 2: 7-(dietoxymetyl)-4-(1H-pyrol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,22g, 0,00019mol) được bổ sung vào dung dịch đã loại khí chứa 4-clo-7-(dietoxymetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,13g, 0,00442mol) và axit 1-(triisopropylsilyl)-3-boronic (1,00g, 0,00374mol) và natri cacbonat (0,396g, 0,00374mol) trong 1,2-dimetoxyetan (15ml) và nước (3ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ, và sau đó được gia nhiệt đến hồi lưu trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm nguội, cô, và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat/hexan) để thu được cặn dưới dạng dầu. ACN được bổ sung vào cặn, và sản phẩm kết tủa được lọc và được rửa bằng lượng nhỏ ACN (165mg, 13%).

^{1}H NMR (400 MHz, D_6–DMSO): δ 11,44 (br s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,59-3,50 (m, 2H), 1,15 (t, 6H); MS (ES): M+H = 287.

Bước 3:

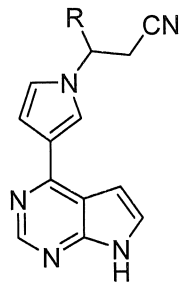
DBU (0,0653ml, 0,436mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-(dietoxymetyl)-4-(1H-pyrol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,125g, 0,436mmol) và 4,4,4-triflobut-2-ennitril (0,0476ml, 0,480mmol) trong ACN (1ml). TFA (0,5ml) được

bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. TFA và dung môi được tách loại trong chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế/MS (C-18 rửa giải bằng gradien H_2O/ACN chứa NH_4OH 0,15%) để thu được sản phẩm (102mg, 76%). Nếu cần, các chất đồng phân đối ảnh được phân tách ở dạng gần như tinh khiết bằng HPLC không đối xứng (AD-H, 20% EtOH/hexan).

^1H NMR (300 MHz, D_6–DMSO): δ 12,05 (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 5,89-5,74 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H); MS (ES): M+H = 306.

Chất tương tự trong bảng 12 được điều chế ở dạng raxemic theo cùng quy trình, bằng cách sử dụng chất nhận liên hợp khác nhau và ngoại trừ việc cộng hợp trong Bước 3, phản ứng được thực hiện ở 40°C trong 3 ngày.

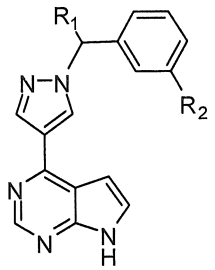
Bảng 12

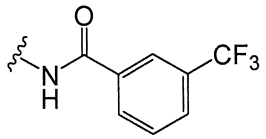
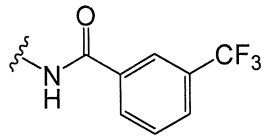


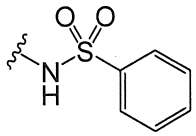
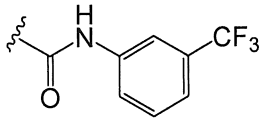
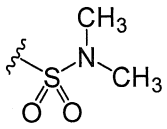
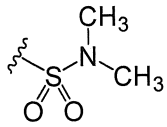
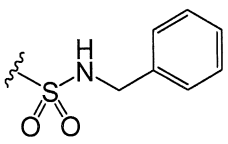
Ví dụ số	Tên	R	MS (ES) (M+1)	Phương pháp điều chế và phân tách không đối xứng
501	3-[3-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrol-1-yl]butannitril	CH_3	252	Ví dụ 500, chất đồng phân đối ảnh không được phân tách

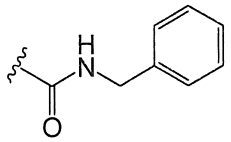
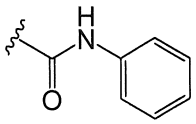
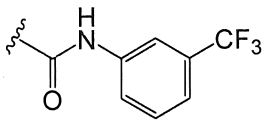
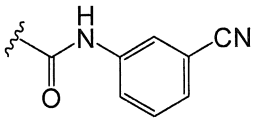
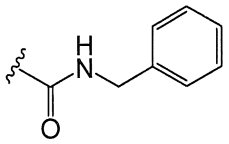
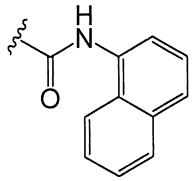
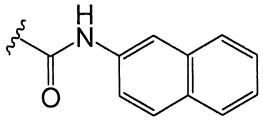
Các hợp chất dưới đây trong bảng 13 được điều chế như được nêu trong cột có tên là "Phương pháp điều chế" và chi tiết về quy trình tổng hợp tiêu biểu được nêu trong bảng 13 dưới đây.

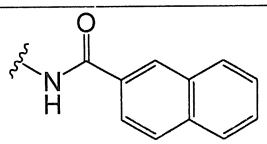
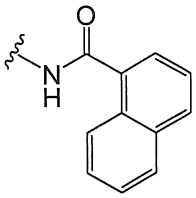
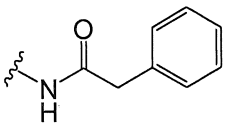
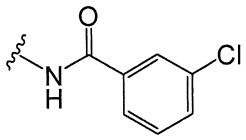
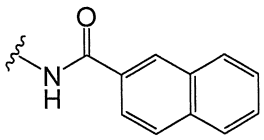
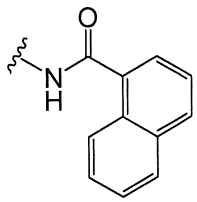
Bảng 13

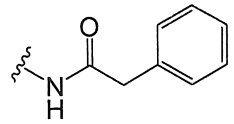
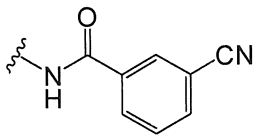
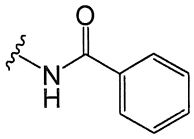
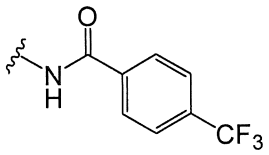
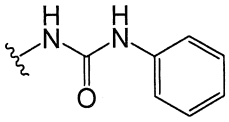
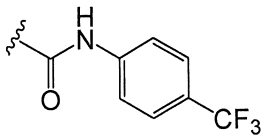


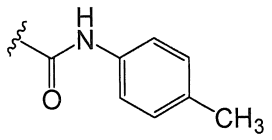
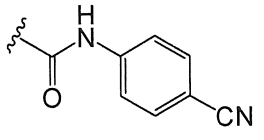
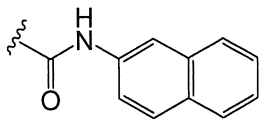
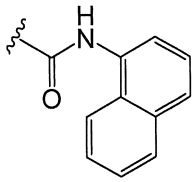
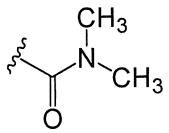
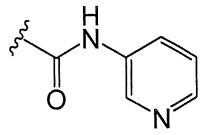
Ví dụ số	R^1	R^2	M+1	Tên	Phương pháp điều chế
601	CH_2CN		502	N-(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-etyl}phenyl)-3-(triflometyl)-benzamit	Ví dụ 468
602	H		463	N-(3-{[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}phenyl)-3-(triflometyl)benzamit	Ví dụ 468
603 ee#1	CH_2CN	SO_2CH_3	393	3-[3-(metylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 516

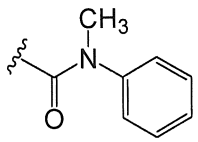
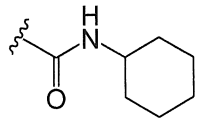
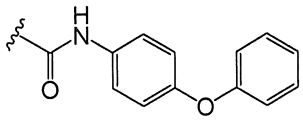
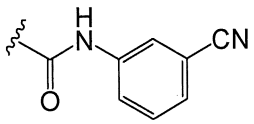
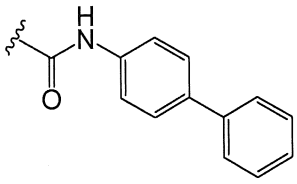
603 ee#2	CH_2CN	SO_2CH_3	393	3-[3-(metylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 516
604	H		431	N-(3-{[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}phenyl)benzen-sulfonamit	Ví dụ 469
605	H		463	3-{[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}-N-[3-(triflometyl)phenyl]benzamit	Ví dụ 472
606 ee#1	CH_2CN		422	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N,N-dimetylbenzensulfonamit	Ví dụ 649
606 ee#2	CH_2CN		422	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N,N-dimetylbenzensulfonamit	Ví dụ 649
607	CH_2CN		484	N-benzyl-3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzensulfonamit trifloaxetat	Ví dụ 649

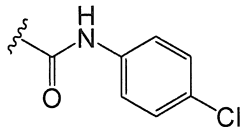
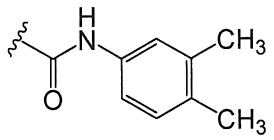
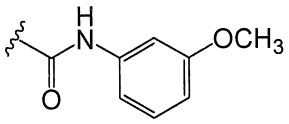
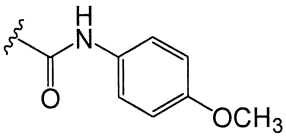
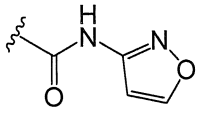
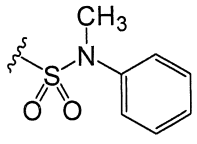
608	CH_2CN		448	N-benzyl-3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-benzamit	Ví dụ 472
609	CH_2CN		434	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-phenylbenzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
610	CH_2CN		502	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-[3-(triflometyl)phenyl]benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
611	H		420	N-(3-xyanophenyl)-3-{[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-metyl}benzamit	Ví dụ 472
612	H		409	N-benzyl-3-{[4-(7H-pyrolo--[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}benzamit	Ví dụ 472
613	H		445	N-1-naphtyl-3-{[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}-benzamit	Ví dụ 472
614	H		445	N-2-naphtyl-3-{[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}-benzamit	Ví dụ 472

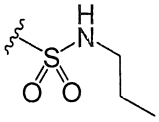
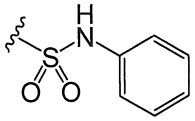
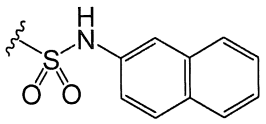
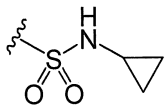
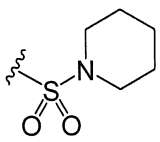
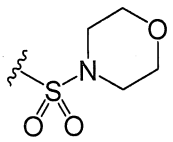
615	H		445	N-(3-{[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}phenyl)-2-naphtamit trifloaxetat	Ví dụ 468
616	H		445	N-(3-{[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}phenyl)-1-naphtamit trifloaxetat	Ví dụ 468
617	H		409	2-phenyl-N-(3-{[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}-phenyl)axetamit trifloaxetat	Ví dụ 468
618	H		429	3-clo-N-(3-{[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}phenyl)-benzamit trifloaxetat	Ví dụ 468
619	CH_2CN		484	N-(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-etyl}phenyl)-2-naphtamit trifloaxetat	Ví dụ 468
620	CH_2CN		484	N-(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-etyl}phenyl)-1-naphtamit trifloaxetat	Ví dụ 468

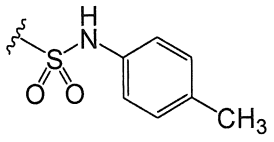
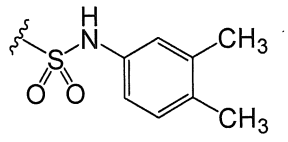
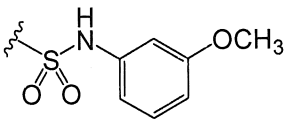
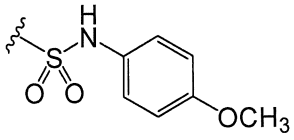
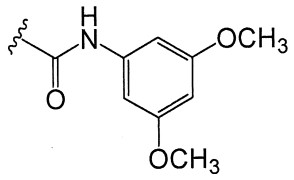
621	CH_2CN		448	N-(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-etyl}phenyl)-2-phenylaxetamit trifloaxetat	Ví dụ 468
622	CH_2CN		459	3-xyano-N-(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-etyl}phenyl)benzamit trifloaxetat	Ví dụ 468
623	CH_2CN		434	N-(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-phenyl)benzamit trifloaxetat	Ví dụ 468
624	CH_2CN		502	N-(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-etyl}phenyl)-4-(triflometyl)-benzamit trifloaxetat	Ví dụ 468
625	CH_2CN		449	N-(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-phenyl)-N'-phenylure trifloaxetat	Ví dụ 480
626	CH_2CN		502	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-[4-(triflometyl)phenyl]benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472

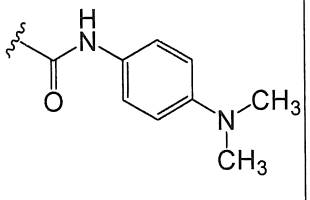
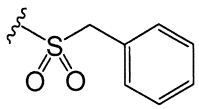
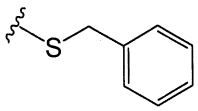
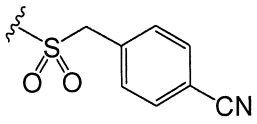
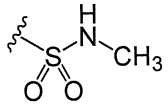
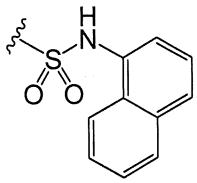
627	CH_2CN		448	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-(4-metylphenyl)benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
628	CH_2CN		459	N-(4-xyanophenyl)-3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
629	CH_2CN		484	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-2-naphtylbenzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
630	CH_2CN		484	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-1-naphtylbenzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
631	CH_2CN		386	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N,N-dimetylbenzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
632	CH_2CN		435	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-pyridin-3-ylbenzamit trifloaxetat	Ví dụ 472

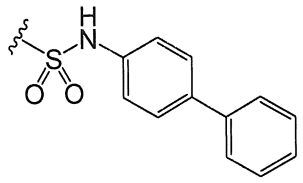
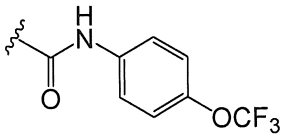
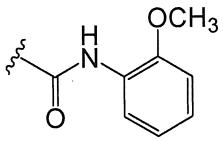
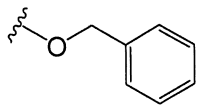
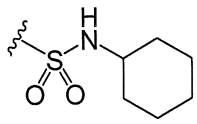
633	CH_2CN		448	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-metyl-N-phenylbenzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
634	CH_2CN		440	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-xyclohexylbenzamit tri-floaxetat	Ví dụ 472
635	CH_2CN		526	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-(4-phenoxyphenyl)benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
636	CH_2CN		459	N-(3-xyanophenyl)-3-{2-xy ano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
637	CH_2CN		510	N-biphenyl-4-yl-3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472

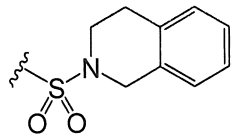
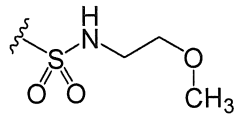
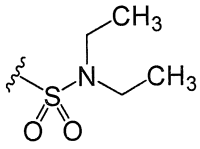
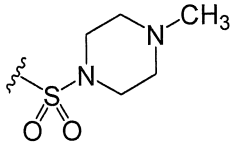
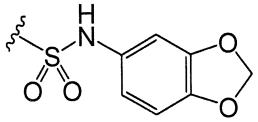
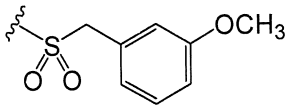
638	CH_2CN		468	N-(4-clophenyl)-3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2, 3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
639	CH_2CN		462	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-(3,4-dimetylphenyl)benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
640	CH_2CN		464	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-(3-metoxyphenyl)benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
641	CH_2CN		464	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-(4-metoxyphenyl)benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
642	CH_2CN		425	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-isoxazol-3-ylbenzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
643	CH_2CN		484	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-metyl-N-phenylbenzensulfonamit	Ví dụ 649

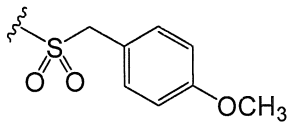
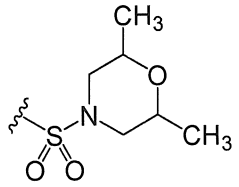
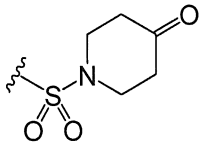
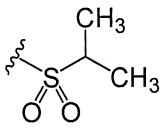
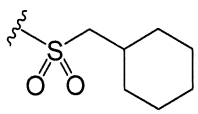
644	CH_2CN		436	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-propylbenzensulfonamit	Ví dụ 649
645	CH_2CN		470	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-phenylbenzensulfonamit	Ví dụ 649
646	CH_2CN		520	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-2-naphtylbenzen-sulfonamit	Ví dụ 649
647	CH_2CN		434	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-xyclopropylbenzen-sulf onamit	Ví dụ 649
648	CH_2CN		462	3-[3-(piperidin-1-ylsulfonyl)-phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 649
649	CH_2CN		464	3-[3-(morpholin-4-ylsulfo nyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 649

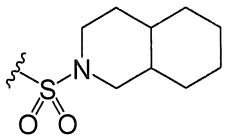
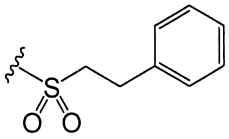
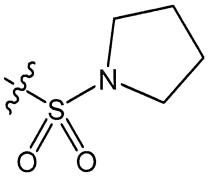
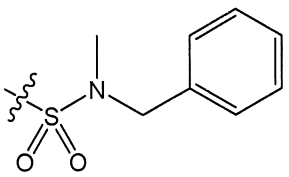
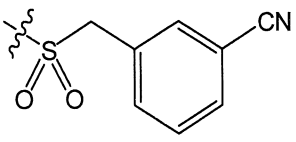
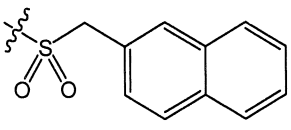
650	CH_2CN		484	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-(4-metylphenyl)benzen sulfonamit trifloaxetat	Ví dụ 649
651	CH_2CN		498	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-(3,4-dimetylphenyl)benzen-sulfonamit trifloaxetat	Ví dụ 649
652	CH_2CN		500	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-(3-metoxyphenyl)benzen-sulfonamit trifloaxetat	Ví dụ 649
653	CH_2CN		500	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-(4-metoxyphenyl)benzen-sulfonamit trifloaxetat	Ví dụ 649
654	CH_2CN		494	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-(3,5-dimetoxyphenyl)benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472

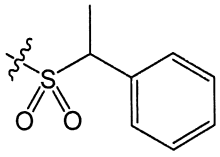
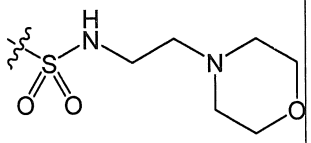
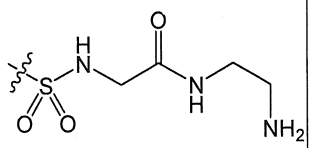
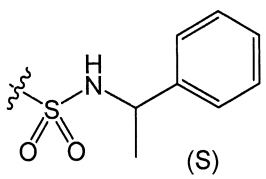
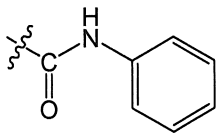
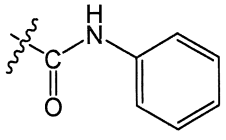
655	CH_2CN		477	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-[4-(dimetylamino)phenyl]-benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
656	CH_2CN		469	3-[3-(benzylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 516
657	CH_2CN		437	3-[3-(benzylthio)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 514
658	CH_2CN		494	4-{[(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-etyl}phenyl)-sulfonyl]metyl}benzonitril	Ví dụ 516
659	CH_2CN		408	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-metyl-benzensulfonamit	Ví dụ 649
660	CH_2CN		520	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-1-naphtylbenzensulfonamit	Ví dụ 649

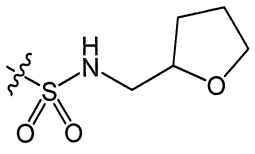
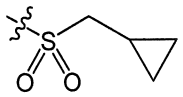
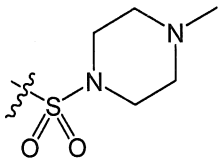
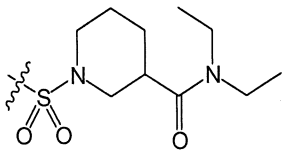
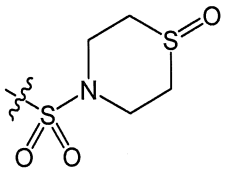
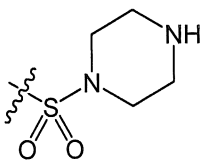
661	CH_2CN		546	N-biphenyl-4-yl-3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-benzensulfonamit	Ví dụ 649
662	CH_2CN		518	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-[4-(triflometoxy)phenyl]-benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
663	CH_2CN		464	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-(2-metoxyphenyl)benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
664	CH_2CN		421	3-[3-(benzyloxy)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 514
665	CH_2CN		476	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-xyclohexylbenzensulfonamit trifloaxetat	Ví dụ 649

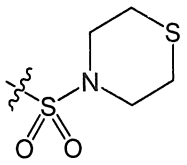
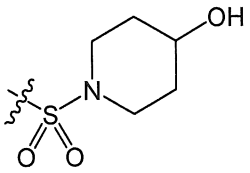
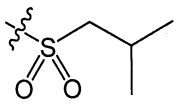
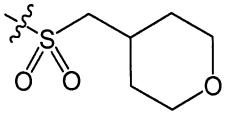
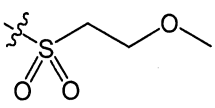
666	CH_2CN		510	3-[3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-nitril trifloaxetat	Ví dụ 649
667	CH_2CN		452	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-(2-metoxyetyl)benzensulfonamit trifloaxetat	Ví dụ 649
668	CH_2CN		450	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N,N-dietylbenzensulfonamit	Ví dụ 649
669	CH_2CN		491	3-{3-[(4-etylpiperazin-1-yl)-sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propannitril	Ví dụ 649
670	CH_2CN		514	N-1,3-benzodioxol-5-yl-3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}benzen-sulfonamit	Ví dụ 649
671	CH_2CN		499	3-{3-[(3-metoxybenzyl)-sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propannitril	Ví dụ 516

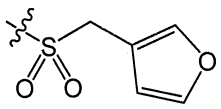
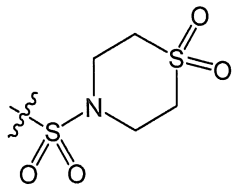
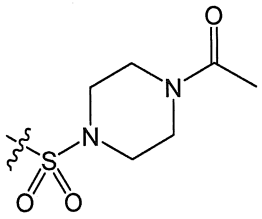
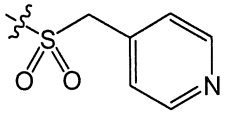
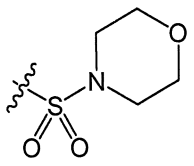
672	CH_2CN		499	3-{3-[(4-metoxybenzyl)-sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propannitril	Ví dụ 516
673	CH_2CN		492	3-{3-[(2,6-dimetylmorpholin-4-yl)sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propannitril	Ví dụ 649
674	CH_2CN		476	3-{3-[(4-oxopiperidin-1-yl)-sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propannitril trifloaxetat	Ví dụ 649
675	CH_2CN		421	3-[3-(isopropylsulfonyl) phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 516
676	CH_2CN		475	3-{3-[(xyclohexylmetyl)-sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propannitril trifloaxetat	Ví dụ 516

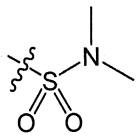
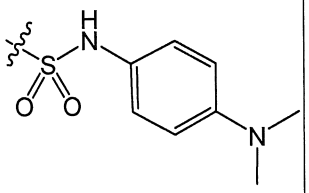
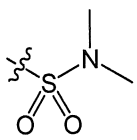
677	CH_2CN		516	3-[3-(octahydroisoquinolin-2(1H)-ylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 649
678	CH_2CN		483	3-{3-[(2-phenyletyl)-sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 516
679	CH_2CN		448	3-[3-(pyrolidin-1-ylsulfonyl)-phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 649
680	CH_2CN		498	N-benzyl-3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-metylbenzensulfonamit	Ví dụ 649
681	CH_2CN		494	3-{[(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-phenyl)sulfonyl]metyl}-benzonitril	Ví dụ 516
682	CH_2CN		519	3-{3-[(2-naphtylmetyl)-sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 516

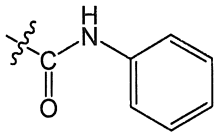
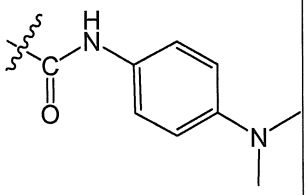
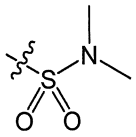
683	CH_2CN		483	3-{3-[(1-phenyletyl)sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 516
684	CH_2CN		507	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-(2-morpholin-4-yletyl)-benzensulfonamit	Ví dụ 649
685	CH_2CN		494	N-(2-aminoetyl)-2-{[(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}phenyl)sulfonyl]-amino}axetamit	Ví dụ 649
686	CH_2CN		498	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-[(1S)-1-phenyletyl] benzensulfonamit	Ví dụ 649
687 ee#1	CH_2CN		434	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-phenyl-benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472
687 ee#2	CH_2CN		434	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-phenyl-benzamit trifloaxetat	Ví dụ 472

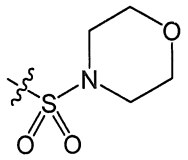
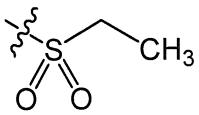
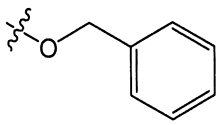
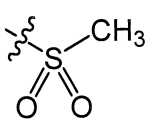
688	CH_2CN		478	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-(tetrahydrofuran-2-yl-metyl)benzensulfonamit	Ví dụ 472
689	CH_2CN		433	3-{3-[(xyclopropylmetyl) sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 516
690	CH_2CN		477	3-{3-[(4-metylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 472
691	CH_2CN		561	1-[(3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-phenyl)sulfonyl]-N,N-dietyl-piperidin-3-carboxamit	Ví dụ 472
692	CH_2CN		496	3-{3-[(1-oxidothiomorpholin-4-yl)sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 472
693	CH_2CN		463	3-[3-(piperazin-1-ylsulfonyl)-phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 472

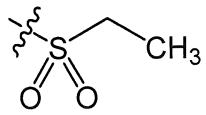
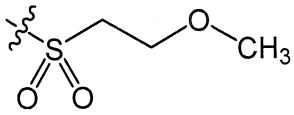
694	CH_2CN		480	3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[3-(thiomorpholin-4-ylsulfonyl)phenyl] propannitril	Ví dụ 472
695	CH_2CN		478	3-{3-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 472
696	CH_2CN		435	3-[3-(isobutylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 516
697	CH_2CN		477	3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-{3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)sulfonyl]-phenyl}propannitril trifloaxetat	Ví dụ 516
698	CH_2CN		437	3-{3-[(2-metoxyetyl)sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 516

699	CH_2CN		459	3-{3-[(3-furylmetyl)sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	Ví dụ 516
700	CH_2CN		512	3-{3-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 649
701	CH_2CN		505	3-{3-[(4-axetylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 649
702	CH_2CN		470	3-{3-[(pyridin-4-ylmetyl)-sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril	Ví dụ 516
703	$CH_2C{\equiv}CH$	H	314	4-[1-(1-phenylbut-3-yn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	Ví dụ 705
704	$CH_2C{\equiv}CH$		463	4-(1-{1-[3-(morpholin-4-yl-sulfonyl)phenyl]but-3-yn-1-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	Ví dụ 705

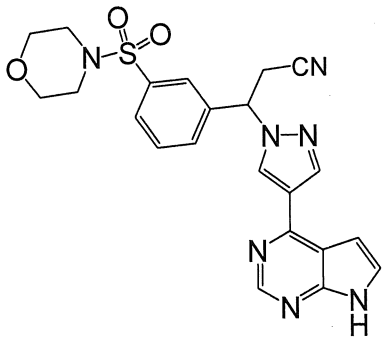
705	$CH_2C\equiv CH$	CN	339	3-{1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-yn-1-yl}benzonitril trifloaxetat	Ví dụ 705
706	$CH_2C\equiv CH$	CH=O	342	3-{1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-yn-1-yl}benzaldehyt trifloaxetat	Ví dụ 706
707	$CH_2CO_2CH_3$	CN	373	Metyl 3-(3-xyanophenyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoat trifloaxetat	Ví dụ 712
708	$CH_2C\equiv CH$		421	N,N-dimetyl-3-{1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-yn-1-yl}benzensulfonamit trifloaxetat	Ví dụ 705
709	CH_2CN		513	3-{2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl}-N-[4-(dimetylamino) phenyl]benzensulfonamit	Ví dụ 649
710	CH_2CH_2-OCH_3		441	3-{3-metoxy-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propyl}-N,N-dimetyl-benzensulfonamit trifloaxetat	Ví dụ 712

711	$CH_2C\equiv CH$		433	N-phenyl-3-{1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-yn-1-yl}benzamit trifloaxetat	Ví dụ 705
712	CH_2CH_2-OCH_3	H	334	4-[1-(3-metoxy-1-phenyl-propyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	Ví dụ 712
713	$CH_2C\equiv CH$		476	N-[4-(dimetylamino)phenyl]-3-{1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-yn-1-yl}benzamit trifloaxetat	Ví dụ 705
714	CH_2CH_2OH		427	3-{3-hydroxy-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propyl}-N,N-dimetylbenzensulfonamit trifloaxetat	Ví dụ 712
715	CH_2-$CH=CH_2$	CN	341	3-{1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-en-1-yl}benzonitril trifloaxetat	Ví dụ 715
716	CH_2-$CH=CH_2$	Br	394, 396	4-{1-[1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	Ví dụ 716

717	$CH_2CH=CF_2$	CN	377	3-{4,4-diflo-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-en-1-yl}benzonitril	Ví dụ 717
718	$CH_2CH=CF_2$		501	4-(1-{4,4-diflo-1-[3-(morpholin-4-ylsulfonyl)-phenyl]but-3-en-1-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	Ví dụ 717
719	$CH_2CH=CF_2$		444	4-(1-{1-[3-(etylsulfonyl)-phenyl]-4,4-diflobut-3-en-1-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin trifloaxetat	Ví dụ 717
720	$CH_2CH=CF_2$		458	4-(1-{1-[3-(benzyloxy)phenyl]-4,4-diflobut-3-en-1-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	Ví dụ 717
721	CH_2OCH_3	H	320	4-[1-(2-metoxy-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin	Ví dụ 712
722	$CH_2CH=CF_2$		430	4-(1-{4,4-diflo-1-[3-(metyl-sulfonyl)phenyl]but-3-en-1-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	Ví dụ 717

723	H	CN	301	3-{[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]metyl}benzonitril	Ví dụ 250
724	$CH_2CH_2CH_3$	CN	343	3-{1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butyl}benzonitril	Ví dụ 250
725	$CH_2CH_2CHF_2$		446	4-(1-{1-[3-(etylsulfonyl)-phenyl]-4,4-diflobutyl}-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	Ví dụ 717
726	$CH_2CH=CF_2$		474	4-[1-(4,4-diflo-1-{3-[(2-metoxyetyl)sulfonyl]phenyl}-but-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	Ví dụ 717

Ví dụ 649: 3-[3-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril



Bước 1: 4-[(3-bromophenyl)sulfonyl]morpholin

Morpholin (0,19ml, 0,0022mol) trong 1,0ml THF được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 3-bromobenzensulfonyl clorua (0,3ml, 0,002mol) và TEA (0,30ml, 0,0022mol) trong 4,0ml THF khô được làm lạnh trong bể đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được phân bố vào giữa HCl 0,05N và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2 lần), và nước muối (1 lần), và sau đó

được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và sau đó được cô trong chân không để thu được 4-[(3-bromophenyl)sulfonyl]morpholin dưới dạng sản phẩm kết tinh màu trắng (470mg, 78%). LCMS $(M+H)^+$: m/z = 306, 308.

Bước 2: (2E&Z)-3-[3-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]acrylonitril

4-[(3-bromophenyl)sulfonyl]morpholin (0,250g, 0,000816mol) được hòa tan trong DMF khô (2,5ml, 0,032mol) và hỗn hợp được loại khí bằng cách sử dụng dòng nitơ. TEA (0,23ml, 0,0016mol), 2-propennitril (0,11ml, 0,0016mol), paladi axetat (0,011g, 0,000049mol), và triphenylphosphin (0,0364g, 0,000139mol) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp lại được loại khí bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng trong ống đậy kín được gia nhiệt ở 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng, sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được phân bố vào giữa HCl 0,05N và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2 lần), và nước muối (1 lần), được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô trong chân không, để thu được (2E&Z)-3-[3-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]acrylonitril dưới dạng dầu (0,240g, 85%) là hỗn hợp chứa các chất đồng phân cis và trans. LCMS $(M+H)^+$: m/z = 279.

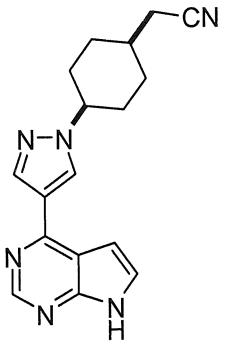
Bước 3: 3-[3-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

DBU (0,095ml, 0,00063mol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,100g, 0,000317mol) và (2E&Z)-3-[3-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]acrylonitril (0,097g, 0,00035mol) trong ACN khô (2,0ml, 0,038mol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 lần), và nước muối (1 lần), được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và sau đó cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silicagel bằng cách sử dụng etyl axetat-hexan (6:4) làm chất rửa giải để thu được 3-[3-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] propannitril dưới dạng dầu nhớt (62mg, 32,94%). LCMS $(M+H)^+$: m/z = 594

Bước 4:

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 61 để tách loại nhóm bảo vệ SEM, hợp chất nêu ở đề mục được phân tách dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (30mg, 63,84%). LCMS $(M+H)^+$: m/z = 464. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ□ 8,88 (s), 8,62 (s), 8,1(s), 7,78(m), 7,70(m), 7,58(m), 6,95(m), 6,20(m), 3,84(m), 3,70(m),3,45(m), 2,78(m).

Ví dụ 679: cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyl-axetonitril



Bước 1: 4-(hydroxymetyl)xyclohexanol.

Etyl 4-oxoxyclohexancarboxylat (2,0g, 0,012mol) được hòa tan trong ete (20,0ml) và sau đó được làm lạnh ở 0°C. Bổ sung lithi tetrahydroaluminat 1M trong ete (20ml) vào hỗn hợp này và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm ngừng bằng nước (2ml) và NaOH 1N (2ml) và ete được bổ sung (100ml). Chất rắn kết tủa được lọc và cặn được sử dụng trong phản ứng kế tiếp. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 4,02 và 3,75 (m, 1H), 3,45-3,61 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,52-1,80 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,32 (m, 2H), 1,03 (m, 1H).

Bước 2: 4-[(trityloxy)metyl]xyclohexanol.

4-(Hydroxymetyl)xyclohexanol (2,0g, 0,015mol) được hòa tan trong pyridin (15,0ml) và hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C. Triphenylmetyl clorua (4,7g, 0,017mol) được bổ sung vào phản ứng này và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và ở 25°C trong 16 giờ. Sau đó, phản ứng được cô bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi quay, và dịch cô được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, NaCl bão hòa, được làm khô bằng ($MgSO_4$) và sau đó cô trong chân không. Phản ứng được chạy sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc/hexan 30%

để thu được chất đồng phân cis (0,74g) ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,52 (m, 6H), 7,27 (m, 9H), 3,98 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 1,21-1,68 (m, 9H); và chất đồng phân trans (2,72g) ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,44 (m, 6H), 7,20-7,31 (m, 9H), 3,54 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 1, 98 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 0,99-1,37 (m, 4H).

Bước 3: trans-4-[(trityloxy)metyl]xyclohexyl metansulfonat.

Trans-4-[(trityloxy)metyl]xyclohexanol (2,72g, 0,00730mol) được hòa tan trong clorofom (30,0ml) và hỗn hợp được làm lạnh ở 0°C. TEA (1,4ml, 0,010mol) và metansulfonyl clorua (0,68ml, 0,0088mol) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, NaCl bão hòa, được làm khô bằng ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,43 (m, 6H), 7,20-7,31 (m, 9H), 4,57 (m, 1H), 3,00 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,09-1,60 (m, 5H).

Bước 4: 7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-4-(1-cis-4-[(trityloxy)metyl]xyclohexyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin.

4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,5g, 0,0048mol) được trộn với natri hydrua (0,34g, 0,0086mol) và trans-4-[(trityloxy)metyl]xyclohexyl metansulfonat (3,00g, 0,00666mol) và hỗn hợp được làm lạnh xuống -78°C. DMF (8,3ml) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp được làm ấm đến 25°C và được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp đã làm ấm được khuấy ở 55°C trong 48 giờ. Phản ứng được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, NaCl bão hòa, được làm khô bằng ($MgSO_4$) và sau đó được cô trong chân không. Dịch cô được chạy sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc/hexan 40% để thu được sản phẩm. LC/MS $(M+H)^+$: 670, ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,89 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,84-7,51 (m, 10H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,76-2,11 (m, 9H), 0,96 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước 5: cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetanol.

7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-4-(1-cis-4-[(trityloxy)metyl]xyclohexyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,3g, 0,0004mol) được hòa tan trong

metanol (7,0ml) và THF (2,0ml, 0,025mol) và HCl 4,0M trong 1,4-dioxan (0,5ml) được bổ sung. Sau đó, phản ứng được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Phân tích TLC cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu và phân tích LCMS cho thấy sự có mặt của sản phẩm. Phản ứng được bổ sung vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, NaCl bão hòa, được làm khô bằng ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Dịch cô được chạy sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc làm chất rửa giải để thu được sản phẩm. LC/MS $(M+H)^+$: 428

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,89 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (d, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,51-3,71 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,08 (m, 3H), 1,70-1,93 (m, 4H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước 6: cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl metansulfonat.

cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetanol được hòa tan trong clorofom (3,00ml) và được làm lạnh xuống 0°C. TEA (0,10ml, 0,00072mol) và metansulfonyl clorua (0,05ml, 0,0006mol) được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy sản phẩm chủ yếu có mặt trong hỗn hợp. Phản ứng được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, NaCl bão hòa, được làm khô bằng (MgSO4) và được cô trong chân không. LC/MS $(M+H)^+$: 506

Bước 7: cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylaxetonitril.

cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl metansulfonat (0,10g, 0,00020mol) và natri xyanua (0,050g, 0,0010mol) và DMSO (1,0ml) được trộn. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 24 giờ, ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy phần lớn nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ. Phản ứng được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, NaCl bão hòa, được làm khô bằng ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Dịch cô được chạy sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc làm chất rửa giải để thu được sản phẩm. LC/MS $(M+H)^+$: 437, ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,90 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (S, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,60 (m, 2H),

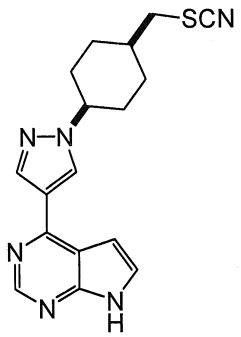
2,45 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 2,37 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,70-1,93 (m, 3H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước 8: cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylaxetonitril.

cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylaxetonitril (0,080g, 0,00018mol) và TFA (0,50ml, 0,0065mol) được bổ sung vào DCM (3,00ml, 0,0468mol) và hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Phản ứng được cô bằng thiết bị làm bay hơi quay và dịch cô được hòa tan trong metanol (3,0ml, 0,074mol) và amoni hydroxit (0,5ml, 0,01mol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 6 giờ ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Phản ứng được chạy sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 5% MeOH/EtOAc để thu được sản phẩm.

LC/MS $(M+H)^+$: 307, ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,61(d, 2H, J = 8,0 Hz), 2,27 (m, 2H), 1,70-2,15 (m, 7H).

Ví dụ 680: cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl thioxyanat



Bước 1: cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl thioxyanat

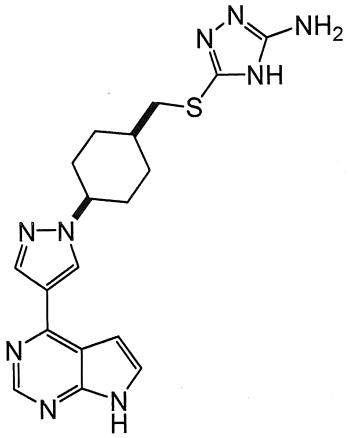
cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl metansulfonat (0,10g, 0,00020mol) được hòa tan trong DMSO (1,00ml) với kali thioxyanat (0,082g, 0,00084mol). Phản ứng được gia nhiệt ở 68°C trong 4 ngày, ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy tỷ lệ sản phẩm/nguyên liệu ban đầu là ~4:1. Phản ứng được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, NaCl bão hòa, được làm khô bằng ($MgSO_4$) và được cô trong chân

không. Dịch cô được chạy sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc/hexan theo tỷ lệ 1:1 để thu được sản phẩm. LC/MS $(M+H)^+$: 469, ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,89 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (S, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,70-1,93 (m, 3H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước 2: cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl thioxyanat)

cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl thioxyanat được hòa tan trong metanol (2,0ml, 0,049mol) và DCM (2,0ml, 0,031mol), và TFA (0,5ml, 0,006mol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Phân tích TLC cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu và phân tích LCMS cho thấy có sản phẩm. Phản ứng được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay và dịch cô được chạy sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 2% MeOH/EtOAc để thu được sản phẩm. LC/MS $(M+H)^+$: 339, ^1H NMR (CD_3OD): δ 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,20 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 2,24 (m, 2H), 1,80-2,17 (m, 7H).

Ví dụ 681: N-5-[(cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] xyclohexylmetyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-ylpyrimidin-2-amin trifloaxetat



TFA

Bước 1: 5-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-amin

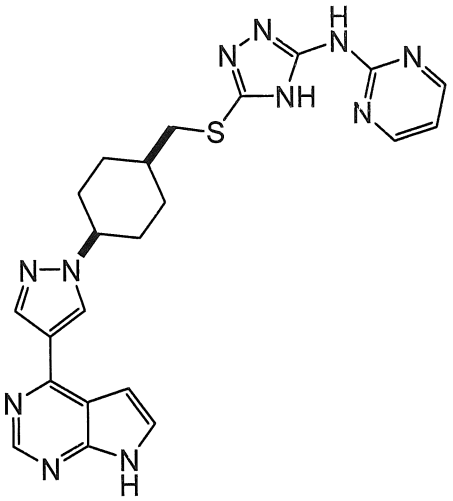
cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl metansulfonat (124,56mg, 0,00024mol), và 5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-thiol (43,00mg, 0,0003702mol) được hòa tan trong DMF (1,20ml)

và kali cacbonat (0,122g, 0,000887mol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18 giờ, ở thời điểm này LCMS cho thấy phản ứng gần được hoàn thành, và có mặt sản phẩm. Phản ứng được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, NaCl bão hòa, được làm khô bằng ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Dịch cô được chạy sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc làm chất rửa giải để thu được sản phẩm. LC/MS $(M+H)^+$: 526, ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,90 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (S, 2H), 4,45 (brs, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,22 (d, 2H, J=7,2 Hz), 2,29 (m, 2H), 1,70-2,10 (m, 7H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước 2: 5-[(cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] xyclohexylmetyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-amin

5-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-amin (9a) được hòa tan trong TFA (1ml) và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để tách loại TFA. Cặn được hòa tan trong metanol (1ml) và amoni hydroxit (1ml) được bổ sung. Dung dịch được khuấy qua đêm. LCMS cho thấy việc khử bảo vệ được hoàn thành. Dung dịch được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay. Sản phẩm được phân tách bằng LCMS điều chế bằng cách sử dụng cột C18 30mm x 100mm; 11% CH_3CN-H_2O (TFA 0,1%), 1,5 phút, đến 33% ở 6 phút; 60 ml/phút; đặt bộ phận dò ở m/z 396; thời gian lưu, 5,5 phút (2 lần chạy). Dịch rửa giải được làm đông khô. Thu được 21mg (muối di-TFA). LC/MS $(M+H)^+$: 396, ^1H NMR (d_6-DMSO) δ 12,9 (br s, 1H, NH); 8,9 (2 vạch đơn, 2H); 8,5 (s, 1H); 7,9 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 4,4 (m, 1H, NCH); 3,1 (d, 2H); 2,2 (m, 2H); 1,9 (m, 3H); 1,7 (m, 2H); 1,6 (m, 2H). MS (ES) 396 (M+1).

Ví dụ 682: N-5-[(cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-ylpyrimidin-2-amin trifloaxetat



TFA

Bước 1: N-5-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-ylpyrimidin-2-amin

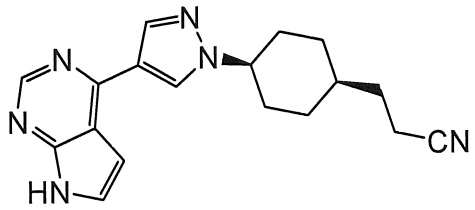
Trong lọ chứa [A] 5-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-amin (0,047g, 0,000089mol) được gia nhiệt với 2-clopyrimidin (0,011g, 0,000096mol) trong 1,4-dioxan (1,00ml, 0,0128mol) ở 150°C trong 40 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Phân tích LCMS cho thấy phản ứng không xảy ra. 2-clopyrimidin (0,020g, 0,00017mol) với xesi cacbonat (0,033g, 0,00010mol) và đồng(I) iodua (4,00mg, 0,0000210mol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 115°C trong 3 giờ, ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu và sản phẩm chủ yếu có mặt. Phản ứng được chạy sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 2% MeOH/EtOAc để thu được sản phẩm. LC/MS $(M+1)^+$: 604, ^{1}NMR ($CDCl_3$): 8,89 (s, 1H), 8,82M, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,03 (br s, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,35 (d, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,80-2,15 (m, 7H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước 2: N-5-[(cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-ylpyrimidin-2-amin.

N-5-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-ylpyrimidin-2-amin (0,024g, 0,000040mol) được hòa tan trong DCM (4,00ml), và TFA (0,50ml, 0,0065mol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 giờ và được cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong metanol (3,00ml) và amoni hydroxit đậm đặc

(0,50ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 25°C trong 2 giờ ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy phần lớn sản phẩm có mặt. Phản ứng được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay và dịch cô được tinh chế bằng LC điều chế để thu được sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat. LC/MS $(M+H)^+$: 474, ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,20 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 2,24 (m, 2H), 1,80-2,17 (m, 7H).

Ví dụ 683: 3-cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] xyclohexylpropannitril trifloaxetat



TFA

Bước 1: 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)etanol.

Etyl 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ylaxetat (3,40g, 0,0149mol) được điều chế theo quy trình của Itagaki, Noriaki; Kimura, Mari; Sugahara, Tsutomu; Iwabuchi, Yoshiharu. (*Organic Letters* 2005; *7*(19); 4181-4183.) được hòa tan trong ete (30,00ml) và hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C. Lithi tetrahydroaluminat 1,00M trong ete (15,0ml) được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 60 phút và ở 25°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm nguội và nước (0,40ml, 0,022mol) được bổ sung, tiếp đó bổ sung natri hydroxit 1,00M (0,40ml). Sau đó, ete (100,00ml) được bổ sung vào phản ứng, và chất rắn kết tủa được lọc. Dịch lọc được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để thu được sản phẩm. ^1H NMR ($CDCl_3$): 3,94 (s, 4H), 3,67 (t, 2H), 1,20-1,80 (m, 11H).

Bước 2: 4-(2-hydroxyetyl)xyclohexanon.

2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)etanol (2,70g, 0,0145mol) được hòa tan trong axeton (10,00ml) và THF (10,00ml) và HCl 6,00M (6,00ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 giờ, được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, và bằng NaCl bão hòa, sau đó được làm khô bằng ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong phản ứng kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR ($CDCl_3$): 3,75 (M, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,20-2,13 (m, 7H).

Bước 3: 4-(2-hydroxyetyl)xyclohexanol.

4-(2-hydroxyetyl)xyclohexanon (2,00g, 0,0141mol) được hòa tan trong ete (30,00ml) và được làm lạnh ở 0°C. Lithi tetrahydroaluminat 1,0M trong ete (14,1ml) được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và ở 25°C trong 16 giờ. THF (20,00ml) được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp này được làm lạnh ở 0°C và sau đó, nước (0,40ml, 0,022mol) được bổ sung, tiếp đó bổ sung natri hydroxit 1,00M (0,40ml). Sau đó, ete (100,00ml) được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút, sau đó được lọc và dịch lọc được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được sử dụng trong phản ứng kế tiếp mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): 3,96 và 3,57 (m, 1H) CHOH chính và phụ (tỷ lệ ~ 1:5) 3,70 (m, 2H), 0,94-2,02 (m, 11H).

Bước 4: 4-[2-(trityloxy)etyl]xyclohexanol.

4-(2-hydroxyetyl)xyclohexanol (thô thu được từ phản ứng trước) (1,88g, 0,0130mol) được hòa tan trong pyridin (20,00ml) và được làm lạnh ở 0°C. Triphenylmetyl clorua (4,0g, 0,014mol) được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và ở 25°C trong 16 giờ. Phản ứng được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay và dịch cô được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, và NaCl bão hòa, sau đó được làm khô bằng ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Dịch cô được chạy sắc ký trên silicagel (30%EtOAc/hexan) để thu được chất đồng phân trans (1,98g)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,42-7,45 (m, 6H), 7,20-7,30 (m, 9H), 3,50 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,17-1,60 (m, 5H), 0,89 (m, 2H).

Bước 5: trans-4-[2-(trityloxy)etyl]xyclohexyl metansulfonat.

Trans-4-[2-(trityloxy)etyl]xyclohexanol (1,95g, 0,00504mol) được hòa tan trong clorofom (40,00ml) và hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C. TEA (0,98ml, 0,0071mol) và metansulfonyl clorua (0,47ml, 0,0060mol) được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, và NaCl bão hòa, sau đó được làm khô bằng ($MgSO_4$) và được cô trong chân không.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,41-7,45 (m, 6H), 7,20-7,32 (m, 9H), 4,55 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,20-1,60 (m, 5H), 0,95 (m, 2H).

Bước 6: 7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-4-(1-cis-4-[2-(trityloxy)etyl]xyclohexyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin.

4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,0g, 0,0032mol) được trộn với natri hydrua (0,23g, 0,0058mol) và trans-4-[2-(trityloxy)etyl]xyclohexyl metansulfonat (2,10g, 0,00452mol) và hỗn hợp này được làm lạnh xuống -78°C. DMF (6,00ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được làm ấm đến 25°C và sau đó được khuấy trong 20 phút. Phản ứng được khuấy ở 55°C trong 48 giờ, ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy phần lớn sản phẩm có mặt. Phản ứng được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước và NaCl bão hòa, sau đó được làm khô bằng ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Dịch cô được chạy sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 40% EtOAc/hexan để thu được sản phẩm. LC/MS $(M+H)^+$: 684, ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,89 (s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,44 (d, 1H), 7,27-7,32 (m, 9H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 1,50-2,25 (m, 11H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước 7: 2-cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyletanol (7b).

7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-4-(1-cis-4-[2-(trityloxy)etyl]xyclohexyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,45g, 0,00212mol) được hòa tan trong metanol (30,00ml) và THF (10,00ml) và HCl 4,0M trong 1,4-dioxan (2,00ml) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, ở thời điểm này, phân tích TLC cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu và phân tích LCMS cho thấy sự có mặt của sản phẩm. Phản ứng được bổ sung vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước và NaCl bão hòa, sau đó được làm khô bằng ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Dịch cô được chạy sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc làm chất rửa giải để thu được sản phẩm. LC/MS $(M+H)^+$: 442

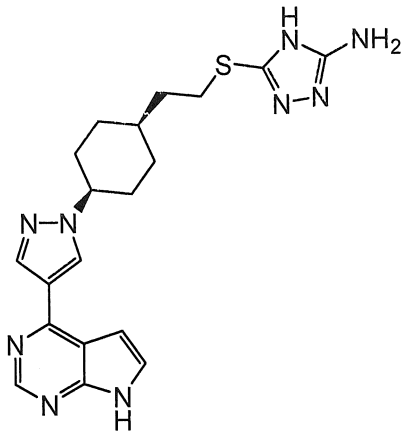
Bước 8: 2-cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyletyl metansulfonat (8b).

2-cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyletanol (0,89g, 0,0020mol) được hòa tan trong DCM (12,00ml, 0,1872mol) và được làm lạnh ở 0°C. TEA (0,43ml, 0,0031mol) và metansulfonyl clorua (0,19ml, 0,0024mol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy sản phẩm chủ yếu có mặt. Phản ứng được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước và NaCl bão hòa, sau đó được làm khô bằng ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. LC/MS $(M+H)^+$: 520, ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,90 (s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,60-2,40 (m, 11H), 0,98 (m, 2H), 0,00(s, 9H).

Bước 9: 3-cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] xyclohexylpropannitril trifloaxetat (9b).

2-cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyletyl metansulfonat (0,075g, 0,00014mol) được hòa tan trong DMSO (1,50ml) và natri xyanua (0,035g, 0,00072mol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 40°C trong 16 giờ, ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Sau đó, phản ứng được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước và NaCl bão hòa, sau đó được làm khô bằng ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong DCM (3,00ml) và TFA (0,50ml, 0,0065mol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 16 giờ, ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy chủ yếu chất trung gian hydroxymetyl có mặt. Hỗn hợp được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay và dịch cô được hòa tan trong metanol (3,00ml) và amoni hydroxit đậm đặc (0,50ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 25°C trong 3 giờ, ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Sau đó, phản ứng được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay và dịch cô được tinh chế bằng LC điều chế để thu được sản phẩm dưới dạng muối TFA (47,8mg). LC/MS $(M+H)^+$: 321, ^1H NMR (CD_3OD): 8,86 (s, 1H), 8,81(s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 5H), 1,67 (m, 2H).

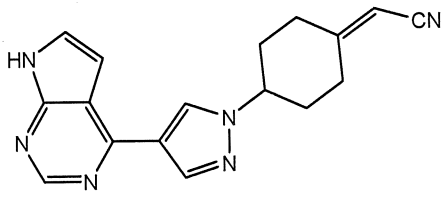
Ví dụ 684: 5-[(2-cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyletyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-amin trifloaxetat



TFA

2-cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyletyl metansulfonat (0,060g, 0,00012mol) được hòa tan trong DMF (1,31ml) bằng 5-amino-4H-1,2,4-triazol-3-thiol (0,020g, 0,00017mol) và kali cacbonat (0,024g, 0,00017mol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 40°C trong 18 giờ, ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, được lọc và sau đó được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay. Cặn được hòa tan trong DCM (3,60ml) và TFA (0,60ml, 0,0078mol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 5 giờ và sau đó được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay. Cặn được hòa tan trong metanol (3,60ml) và amoni hydroxit đậm đặc (0,60ml) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Phản ứng được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay và dịch cô được tinh chế bằng LC điều chế để thu được sản phẩm. LC/MS $(M+H)^+$: 410, ^1H NMR (CD_3OD): 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,62-1,90 (m, 7H).

Ví dụ 685: 4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyliden-axetonitril trifloaxetat



TFA

Bước 1: 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-on (2,00g, 0,0128mol) được hòa tan trong ete (50ml) và hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C. Lithi tetrahydroaluminat 1M trong ete (7,0ml) được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, ở

thời điểm này, phân tích TLC cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Sau đó, phản ứng được làm ngừng bằng nước và NaOH 1N (mỗi chất 0,5ml) và sau đó được lọc. Chất rắn đã lọc được rửa bằng ete và dịch lọc ete kết hợp được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để thu được sản phẩm. NMR ($CDCl_3$): 3,94 (m, 4H), 3,81 (m, 1H), 1,79-1,92 (m, 4H), 1,54-1,70 (m, 4H).

Bước 2: 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl metansulfonat.

1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0,40g, 0,0025mol) được hòa tan trong clorofom (10,0ml) và hỗn hợp thu được được làm lạnh ở 0°C. TEA (0,49ml, 0,0035mol) và metansulfonyl clorua (0,23ml, 0,0030mol) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Phản ứng được chiết bằng etyl axetat và dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, và NaCl bão hòa, sau đó được làm khô bằng ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong phản ứng kế tiếp mà mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR ($CDCl_3$): 4,85 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 1,98-2,05 (m, 4H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H).

Bước 3: 4-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin.

Hỗn hợp chứa 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl metansulfonat (0,50g, 0,0015mol) với 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,36g, 0,0011mol) và natri hydrua (0,082g, 0,0020mol) được làm lạnh ở -78°C và DMF (2,0ml) được bổ sung. Phản ứng được làm ấm đến 25°C và sau đó được khuấy trong 20 phút và sau đó được gia nhiệt đến 55°C trong 24 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước và NaCl bão hòa, sau đó được làm khô bằng ($MgSO_4$) và được cô trong chân không. Dịch cô được chạy sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc/hexan 1:1 để thu được sản phẩm. LC/MS $(M+H)^+$: 456, ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,89 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,06 (s, 4H), 3,60 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H)

Bước 4: 4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexanon

Axeton (85ml) được bổ sung vào 4-[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (2,13g, 0,00467mol), tiếp đó bổ sung HCl 12M trong nước (4,0ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, phân tích LCMS cho thấy 66% phản ứng. Sau 4 giờ, HPLC cho thấy 80% phản ứng. Sau 20 giờ, HPLC cho thấy không thay đổi (và SEM không được loại bỏ). Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng bằng lượng dư $NaHCO_3$ bão hòa. Axeton được tách loại bằng thiết bị làm bay hơi quay. Hỗn hợp thu được chứa dung dịch nước bicacbonat và sau đó, chất rắn màu trắng được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được lắc với NaCl bão hòa, được làm khô bằng Na_2SO_4, sau đó được cô đến khô để thu được 2,0g sản phẩm thô. TLC (5% iPrOH-40% EtOAc-hexan): sản phẩm Rf 0,12 (ketal 0,22). Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động trên silicagel. Sử dụng cột 40g; lưu lượng 40ml/phút; [A= 2% iPrOH-hexan] [B= 6% iPrOH-50% EtOAc/hexan]; A, 2 phút; gradien đến B trong 25 phút, sau đó, B trong 10 phút. Dịch rửa giải được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để thu được 1,3g chất rắn màu trắng. Phương pháp HPLC: Zorbax SB C18, 5µm, 15cm, 35°C, lưu lượng 1,2 ml/phút, 10% CH_3CN-H_2O (TFA 0,05%), đến 100% CH_3CN trong 9,0 phút; thời gian dừng 12,3 phút; đầu dò 268nm; thời gian lưu nguyên liệu ban đầu, 7,4 phút; sản phẩm, 6,9 phút (UV tối đa 220, 268, 300, 322 nm). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,8 (s, 1H); 8,3 (m, 2H); 7,4 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 6,8 (d, 1H); 5,7 (s, 2H); 4,7 (m, 1H, NCH); 3,6 (t, 2H); 2,3-2,5 (m, 8H); 0,9 (t, 2H); -0,1 (s, 9H). MS (ES) 412 (M+1).

Bước 5: 4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylidenaxetonitril

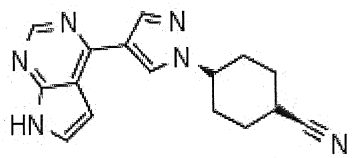
Dung dịch chứa dietyl xyanometylphosphonat (321µl, 0,00198mol) trong THF (4ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa kali tert-butoxit 1,0M trong THF (1,90ml) ở 0°C. Phản ứng được giữ trong 10 phút, sau đó được bổ sung vào dung dịch chứa 4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexanon (743mg, 0,00180mol) trong THF (5ml) được khuấy ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Phản ứng được khuấy 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phân tích LCMS cho thấy sự chuyển hóa hết thành sản phẩm mong muốn. Sau đó, nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, sau đó, bằng

NaCl bão hòa, sau đó được làm khô bằng Na_2SO_4, và cô đến khô để thu được 0,76g chất rắn kết tinh màu trắng (TLC (EtOAc) Rf 0,33). Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động trên silicagel. Sử dụng cột 40g; lưu lượng 40ml/phút; [A= hexan] [B= EtOAc]; A, 2 phút; gradien đến B trong 20 phút. Làm bay hơi quay để thu được 0,70g chất rắn kết tinh màu trắng (hiệu suất 89%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,9 (s, 1H); 8,3 (s, 2H); 7,4 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 5,7 (s, 2H); 5,3 (s, 1H, olefin); 4,5 (m, 1H, NCH); 3,6 (m, 2H); 3,2 (m, 1H); 2,7 (m, 1H); 2,5 (m, 4H); 2,1 (m, 2H); 1,0 (m, 2H); -0,1 (s, 9H). MS (ES) 435 (M+1).

Bước 6: 4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylidenaxetonitril

Dung dịch chứa TFA (0,5ml, 0,006mol) và 4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)-etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylidenaxetonitril (22,7mg, 0,0000522mol), được khuấy trong 1,5 giờ. Sau đó, dung dịch được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để tách loại TFA. Phân tích LCMS cho thấy sự chuyển hóa thành chất trung gian hydroxymetyl, M+H 335. Metanol được bổ sung; và hỗn hợp metanol lại được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay. Cặn thu được được hòa tan trong metanol (1ml) và amoni hydroxit (0,25ml, 0,0064mol) được bổ sung. Dung dịch thu được được khuấy trong 16 giờ. Phân tích LCMS cho thấy việc khử bảo vệ được hoàn thành. Sau đó, dung dịch được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay. Sản phẩm được phân tách bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột C18 30mm x 100mm; 18% CH_3CN-H_2O (TFA 0,1%), 1 phút, đến 35% ở 6 phút; 60 ml/phút; đặt bộ phận dò ở 254nm; thời gian lưu, 4,4 phút. Dịch rửa giải được làm đông khô thu được 7,6mg chất rắn màu trắng (muối TFA; raxemic; 34,6%). ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12,9 (br s, 1H, NH); 8,9 (s, 2H); 8,5 (s, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 5,6 (s, 1H, olefin); 4,6 (m, 1H, NCH); 2,8 (m, 1H); 2,6 (m, 1H); 2,5 (m, 2H); 2,3 (m, 2H) 2,0 (m, 2H). MS (ES) 305 (M+1).

Ví dụ 686: cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] xyclohexancacbonitril trifloaxetat



Bước 1: cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexancarbaldehyt oxim

Dung dịch chứa phức lưu huỳnh trioxit-pyridin (53,4mg, 0,000336mol) trong DMSO (0,3ml, 0,004mol) được bổ sung vào dung dịch chứa cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetanol (57,4mg, 0,000134mol) và TEA (56,1µl, 0,000403mol) trong DCM (0,3ml, 0,004mol) ở -10°C. Hỗn hợp được khuấy mạnh ở 10-20°C trong một giờ. Phân tích LCMS cho thấy sự chuyển hóa thành aldehyt. Sau đó hỗn hợp được rót vào nước đá, và được chiết bằng DCM. Dịch chiết được rửa bằng axit xitric 10%, nước, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước, và nước muối, và sau đó được làm khô bằng natri sulfat. Cô để tạo ra 57mg cặn.

Cặn thu được được bổ sung hydroxylamin-HCl (50mg), 1ml K_2CO_3 20%, và 3ml MeOH và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng đến khi LCMS cho thấy sự chuyển hóa thành oxim tương ứng, M+H 441. Sản phẩm được phân tách bằng HPLCMS điều chế bằng cách sử dụng cột C18 30mm x 10,0mm; 30% CH_3CN-H_2O (TFA 0,1%), 1 phút, đến 60% ở 6 phút; 60ml/phút; đặt bộ phận dò ở m/z 441; thời gian lưu, 6,0 phút. Làm đông khô. Thu được 17,4mg chất rắn màu trắng.

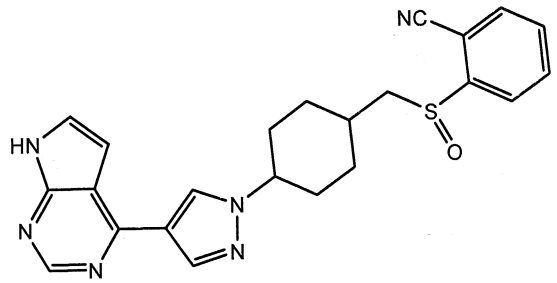
Bước 2: cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] xyclohexancacbonitril

[A] cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexancarbaldehyt oxim (11,0mg, 0,0000250mol) được hòa tan trong pyridin (0,25ml, 0,0031mol), và benzensulfonyl clorua (10,0µl, 0,0000784mol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy 15 giờ, phân tích LCMS cho thấy sự tạo thành sản phẩm, M+H 423. Sản phẩm được phân tách bằng HPLCMS điều chế bằng cách sử dụng cột C18 19mm x 100mm; 45% CH_3CN-H_2O (NH_4OH 0,1%), 1 phút, thành 75% ở 6 phút; 30ml/phút; đặt bộ phận dò ở m/z 423; thời gian lưu, 4,8 phút. Dịch rửa giải được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để thu được 8mg sản phẩm mong muốn.

Sản phẩm được hòa tan trong TFA (0,25ml), khuấy trong 2 giờ. Dung dịch được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để tách loại TFA. Metanol được bổ sung và hỗn hợp lại được cô. LCMS cho thấy sự chuyển hóa hết thành chất trung gian

hydroxymetyl (M+H 323). Cặn được hòa tan trong metanol (1ml) và amoni hydroxit (0,25ml) được bổ sung. Dung dịch được khuấy 0,5 giờ, ở thời điểm này, LCMS cho thấy việc khử bảo vệ thành sản phẩm mong muốn được hoàn thành M+H 293. Sau đó hỗn hợp được cô bằng thiết bị làm bay hơi quay, và sản phẩm được phân tách bằng HPLCMS điều chế bằng cách sử dụng cột C18 19mm x 100mm; 15% CH_3CN-H_2O (TFA 0,1%), 1,5 phút, đến 30% ở 6 phút; 30 ml/phút; đặt bộ phận dò ở m/z 293; thời gian lưu, 5,2 phút. Dịch rửa giải được làm đông khô để thu được 5,5mg sản phẩm dưới dạng muối TFA. ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12,82 (br s, 1H, NH); 8,87 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,24 (m, 1H); 4,40 (m, 1H, NCH); 3,22 (m, 1H); 2,05 (m, 6H); 1,79 (m, 2H). MS (ES) 293 (M+1).

Ví dụ 687: 2-[(cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyl-metyl)sulfinyl]benzonitril trifloaxetat



Bước 1: 4-[1-(cis-4-[(2-bromophenyl)thio]metylxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Hợp chất được điều chế từ (cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl metansulfonat như trong ví dụ 686[A]. Hiệu suất 73%. Sản phẩm được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp HPLC sau: Zorbax SB C18, 5μm, 15cm, 35C, lưu lượng 1,2 ml/phút, 10% CH_3CN-H_2O (TFA 0,05%), đến 100% CH_3CN trong 9,0 phút; thời gian ngừng 12,3 phút; bộ phận dò 254nm; thời gian lưu mesylat ban đầu, 7,5 phút; sản phẩm, 9,9 phút (UV tối đa 215, 258, 300, và 326nm). TLC: Rf 0,3 bằng cách sử dụng 35% EtOAc/5% iPrOH/hexan. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động silicagel bằng cách sử dụng 30% EtOAc/5% iPrOH/hexan. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,84 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,27 (m, 2H); 7,03 (m, 1H); 6,82 (d, 1H); 5,67 (s, 2H); 4,34 (m, 1H, NCH); 3,55 (m, 2H); 2,98 (d, 2H); 2,28 (m, 2H); 2,02 (m, 3H); 1,83 (m, 4H); 0,92 (m, 2H); -0,06 (s, 9H), MS (ES) 598/600 1:1 (M+1).

Bước 2: 2-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl)thio]benzonitril

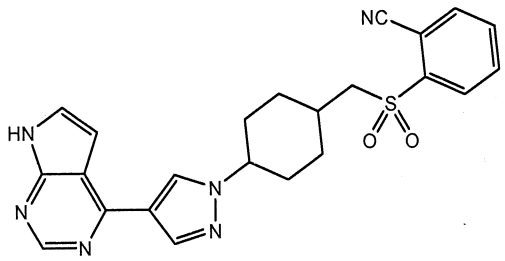
4-[1-(cis-4-[(2-bromophenyl)thio]metylxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (62,7mg, 0,000105mol), kẽm xyanua (123mg, 0,00105mol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (30,2mg, 0,0000262mol) được khuấy trong DMF (3ml) và dung dịch được sục với nitơ. Sau đó, dung dịch được gia nhiệt đến 100°C trong 25 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Phân tích LCMS và HPLC cho thấy phản ứng > 90%. Sản phẩm được phân tách bằng HPLCMS điều chế bằng cách sử dụng cột C18 30mm x 100mm; 52% CH_3CN-H_2O (TFA 0,1%), 1,5 phút, đến 75% ở 6 phút; 60 ml/phút; đặt bộ phận dò ở 545 nm. Dịch rửa giải được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để thu được 37mg muối 2-xyanophenylsulfua TFA. Phương pháp HPLC: Zorbax SB C18, 5µm, 15cm, 35C, lưu lượng 1,2 ml/phút, 10% CH_3CN-H_2O (TFA 0,05%), đến 100% CH_3CN trong 9,0 phút; thời gian ngừng 12,3 phút; bộ phận dò 265nm; thời gian lưu nguyên liệu ban đầu, 9,9 phút; sản phẩm, 8,9 phút. MS (ES) 545 (M+1).

Bước 3: 2-[(cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] xyclohexylmetyl)sulfinyl]benzonitril

Dung dịch chứa 2-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl)thio]benzonitril (30,6mg, 0,0000562mol), trong TFA (1ml) được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để tách loại TFA. Metanol được bổ sung, và hỗn hợp lại được cô. Cặn thu được được hòa tan trong metanol (1ml) và amoni hydroxit (1ml) được bổ sung. Dung dịch thu được được khuấy qua đêm, ở thời điểm này HPLC cho thấy việc khử bảo vệ được hoàn thành. Sản phẩm được phân tách bằng HPLCMS điều chế bằng cách sử dụng cột C18 19mm x 100mm; 30% CH_3CN-H_2O (TFA 0,1%), 1,5 phút, đến 59% ở 6 phút; 30ml/phút; đặt bộ phận dò ở m/z 415nm; thời gian lưu, 4,7 phút. Dịch rửa giải được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để thu được 36mg muối sulfua TFA, nguyên liệu thủy tinh không màu. NMR (d_6-DMSO) (12,82 (br s, 1H, NH); 8,84 (2 vạch đơn, 2H); 8,45 (s, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,64 (m, 2H); 7,34 (td, 1H); 7,24 (s, 1H); 4,39 (m, 1H, NCH); 3,23 (d, 2H); 2,19 (m, 2H); 1,89 (m, 3H); 1,72 (m, 4H). MS (ES) 415 (M+1). Sau đó, nguyên liệu này được hòa tan trong

CH_2Cl_2 và được làm lạnh xuống 0°C. MCPBA (12,9mg, 0,0000562mol) được bổ sung vào hỗn hợp đã làm lạnh, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ. LCMS cho thấy sự chuyển hóa thành sản phẩm, và không còn sulfua. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng thiết bị làm bay hơi quay, và sản phẩm được phân tách bằng HPLCMS điều chế bằng cách sử dụng cột C18 19mm x 100mm; 18% CH_3CN-H_2O (TFA 0,1%), 1,0 phút, đến 35% ở 6 phút; 30ml/phút; đặt bộ phận dò ở m/z 431nm; thời gian lưu, 5,6 phút. Sản phẩm được phân tách từ dịch rửa giải bằng cách làm đông khô. Thu được 27,6mg muối TFA. Phương pháp HPLC là: Zorbax SB C18, 5µm, 15cm, 35°C, lưu lượng 1,2 ml/phút, 10% CH_3CN-H_20 (TFA 0,05%), đến 100% CH_3CN trong 9,0 phút; thời gian ngừng 12,3 phút; bộ phận dò 268 nm; thời gian lưu nguyên liệu ban đầu, 5,6 phút; sulfoxit, 4,8 phút; sulfon, 5,2 phút; MCPBA, 6,0 phút. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 12,1 (br s, 1H, NH); 9,0 (s, 1H); 8,9 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,1 (m, 1H); 7,9 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,0 (m, 1H); 4,4 (m, 1H, NCH); 3,1 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 2,5 (m, 1H); 2,3 (m, 1H); 2,3-1,7 (m, 7H). MS (ES) 431 (M+1).

Ví dụ 688: 2-[(cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyl-metyl)sulfonyl]benzonitril trifloaxetat

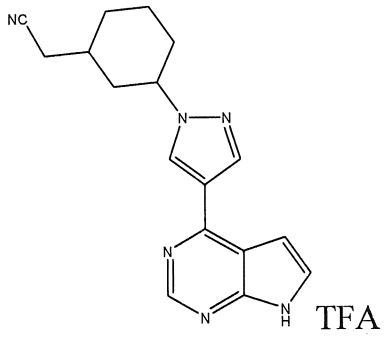


TFA

2-[(cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl)sulfinyl]benzonitril (17,2mg, 0,0000400mol) (21mg muối TFA), được hòa tan trong DCM (10ml) và được làm lạnh xuống 0°C. MCPBA (18mg, 0,0000800mol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ ở 0°C, và sau đó, trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. HPLC và LCMS cho thấy 80% diện tích sản phẩm, và 3% diện tích sulfoxit. MCPBA được tách loại bằng cách rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, và hỗn hợp rửa thu được được cô bằng thiết bị làm bay hơi quay. Sản phẩm được phân tách bằng HPLCMS điều chế bằng cách sử dụng cột C18 19mm x 100mm; 23% CH_3CN-H_2O (TFA 0,1%), 1,0 phút, đến 43% ở 6 phút; 30 ml/phút; đặt bộ phận dò ở m/z 447 nm; thời gian lưu, 5,1 phút. Sản phẩm được phân tách từ dịch rửa giải bằng cách làm đông khô. Thu được 5mg muối TFA. ^{1}H NMR (d_6-

DMSO) δ 12,70 (br s, 1H, NH); 8,83 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,21 (dd, 1H); 8,16 (dd, 1H); 8,01 (td, 1H); 7,95 (td, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 4,34 (m, 1H, NCH); 3,62 (d, 2H); 2,28 (m, 1H); 2,10 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 1,72 (m, 4H). MS (ES) 447 (M+1).

Ví dụ 689: 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylaxetonitril trifloaxetat



TFA

Bước 1: 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexanon

2-xyclohexen-1-on (190µl, 1,96mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (309mg, 0,980mmol) trong ACN (6ml), tiếp đó bổ sung DBU (40µl, 0,3mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong một giờ, ở thời điểm này LCMS cho thấy phản ứng cộng được hoàn thành. Hỗn hợp được khử trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được sản phẩm (397mg, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,84 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,45-2,30 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). MS (EI) *m/z* = 412,2 (M+H).

Bước 2: (2E,Z)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylidenaxetonitril

Dung dịch chứa dietyl xyanometylphosphonat (43µl, 0,27mmol) trong THF (0,6ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa t-BuOK trong THF (1,0M, 0,255ml, 0,255mmol) ở 0°C. Phản ứng được giữ trong 10 phút, sau đó, dung dịch chứa 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] xyclohexanon (100,0mg, 0,2430mmol) trong THF (0,34ml) được bổ sung nhỏ giọt.

Sau khi phản ứng cộng được hoàn thành, bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được giữ ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ, ở thời điểm này LCMS cho thấy phản ứng cộng được hoàn thành để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân E và Z (87,9mg, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,84 (s, 0,5H), 8,83 (s, 0,5 H), 8,27 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,40 (s, 0,5H), 7,39 (s, 0,5H), 6,81 (d, 0,5H), 6,79 (d, 0,5H), 5,67 (s, 2H), 5,28 (s, 0,5H), 5,24 (s, 0,5H), 4,4 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,1-2,8 (m, 2H), 2,5-2,1 (m, 6H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). MS (EI) *m/z* = 435,2 (M+H).

Bước 3: 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylaxetonitril

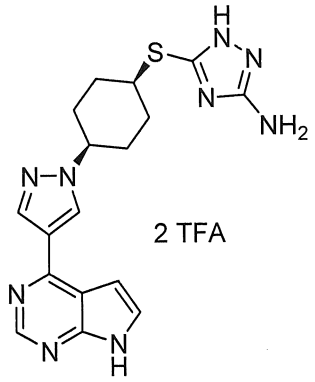
THF (0,5ml) được bổ sung vào (2E, Z)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylidenaxetonitril (42,0mg, 0,0966mmol). Dung dịch thu được được làm lạnh xuống -78°C, và sau đó L-Selectride® 1,0M trong THF (120µl, 0,12mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Phản ứng được giữ ở -78°C trong 1 giờ, ở thời điểm này LCMS cho thấy phản ứng khử được hoàn thành. Phản ứng được làm ngừng ở -78°C bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và EtOAc, và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng EtOAc khác. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, sau đó được rửa bằng NaCl bão hòa, và sau đó được làm khô bằng $MgSO_4$. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được sản phẩm (26,5mg, 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,84 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,6-1,4 (m, 11H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). MS (EI) *m/z* = 437,2 (M+H).

Bước 4: 3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylaxetonitril trifloaxetat

DCM (1,0ml) và TFA (1,0ml) được bổ sung vào 3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-xyclohexylaxetonitril (30,1mg, 0,0689mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, ở thời điểm này LCMS cho thấy việc phân cắt thành chất trung gian N-hydroxymetyl được hoàn thành. Dung môi được tách loại và metanol (1,0ml) được bổ sung vào cặn, tiếp đó bổ sung etylendiamin (37µl, 0,55mmol), sau đó phản ứng được khuấy trong 5 giờ, ở thời điểm này LCMS cho thấy phản ứng được

hoàn thành. Dung môi được tách loại và cặn được tinh chế bằng LCMS điều chế để thu được sản phẩm dưới dạng muối TFA (24mg, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,91 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,58 (d, 2H), 2,5-1,5 (m, 9H). MS (EI) *m/z* = 307,10 (M+H).

Ví dụ 690: 5-({cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyl} thio)-1H-1,2,4-triazol-3-amin bis(trifloaxetat)



Bước 1: trans-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexanol

Dung dịch chứa 4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexanon (662mg, 1,61mmol) trong THF (5ml) được làm lạnh xuống 0°C và lithi tetrahydroaluminat (2M trong THF, 0,804ml, 1,61mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp được để ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường cho đến khi LCMS cho thấy phản ứng khử được hoàn thành. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và được làm ngừng bằng cách bổ sung nhỏ giọt nước (0,5ml). DCM được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó chất rắn kết tủa được tách loại bằng cách lọc. Dịch lọc được khử trong chân không để thu được chất rắn màu trắng (0,63g, 99%). HPLC chất rắn cho thấy tỷ lệ sản phẩm trans so với cis xấp xỉ khoảng 4:1. Tlc (EtOAc:hexan:isopropanol 6:3:1) thu được Rf bằng 0,25 đối với sản phẩm cis, và 0,18 đối với sản phẩm trans. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel để thu được 230mg rượu trans tinh khiết và 25mg rượu cis tinh khiết, và 350mg chất đồng phân hỗn hợp.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,83 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,28 (m, 2H),

2,17 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). MS (EI) *m/z* = 414 (M+H).

Bước 2: trans-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyl metansulfonat

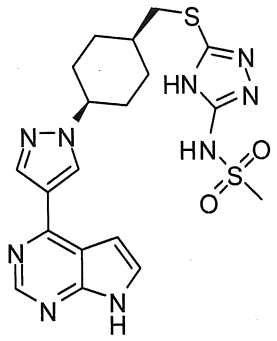
DCM (1,0ml) và TEA (73µl, 0,52mmol) được bổ sung vào trans-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] xyclohexanol (154mg, 0,372mmol). Sau đó, dung dịch thu được được làm lạnh xuống 0°C và metansulfonyl clorua (34µl, 0,45mmol) được bổ sung. Phản ứng được giữ trong 2 giờ, ở thời điểm này tlc và LCMS cho thấy phản ứng được hoàn thành. Phản ứng được phân bố vào giữa nước và DCM, các pha được phân tách và pha nước được chiết bằng dung môi khác. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, sau đó được rửa bằng NaCl bão hòa, sau đó được làm khô bằng $MgSO_4$ và được khử trong chân không để thu được sản phẩm thô mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (173mg, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,83 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). MS (EI) *m/z* = 492,1 (M+H).

Bước 3: 5-({cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyl} thio) -1H-1,2,4-triazol-3-amin bis(trifloaxetat)

3-amino-1H-1,2,4-triazol-5-thiol (30mg, 0,26mmol) và K_2CO_3 (36mg, 0,26mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa trans-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyl metansulfonat (42mg, 0,085mmol) trong DMF (800µl). Phản ứng được đậy kín và được giữ ở 100°C trong 2 giờ, ở thời điểm này LCMS cho thấy sự chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết lần lượt bằng ete, etyl axetat, và clorofom:rượu isopropylic 3:1. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, sau đó được rửa bằng NaCl bão hòa, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được khử trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 5-({cis-4-[4-(7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] xyclohexyl}thio)-1H-1,2,4-triazol-3-amin (27,3mg, 63%). DCM (0,5ml) và TFA (0,5ml) được bổ sung vào sản phẩm, và phản ứng được khuấy trong 1

giờ ở nhiệt độ môi trường, ở thời điểm này LCMS cho thấy việc phân cắt thành chất trung gian N-hydroxymetyl được hoàn thành. Dung môi được tách loại và metanol (1,0ml) được bổ sung vào cặn, tiếp đó bổ sung NH_4OH (0,3ml), phản ứng được khuấy trong 16 giờ, ở thời điểm này LCMS cho thấy việc khử bảo vệ được hoàn thành. Dung môi được tách loại và cặn được tinh chế bằng LCMS điều chế để thu được sản phẩm dưới dạng muối bis-TFA (15,1mg, 29%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,25(m, 2H), 2,04 (m, 6H), MS (EI) *m/z* = 382,2 (M+H).

Ví dụ 691: N-{5-[({cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexyl}metyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}metansulfonamit trifloaxetat



TFA

Bước 1. N-5-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-ylmetansulfonamit

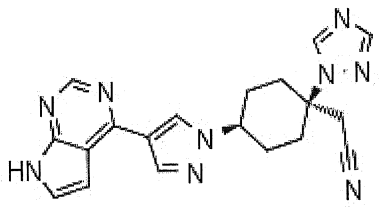
5-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-amin (30,00mg, 5,706E-5mol) được hòa tan trong DCM (2,00ml, 0,0312mol) bằng TEA (0,024ml, 0,00017mol) và được làm lạnh ở 0°C. Phản ứng được bổ sung metansulfonyl clorua (0,0066ml, 0,000086mol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 60 phút, ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy phần lớn sản phẩm có mặt. Phản ứng được chạy sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc làm chất rửa giải để thu được sản phẩm. LC/MS $(M+1)^+$: 604

Bước 2: N-5-[(cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] xyclohexylmetyl)thio]-4H-1,2,4-triazol-3-ylmetansulfonamit

Bình phản ứng đáy tròn 1-cổ chứa [A] N-5-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]xyclohexylmetyl)thio]-4H-

1,2,4-triazol-3-ylmetanulfonamit (0,025g, 0,000041mol) được hòa tan trong DCM (3,00ml, 0,0468mol) và TFA (ml, 0,006mol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 giờ, ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Phản ứng được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay và được hòa tan trong metanol (2,00ml, 0,0494mol) và amoniac 16M trong nước (0,2ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 25°C trong 3 giờ, ở thời điểm này phân tích LCMS cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Phản ứng được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay và được tinh chế bằng LC điều chế để thu được sản phẩm dưới dạng muối trifloaxetat. LC/MS $(M+1)^+$: 474, 1H NMR (CD_3OD): 8,87 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,23 (d, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,85 (m, 4H).

Ví dụ 692: [cis-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)xyclohexyl]axetonitril

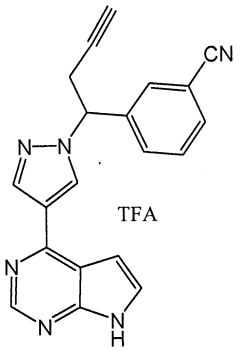


1H-1,2,4-triazol (91,0mg, 0,00132mol), DBU (174µl, 0,00070mol), [A] 4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] xyclohexylidenaxetonitril (86,4mg, 0,000199mol), và ACN (2,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 4 ngày, LCMS cho thấy 58% diện tích sản phẩm (hai đỉnh, M+H 504, tỷ lệ 1:1). DBU trong phản ứng được trung hòa bằng TFA. Sản phẩm được phân tách bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột C18 30mm x 100mm; 32% CH_3CN-H_2O (TFA 0,1%), 1 phút, đến 47% ở 6 phút; 60 ml/phút; đặt bộ phận dò ở 254 nm; thời gian lưu, 5,1(A) & 5,4 (B) phút. Dịch rửa giải được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để thu được 22mg (A) và 36mg (B).

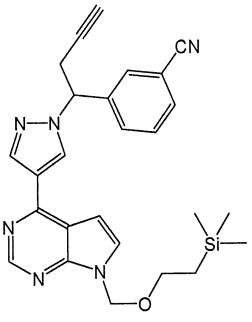
Khử bảo vệ: Sản phẩm được hòa tan riêng biệt trong TFA (0,5ml) và được khuấy trong 1 giờ. LCMS cho thấy sự chuyển hóa thành dẫn xuất hydroxymetyl (M+H 404). Dung dịch được cô bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để tách loại TFA. Metanol được bổ sung, và hỗn hợp thu được được cô lại. Cặn thu được được hòa tan trong metanol (1ml), và amoni hydroxit (0,25ml) được bổ sung. Dung dịch được

khuấy trong 0,5 giờ. LCMS cho thấy việc khử bảo vệ được hoàn thành (M+H 374) và sau đó hỗn hợp được cô bằng thiết bị làm bay hơi quay. Mỗi chất đồng phân được phân tách bằng HPLCMS điều chế bằng cách sử dụng cột C18 19mm x 100mm; 15% CH_3CN-H_2O (TFA 0,1%), 1,5 phút, đến 32% ở 6 phút; 30 ml/phút; đặt bộ phận dò ở m/z 374; thời gian lưu, 4,5 phút (A) & 4,7 phút (B). Dịch rửa giải được làm đông khô. Thu được 13mg chất đồng phân A và 24mg chất đồng phân B (muối TFA, chất rắn màu trắng). Phân tích NMR (bao gồm NOE & COSY) là phù hợp đối với các cấu trúc này, với A=cis, và B=trans. NMR (d_6-DMSO) δ cis: 12,94 (br s, 1H, NH); 8,95 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 4,48 (m, 1H, NCH); 3,12 (s, 2H); 2,84 (m, 2H); 2,07 (m, 4H); 1,69 (m, 2H). MS (ES) 374 (M+1). trans: 12,85 (br s, 1H, NH); 8,94 (s, 1H); 8,89 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,84 (m, 1H); 7,26 (m, 1H); 4,50 (m, 1H, NCH); 3,48 (s, 2H); 2,42-2,10 (m, 8H). MS (ES) 374 (M+1).

Ví dụ 705: 3-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-yn-1-yl-benzonitril trifloaxetat



Bước 1: 3-{1-[4-(7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-yn-1-yl}benzonitril



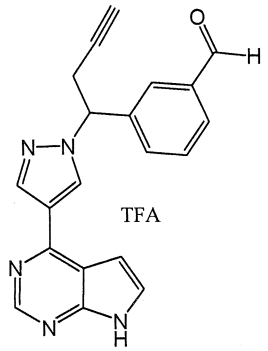
Diisobutyl nhôm hydrua 1M trong hexan (0,31ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa metyl 3-(3-xyanophenyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-

pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoat (100mg, 0,0002mol) (được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 712, bước 1) trong DCM (3ml, 0,05mol) và hỗn hợp được làm lạnh xuống -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 4 giờ và được làm ngừng bằng metanol lạnh (3ml, 0,07mol). Phản ứng được làm ấm đến 0°C và kali cacbonat (60mg, 0,0004mol) và chất phản ứng Bestmann-Ohira (1,5 đương lượng, 57mg) (E. Quesada *et al, Tetrahedron*, 62 (2006) 6673-6680) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó được phân bố vào giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng silicagel (EtOAC/hexan 1:3 đến 1:1) để thu được sản phẩm mong muốn, 3-{1-[4-(7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-yn-1-yl}benzonitril (40mg hỗn hợp). m/z = 469 (M+1).

Bước 2: 3-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-yn-1-ylbenzonitril trifloaxetat

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 712, Bước 4, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế (4,5mg, 46%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO): δ□ 12,5 (b, 1H), 9 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8 (s, 1H), 7,8 (m 2H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7 (m, 1H), 5,9 (m, 1H), 3,4 (dd, 1H), 3,2 (dd, 1H), 2,9 (s, 1H). m/z = 339 (M+1).

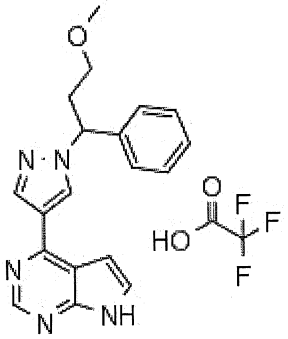
Ví dụ 706: 3-{1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-yn-1-yl}benzaldehyt trifloaxetat



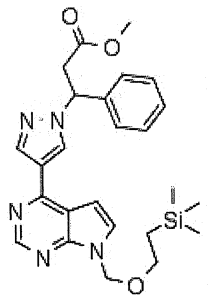
Bằng cách sử dụng quy trình trong ví dụ 705, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế dưới dạng sản phẩm thứ cấp (4,5mg, 46%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ□ 10 (s, 1H), 9 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8

(s, 1H), 7,9 (m 1H), 7,8 (m, 1H), 7,7 s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,1 (s, 1H), 5,9 (m, 1H), 3,4 (dd, 1H), 3,2 (dd, 1H), 2,9 (s, 1H). m/z = 342.

Ví dụ 712: 4-[1-(3-metoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat



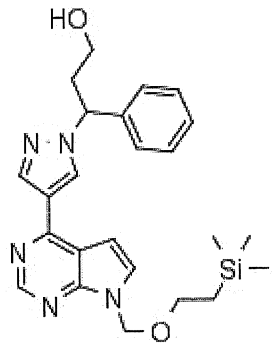
Bước 1: Metyl 3-phenyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoat



Dung dịch chứa metyl (2E)-3-phenylacrylat (500mg, 0,003mol) trong ACN (2ml, 0,04mol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,5g, 0,002mol) trong ACN (2ml, 0,04mol) và DBU (500µl, 0,003mol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua ngày cuối tuần. Phản ứng được phân bố vào giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri clorua bão hòa, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra dầu. Sản phẩm được tinh chế bằng FCC trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc/hexan (1:2 đến 1:1) thu được metyl 3-phenyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoat (500mg, 70%) dưới dạng cặn bán rắn.

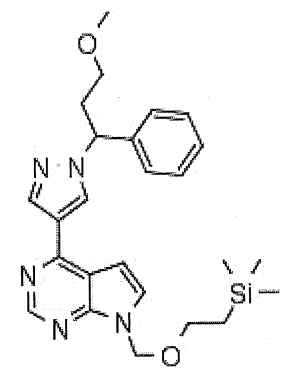
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,9 (s, 1H), 8,4 (s, 2H), 7,4 (m, 5H), 6,8 (d, 1H), 6 (m, 1H), 5,7 (s, 2H), 3,7-3,8 (m, 3H), 3,6 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 1,4 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,02 (s, 9H), m/z = 478 (M+1).

Bước 2: 3-phenyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-ol



Diisobutyl nhôm hydrua trong hexan (1M, 0,69ml) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 3-phenyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoat (150mg, 0,00031mol) trong DCM (3ml, 0,05mol) và hỗn hợp được làm lạnh xuống -78°C trong môi trường khí nitơ. Phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở -78°C và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Phản ứng được làm ngừng bằng metanol (100µl), và amoni clorua bão hòa (100µl), và sau đó, hòa trong etyl axetat được làm khô bằng $MgSO_4$ và được lọc. Dịch lọc được cô để tạo ra 3-phenyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-ol (130mg, 92%) dưới dạng dầu. m/z = 450 (M+1).

Bước 3: 4-[1-(3-metoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

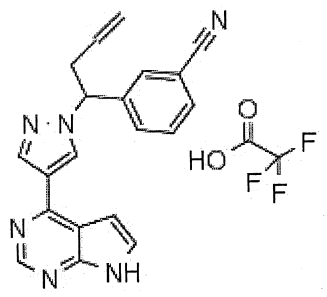


Natri hydrua (9,6mg, 0,00040mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-phenyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-ol (120mg, 0,00027mol) trong DMF (3ml, 0,04mol) và hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C. Phản ứng được khuấy trong 20 phút và metyl iodua (22µl, 0,00035mol) được bổ sung. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Phản ứng được phân bố vào giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra 4-[1-(3-metoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (100mg, 88%) dưới dạng bán rắn. m/z = 464 (M+1).

Bước 4: 4-[1-(3-metoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat

Axit trifloaxetic (2ml, 0,02mol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 4-[1-(3-metoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (80mg, 0,0002mol) trong DCM (3ml, 0,05mol) ở nhiệt độ trong phòng. Nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ sau khi khuấy trong 2 giờ và dung dịch phản ứng được cô để tách loại TFA. Hỗn hợp phản ứng thô được pha loãng bằng metanol (3ml, 0,07mol) và được xử lý bằng etylendiamin (0,3ml, 0,004mol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ và được cô và được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC trên cột C-18 rửa giải bằng gradien ACN:nước chứa TFA 0,2%, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (43mg, 60%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,9 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,2 (b, 1H), 5,7 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (m, 1H). m/z = 334 (M+1).

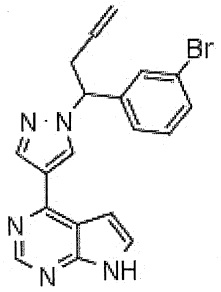
Ví dụ 715: 3-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-en-1-ylbenzonitril trifloaxetat



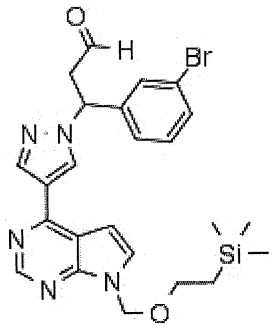
Hỗn hợp chứa [4-1-[1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (20mg, 0,00005mol) trong DMF (2ml, 0,02mol) và kẽm xyanua (60mg, 0,0005mol) được loại khí bằng dòng nitơ. Sau đó hỗn hợp được xử lý bằng tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (40mg, 0,00003mol), được loại khí lại bằng nitơ, và sau đó được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng đến 170°C trong 15 phút. Phản ứng được để nguội, được lọc và được tinh chế bằng HPLC trên cột C-18 rửa giải bằng gradien ACN/nước/TFA để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10mg, 40%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,9 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,1 (b, 1H), 5,6-5,8 (m, 2H), 5,1 (d, 1H), 5 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 3 (m, 1H). m/z = 341 (M+1).

Ví dụ 716: 4-1-[1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin



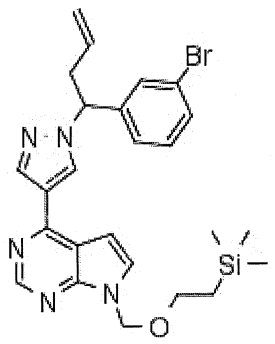
Bước 1: 3-(3-bromophenyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanal



Diisobutyl nhôm hydrua trong hexan (1M, 4ml) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 3-(3-bromophenyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoat (600mg, 0,001mol) trong DCM (6ml,

0,09mol) ở -78°C. Sau khi khuấy trong 4 giờ, phản ứng được làm ngừng bằng metanol lạnh (300µl), và sau đó, amoni clorua bão hòa (500µl) được bổ sung và dung dịch thu được được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được phân bố vào giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng hexan:EtOAc, (2:1 đến 1:2), để thu được 3-(3-bromophenyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanal (400mg, 70%) dưới dạng dầu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,9 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,4 (s, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 6,8 (d, 1H), 6,1 (m, 1H), 5,7 (s, 2H), 4 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (dd, 1H), 1,0 (m, 2H), 0,01(s, 9H). m/z = 526, 528 (M+1).

Bước 2: 4-1-[1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl-7-[2-(trimetylsilyl) etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

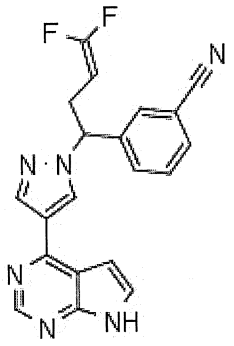


Kali *tert*-butoxit trong THF (1M, 200µl) được bổ sung vào dung dịch chứa metyltriphenylphosphoni iodua (80mg, 0,0002mol) trong THF (2ml, 0,02mol) ở 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được làm lạnh xuống -78°C. 3-(3-bromophenyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanal (90mg, 0,0002mol) trong THF (2ml, 0,02mol) được bổ sung nhỏ giọt. Phản ứng được để ấm dần dần đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được phân bố vào giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra dầu. Sản phẩm được tinh chế bằng FCC trên silicagel rửa giải bằng EtOAc:Hexan, (1:1) để thu được 4-1-[1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl-7-[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (35mg, 40%) dưới dạng dầu. m/z = 524. 526 (M+1).

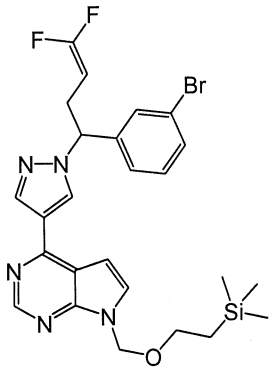
Bước 3: 4-1-[1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 712, Bước 4, nhưng bằng cách sử dụng 4-1-[1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế (10mg, 30%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,9 (s,1H), 8,8 (s,1H), 8,4 (s,1H), 7,8 (s,1H), 7,7 (s,1H), 7,5 (m,2H), 7,3 (m,1H), 7,1 (s,1H), 5,7 (m,2H), 5,2 (d,1H), 5,0 (d,1H), 3,2 (m,1H), 3,0 (m,1H). m/z = 394. 396 (M+1).

Ví dụ 717: 3-(4,4-diflo)-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-en-1-ylbenzonitril



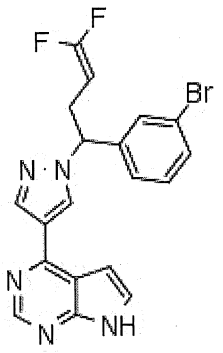
Bước 1: 4-{1-[1-(3-bromophenyl)-4,4-diflobut-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Triphenylphosphin (0,1g, 0,0006mol), dibromdiflometan (50ul, 0,0006mol) và kẽm 0,76M trong THF (0,7ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(3-bromophenyl)-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] propanal (0,05g, 0,00009mol) trong *N,N*-dimetylaxetamit (2ml, 0,02mol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng được phân bố vào giữa

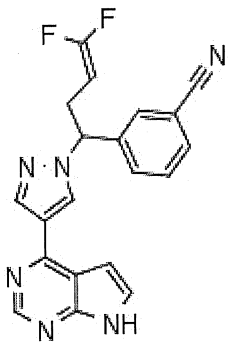
nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaCl bão hòa, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra dầu. Sản phẩm được tinh chế bằng FCC trên silicagel rửa giải bằng EtOAc, hexan (1:2) để thu được 4-{1-[1-(3-bromophenyl)-4,4-diflobut-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (20mg, 40%) dưới dạng dầu trong suốt. m/z = 560. 562 (M+1).

Bước 2: 4-1-[1-(3-bromophenyl)-4,4-diflobut-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 712, Bước 4, nhưng bằng cách sử dụng 4-{1-[1-(3-bromophenyl)-4,4-diflobut-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, hợp chất 4-1-[1-(3-bromophenyl)-4,4-diflobut-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin được điều chế (30mg, 99%) dưới dạng dầu. m/z = 430. 432 (M+1).

Bước 3: 3-4,4-diflo-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-en-1-ylbenzonitril

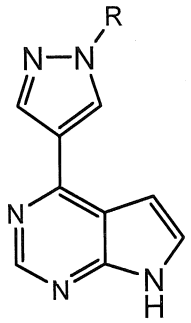


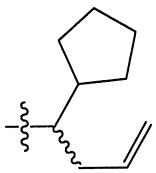
Hỗn hợp chứa 4-1-[1-(3-bromophenyl)-4,4-diflobut-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (30mg, 0,00007mol) trong DMF (2ml, 0,02mol) và kẽm xyanua (80mg, 0,0007mol) được loại khí bằng nitơ. Sau đó hỗn hợp được xử lý bằng

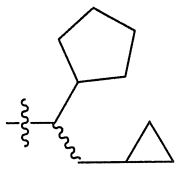
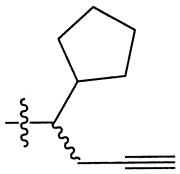
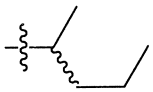
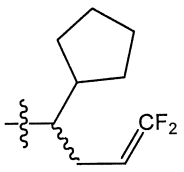
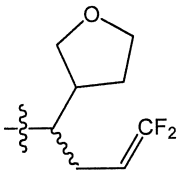
tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (50mg, 0,00004mol) và được loại khí bằng nitơ, và sau đó được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 170°C trong 15 phút. Sau đó, phản ứng được để nguội, được lọc và được tinh chế bằng HPLC trên cột C-18 rửa giải bằng gradien ACN/nước/TFA để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10mg, 30%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,9 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7 -7,8 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,3-4,4 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H). m/z = 377 (M+1).

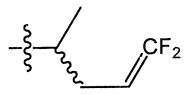
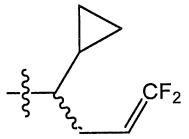
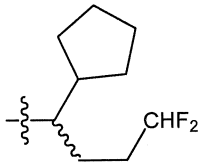
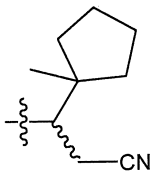
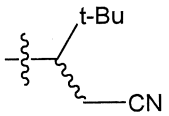
Các hợp chất dưới đây trong bảng 14 được điều chế như được nêu trong cột có tên là "ví dụ điều chế số" và chi tiết về quy trình tổng hợp tiêu biểu được nêu trong bảng 14 dưới đây.

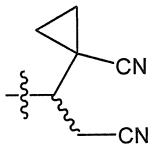
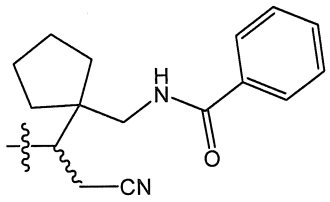
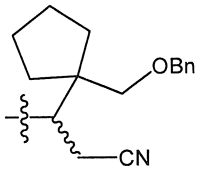
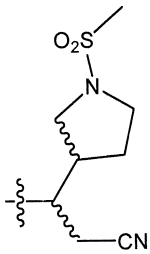
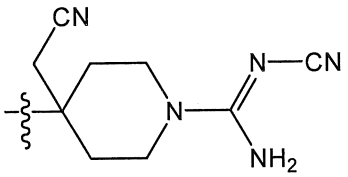
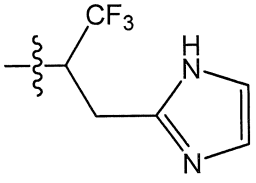
Bảng 14

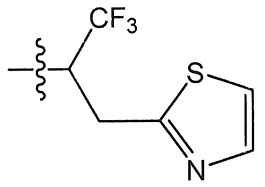
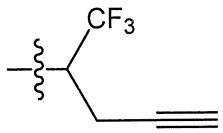
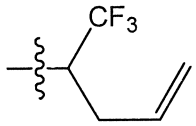
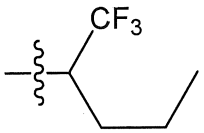
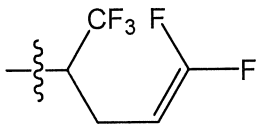
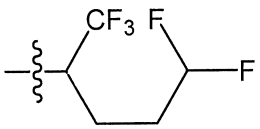


Ví dụ số	Cấu trúc của R	MS (M+H)	Tên	Ví dụ điều chế số
727		308	Muối 4-[1-(1-xyclopentylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	727
728		254	Muối 4-[1-(1-metylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	727

729		452	Muối 4-[1-(1-xyclopentyl-2-xyclopropyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	727
730		306	Muối 4-[1-(1-xyclopentylbut-3-yn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	727
731		310	Muối 4-[1-(1-xyclopentylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	729
732		344	Muối 4-[1-(1-xyclopentyl-4,4-diflobut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	727
733		346	Muối 4-1-[4,4-diflo-1-(tetrahydrofuran-3-yl)but-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	727 Bước 3: và 4, sau đó, 731, bước 1*

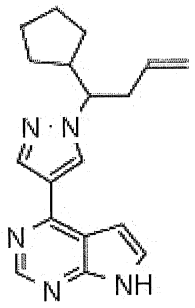
734		254	Muối 4-[1-(1-metylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	727 Bước 3: và 4, sau đó, 731
735		316	Muối 4-[1-(1-xyclopropyl-4,4-diflobut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat	727 Bước 3: và 4, sau đó, 731
736		346	Muối 4-[1-(1-xyclopentyl-4,4-diflobutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin trifloaxetat	731
737		321	Muối 3-(1-metylxyclopentyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	737
738		295	Muối (3R)- và (3S)-4,4-dimetyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-pentannitril trifloaxetat	737

739		304	Muối 1-2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etylxyclopropan-cacbonitril trifloaxetat	739
740		440	N-[(1-2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etyl-xyclopentyl)metyl]benzamit	740
741		427	Muối 3-1-[(benzyloxy)metyl]xyclo-pentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	741
742		386	Muối 3-[1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat	742
743		375	N'-xyano-4-(xyanometyl)-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboximidamit	743
744		348	4-1-[2,2,2-triflo-1-(1H-imidazol-2-ylmetyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin	744

745		379	4-(1-(1R)-2,2,2-triflo-1-[(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)-metyl]etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	745
746		306	4-1-[1-(triflometyl)but-3-yn-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	730
747		308	4-1-[1-(triflometyl)but-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	727
748		310	4-1-[1-(triflometyl)butyl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin	731
749		344	4-1-[4,4-diflo-1-(triflometyl)but-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	732
750		346	4-1-[4,4-diflo-1-(triflometyl)butyl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	731

* Bước 1 trong ví dụ 731 được điều chỉnh như sau: Ph_3P và CF_2Br_2 được kết hợp trong DMAC ở 0°C và sau đó, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng đến khi sự tạo thành ylit được hoàn thành như được xác nhận bằng LCMS. Sau đó, dung dịch chứa ylid được làm lạnh lại xuống 0°C và aldehyt và kẽm được bổ sung vào dung dịch ylid và phản ứng được làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng.

Ví dụ 727: Muối 4-[1-(1-xyclopentylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat



·TFA

Bước 1: Axit (2E)-3-xyclopentylacrylic

Piperidin (0,15ml) và xyclopentancarbaldehyt (1,00g, 10,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit malonic (1,06g, 10,2mol) trong pyridin (1,25ml). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 40°C trong 2 giờ, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh trong bể đá và HCl 2N được bổ sung để axit hóa. Sản phẩm được chiết bằng ete. Dịch chiết ete được rửa bằng dung dịch nước HCl và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, lọc, và dung môi được tách loại trong chân không để thu được sản phẩm (1,30g, 77%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,06 (dd, 1H), 5,80 (dd, 1H), 2,70-2,54 (m, 1H), 1,93-1,32 (m, 8H); MS (ES): 141 (M+H).

Bước 2: Metyl (2E)-3-xyclopentylacrylat

Oxalyl clorua (3,1ml, 37mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa axit (2E)-3-xyclopentylacrylic (1,3g, 9,3mmol) trong DCM (65ml) ở 0°C. Dung dịch thu được được khuấy ở 0°C trong 40 phút, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất dễ bay hơi được làm bay hơi để thu được (2E)-3-xyclopentylacryloyl clorua dưới dạng chất lỏng không màu. Phần (2E)-3-xyclopentylacryloyl clorua này (0,75g, 4,7mol) được hòa tan trong metanol (10ml) và dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi để thu được sản phẩm (700mg, 96%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,94 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,66-2,50 (m, 1H), 1,92-1,27 (m, 8H).

Bước 3: Metyl 3-xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoat

DBU (2,7ml, 18mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (2,9g, 9,2mmol) và metyl

(2E)-3-xyclopentylacrylat (1,70g, 11,0mmol) trong ACN (100ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 96 giờ. ACN được tách loại trong chân không, và cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat. Dung dịch này được rửa bằng HCl 1,0N, tiếp đó rửa bằng nước muối, và sau đó được làm khô bằng natri sulfat, và dung môi được tách loại trong chân không. Sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien từ 0-70% etyl axetat trong hexan) thu được sản phẩm (2,73g, 63%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,84 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,46 (dt, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,18 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,59-2,42 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,75-1,10 (m, 7H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES): 470 (M+H).

Bước 4: 3-xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanal

Diisobutyl nhôm hydrua 1,00M trong DCM (2,35ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa metyl 3-xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanoat (0,501g, 1,07mmol) trong THF (5,0ml) ở -78°C. Phản ứng được khuấy kết hợp với làm ấm dần dần đến -10°C trong 2 giờ. Ở nhiệt độ này, một phần khác của diisobutyl nhôm hydrua 1,0M trong DCM (1,50ml) được bổ sung. Khi phản ứng được xác nhận là đã được hoàn thành bằng LCMS, dung dịch bão hòa chứa K/Na tartrat được bổ sung, tiếp đó bổ sung ete. Hỗn hợp thu được được khuấy trong hai giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lớp hữu cơ được phân tách và được rửa bằng nước, và nước muối, sau đó được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được tách loại trong chân không để thu được dầu nhớt, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

MS (ES): 442 (M+H).

DMSO (151µl, 2,13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,108ml, 1,28mmol) trong DCM (10,0ml) ở -78°C. Sau khi khuấy trong 5 phút, 3-xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-ol (471mg, 1,07mmol) trong DCM (3,00ml) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở -78°C. Sau đó, TEA (594µl, 4,26mmol) được bổ sung. Sau đó hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung, và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng

HCl 0,1N, nước, dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và nước muối, và sau đó được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được tách loại trong chân không. Sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-60% etyl axetat trong hexan) thu được sản phẩm (384mg, 82%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,73 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 6,88 (br s, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,66-4,49 (m, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,40 (ddd, 1H), 2,95 (ddd, 1H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,01-1,21 (m, 8H), 0,98 (t, 2H), 0,00 (s, 9H); MS (ES):440(M+H).

Bước 5: 4-[1-(1-xyclopentylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Triphenylmetylphosphoni bromua (77,8mg, 0,218mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa kali tert-butoxit 1,0M trong THF (0,207ml) trong THF (2,0ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và để khuấy trong 30 phút. Dung dịch chứa 3-xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanal (0,100g, 0,228mmol) trong THF (2,0ml) được bổ sung. Sau 30 phút, hỗn hợp được làm ngừng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa và sau đó, sản phẩm được chiết bằng ete. Dịch chiết ete được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được tách loại trong chân không. Sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-40% etyl axetat trong hexan) thu được sản phẩm (40mg, 44%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,84 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,83 (br s, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,60 (ddt, 1H), 5,01 (dq, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 3,99 (dt, 1H), 3,54 (t, 2H), 2,79-2,60 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,75-1,41 (m, 5H), 1,37-1,12 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES): 438 (M+H).

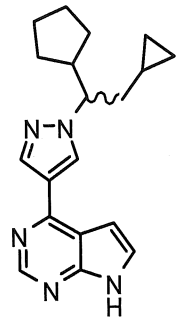
Bước 6. Muối 4-[1-(1-xyclopentylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat

4-[1-(1-xyclopentylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl) etoxy]-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (13mg, 0,030mmol) được hòa tan trong DCM (3ml) và TFA (0,5ml) được bổ sung. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được tách loại trong chân không. Cặn được hòa tan trong THF (2ml), và NaOH 6N (1ml) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 1 giờ, và sau đó được phân bố vào giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được tách loại trong chân không. Việc tinh chế qua HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien H_2O và ACN chứa TFA 0,1%) thu được sản phẩm (10mg, 80%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,73 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 5,60 (ddt, 1H), 5,00-4,93 (m, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,23 (dt, 1H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,47-2,34 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,68-1,22 (m, 6H), 1,21-1,09 (m, 1H); MS (ES): 308 (M+H).

Ví dụ 729: Muối 4-[1-(1-xyclopentyl-2-xyclopropyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin □trifloaxetat



·TFA

Bước 1. Muối 4-[1-(1-xyclopentyl-2-xyclopropyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat

Dung dịch chứa 4-[1-(1-xyclopentylbut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (được điều chế trong ví dụ 727, Bước 5) (54,0mg, 0,123mmol) trong DCM (1ml) được bổ sung vào dung dịch ete mới được điều chế chứa lượng dư CH_2N_2 giữ ở 0°C. Paladi axetat (10,0mg, 0,044mol) được bổ sung. Sau khi để yên trong 2 giờ, lượng dư CH_2N_2 được làm ngừng bằng cách bổ sung axit axetic. Sau đó, dung dịch được pha loãng bằng lượng DCM khác, rửa lần lượt bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước, và nước muối, và được làm khô bằng natri sulfat, và dung môi được tách loại trong chân không. Việc tinh chế qua HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien H_2O và ACN chứa TFA 0,1%) thu được sản phẩm (13mg, 18%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,05 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,59 (t, 2H), 2,57-2,36 (m, 1H), 2,15-2,00 (m,

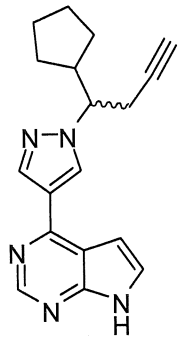
1H), 2,00-1,83 (m, 1H), 1,79-1,40 (m, 6H), 1,37-1,09 (m, 2H), 0,97 (t, 2H), 0,55-0,26 (m, 3H), 0,07-⁻0,15 (m, 11H); MS (ES): 452 (M+H).

Bước 2: Muối 4-[1-(1-xyclopentyl-2-xyclopropyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat

Muối 4-[1-(1-xyclopentyl-2-xyclopropyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat (13mg, 0,023mol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong dung dịch chứa DCM (2ml) chứa TFA (1,5ml) trong hai giờ. Dung môi được tách loại trong chân không. Cặn thu được được tái hòa tan trong THF (3ml), và NaOH 6N (2ml) được bổ sung. Sau khi khuấy trong một giờ, hỗn hợp được phân bố vào giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được tách loại trong chân không. Việc tinh chế qua HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien H_2O và ACN chứa TFA 0,1%) thu được sản phẩm (9mg, 90%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6–DMSO): δ 12,75 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,19 (dt, 1H), 2,43-2,29 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,68-1,37 (m, 5H), 1,35-1,08 (m, 3H), 0,43-0,26 (m, 2H), 0,24-0,13 (m, 1H), 0,07-⁻0,03 (m, 1H), ⁻0,14- ⁻0,24 (m, 1H); MS (ES): 322 (M+H).

Ví dụ 730: Muối 4-[1-(1-xyclopentylbut-3-yn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat


·TFA

Bước 1. 4-[1-(1-xyclopentylbut-3-yn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Dung dịch chứa 3-xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanal (được điều chế như trong ví dụ 727, Bước 4) (61,0mg, 0,139mmol) trong metanol (1,0ml) được bổ sung vào hỗn hợp

chứa kali cacbonat (38,4mg, 0,278mmol) trong metanol (2,0ml) ở 0°C, tiếp đó bổ sung dung dịch chứa dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (40,0mg, 0,208mmol) trong metanol (1,0ml). Hỗn hợp được làm ấm dần đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước, amoni clorua bão hòa, và sau đó được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được tách loại trong chân không để thu được sản phẩm, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (52mg, 86%).

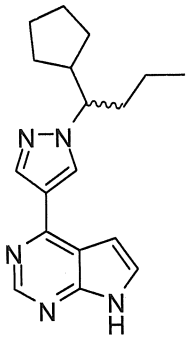
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,85 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,14 (ddd, 1H), 3,53 (t, 2H), 2,90 (ddd, 1H), 2,79 (ddd, 1H), 2,66-2,49 (m, 1H), 1,98 (t, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,78-1,44 (m, 5H), 1,39-1,11 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES): 436 (M+H).

Bước 2: Muối 4-[1-(1-xyclopentylbut-3-yn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat

Dung dịch chứa 4-[1-(1-xyclopentylbut-3-yn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (52mg, 0,12mmol) trong DCM (3ml) và TFA (1ml) được khuấy trong 2 giờ. Dung môi được tách loại trong chân không. Cặn thu được được hòa tan trong THF (3ml) và NaOH 6N (2ml) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp được phân bố vào giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được tách loại trong chân không. Việc tinh chế qua HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien H_2O và ACN chứa TFA 0,1%) thu được sản phẩm (30mg, 60%).

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ 12,72 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,34 (dt, 1H), 2,97-2,69 (m, 3H), 2,50-2,32 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 1H), 1,70-1,09 (m, 7H); MS (ES): 306 (M+H).

Ví dụ 731: Muối 4-[1-(1-xyclopentylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat

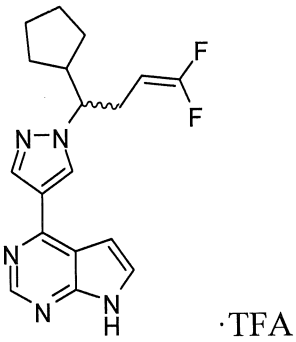


·TFA

Muối 4-[1-(1-xyclopentylbut-3-yn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin trifloaxetat (được điều chế trong ví dụ 729) (20mg, 0,048mmol) được hòa tan trong metanol (2ml) và lượng xúc tác Pd-C 5% được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí hydro 1atm qua bình cầu được nối thêm. Sau 2 giờ, hỗn hợp được lọc và được tinh chế qua HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien H_2O và ACN chứa TFA 0,1%) để thu được sản phẩm (14mg, 69%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,73 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,11 (dt, 1H), 2,43-2,26 (m, 1H), 2,02-1,70 (m, 3H), 1,68-1,35 (m, 4H), 1,33-0,89 (m, 5H), 0,83 (t, 3H); MS (ES): 310 (M+H).

Ví dụ 732: Muối 4-[1-(1-xyclopentyl-4,4-diflobut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat



·TFA

Bước 1. 4-[1-(1-xyclopentyl-4,4-diflobut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Triphenylphosphin (294mg, 1,12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-xyclopentyl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanal (được điều chế như trong ví dụ 727, Bước 4) (181mg, 0,41mmol) trong *N,N*-dimetylaxetamit (3,6ml), tiếp đó bổ sung dibromodiflometan (235mg, 1,12mmol). Sau đó, Rieke® kẽm (1,8ml huyền phù chứa 2,5g trong 50ml

THF) được bổ sung một phần. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Hỗn hợp được lọc thông qua đất có nhiều tảo cát. Dịch lọc được phân bố vào giữa ete và nước. Lớp ete được rửa bằng nước, và nước muối, sau đó được làm khô bằng natri sulfat, và dung môi được tách loại trong chân không. Sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien từ 0-30% etyl axetat trong hexan) thu được sản phẩm (104mg, 53%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,91 (s, 1H), 8,51 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,05 (ddd, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,60 (t, 2H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,07-0,87 (m, 10H), 0,00 (s, 9H); MS (ES): 474 (M+H).

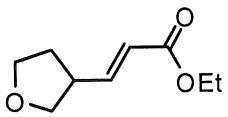
Bước 2: Muối 4-[1-(1-xyclopentyl-4,4-diflobut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat

Dung dịch chứa 4-[1-(1-xyclopentyl-4,4-diflobut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (41mg, 0,086mmol) trong DCM (3ml) và TFA (1,5ml) được khuấy trong hai giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch được cô trong chân không. Cặn thu được được tái hòa tan trong THF (3ml), và NaOH 6N (2ml) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp được phân bố vào giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được tách loại trong chân không. Việc tinh chế qua HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien H_2O và ACN chứa TFA 0,1%) thu được sản phẩm mong muốn (39mg, 98%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,72 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,32 (ddt 1H), 4,20 (dt, 1H), 2,72-2,37 (m, 3H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,69-1,06 (m, 7H); MS (ES): 344 (M+H).

Nếu chất nhận tiếp hợp, như được sử dụng trong ví dụ 737, Bước 3 không được bán trên thị trường, hợp chất được tạo ra theo quy trình được nêu dưới đây đối với etyl (2E)-3-(tetrahydrofuran-3-yl)acrylat (theo quy trình điều chế trong ví dụ 733).

Quy trình điều chế etyl (2E)-3-(tetrahydrofuran-3-yl)acrylat:



Bước A: Tetrahydrofuran-3-carbaldehyt

Tetrahydrofuran-3-ylmetanol (0,701ml, 7,23mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa Dess-Martin periodinan (3,37g, 7,95mmol) trong DCM (20ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ, và sau đó, dung môi được tách loại trong chân không. Sắc ký cột nhanh (bằng cách sử dụng DCM làm chất rửa giải) thu được sản phẩm dưới dạng dầu trong suốt, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

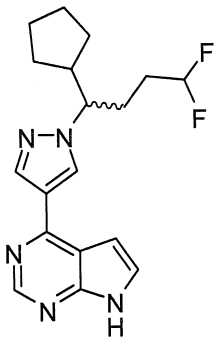
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,65 (d, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 2H).

Bước B: Etyl (2E)-3-(tetrahydrofuran-3-yl)acrylat

Trietyl phosphonoaxetat (1,72ml, 8,68mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp ở 0°C chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng) (382mg, 9,40mmol) trong DMF (15,0ml) (THF có thể cũng được sử dụng). Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút, sau đó được tái làm lạnh xuống 0°C, ở thời điểm này dung dịch chứa tetrahydrofuran-3-carbaldehyt (724mg, 7,23mmol) trong DMF (4,0ml) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 1,5 giờ, ở thời điểm này hỗn hợp được pha loãng bằng nước và sản phẩm được chiết bằng ete. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được tách loại trong chân không. Sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien từ 0-40% etyl axetat trong hexan) thu được sản phẩm (640mg, 52%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,87 (dd, 1H), 5,86 (dd, 1H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,79 (dq, 1H).

Ví dụ 736: Muối 4-[1-(1-xyclopentyl-4,4-diflobutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trifloaxetat

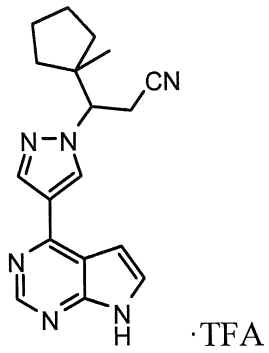


·TFA

Muối 4-[1-(1-xyclopentyl-4,4-diflobut-3-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin trifloaxetat (được điều chế như trong ví dụ 731) (20,0mg, 0,041mmol) được hòa tan trong metanol (3ml), và lượng xúc tác Pd 5% trên nguyên tử C được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, trong môi trường khí hydro được cung cấp bởi bình cầu nối thêm. Hỗn hợp được lọc và được tinh chế qua HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien H_2O và ACN chứa TFA 0,1%) để thu được sản phẩm (4mg, 21%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,05 (tt, 1H), 4,17 (dt, 1H), 2,47-2,34 (m, 1H), 2,14-1,08 (m, 12H); MS (ES): 346 (M+H).

Ví dụ 737: Muối 3-(1-metylxyclopentyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat



·TFA

Bước 1. 1-metylxyclopentancarbaldehyt

Một phần chất rắn kali *tert*-butoxit (1,44g, 12,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa xyclopentancarbaldehyt (1,00ml, 9,36mmol) trong DCM (47ml) ở 0°C, tiếp đó bổ sung một phần metyl iodua (1,7ml, 28mmol). Sau 30 phút ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này trong 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước muối, và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được gạn và cô, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong Bước 2.

Bước 2: (2Z)- và (2E)-3-(1-metylxyclopentyl)acrylonitril

Dung dịch chứa dietyl xyanometylphosphonat (1,59ml, 9,81mmol) trong THF (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa kali tert-butoxit 1,0M trong THF (9,36ml) ở 0°C. Bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong

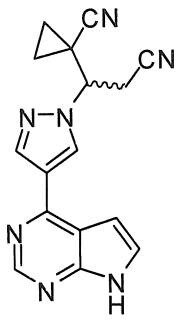
phòng, tiếp đó tái làm lạnh xuống 0°C, ở thời điểm này dung dịch chứa 1-metylxyclopentancarbaldehyt (1,0g, được tạo ra trong bước 1) trong THF (2ml) được bổ sung nhỏ giọt. Bể được bỏ ra và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Nước và etyl ete được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp nước được chiết tiếp bằng etyl ete. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được hấp phụ lên silicagel trong chân không. Sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien từ 0-10% etyl axetat trong hexan) thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp với hexan, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong Bước 3.

Bước 3: Muối 3-(1-metylxyclopentyl)-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat

Hỗn hợp chứa (2Z)- và (2E)-3-(1-metylxyclopentyl)acrylonitril (0,12g, 0,9mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,134g, 0,426mmol) trong ACN (3ml), tiếp đó bổ sung DBU (0,13ml, 0,90mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 6 giờ. ACN được tách loại trong chân không. Etyl axetat được bổ sung, tiếp đó bổ sung HCl 0,1N. Lớp nước được chiết bằng ba phần etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Nguyên liệu thô được khử bảo vệ bằng cách khuấy với TFA (2ml) trong DCM (8ml) trong 2 giờ. Dung môi và TFA được tách loại trong chân không. THF (8ml) được sử dụng để hòa tan cặn, và natri hydroxit 6,0M trong nước (8ml) được bổ sung. Phản ứng được khuấy trong hỗn hợp bazơ này trong 2 giờ. Etyl axetat được sử dụng để chiết sản phẩm. Dịch chiết kết hợp được làm khô bằng (Na_2SO_4) và dung môi được tách loại trong chân không. Tinh chế qua HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien H_2O và ACN chứa TFA 0,1%) thu được sản phẩm (44mg, 24%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6–DMSO): δ 12,71 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,72 (dd, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 1,74-1,51 (m, 6H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,09-1,00 (m, 1H), 0,97 (s, 3H); MS (ES): 321 (M+H).

Ví dụ 739: Muối 1-2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etylxyclopropancacbonitril trifloaxetat



·TFA

Bước 1: 1-(hydroxymetyl)xyclopropancacbonitril

Etyl 1-xyanoxyclopropancarboxylat (801mg, 5,76mmol) trong THF (12.0ml) được xử lý bằng lithi tetrahydroborat (251mg, 11,5mmol). Dung dịch được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1,5 giờ. Khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, phản ứng được làm ngừng bằng nước, và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra dầu trong suốt, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo (482mg, 86%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,61 (s, 2H), 1,27 (dd, 2H), 0,98 (dd, 2H).

Bước2: 1-formylxyclopropancacbonitril

Dess-Martin periodinan (1,11g, 2,62mmol) được hòa tan trong DCM (12ml) và 1-(hydroxymetyl)xyclopropancacbonitril (231mg, 2,38mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong một giờ. Sau đó hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien từ 0-80% etyl axetat trong hexan) để thu được sản phẩm (106mg, 46%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ□ 9,35 (s, 1H), 1,79-1,74 (m, 4H).

Bước 3: 1-[(E)-2-xyanovinyl]xyclopropancacbonitril

Dung dịch chứa dietyl xyanometylphosphonat (210mg, 1,2mmol) trong THF (2ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào dung dịch chứa kali tert-butoxit 1,0M trong THF (1,12ml) ở 0°C. Bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau đó, dung dịch được làm lạnh lại xuống 0°C và dung dịch chứa 1-formylxyclopropancacbonitril (101mg, 1,06mmol) trong THF (1,0ml) được bổ sung nhỏ giọt. Bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng ete và nước, dung dịch ete được phân tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và dung môi

được tách loại trong chân không. Sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien từ 0-60% etyl ete trong hexan) để thu được sản phẩm (24mg, 19%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,94 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 1,80 (dd, 2H), 1,39 (dd, 2H).

Bước 4: 1-2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin -4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etylxyclopropancacbonitril

DBU (58ul, 0,39mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (61,4mg, 0,195mmol) và 1-[(E)-2-xyanovinyl]xyclopropancacbonitril (23mg, 0,19mmol) trong ACN (2ml) và hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ. ACN được làm bay hơi, và cặn được hòa tan trong etyl axetat. Dung dịch này được rửa bằng HCl 1,0N, nước, và nước muối, và được làm khô bằng natri sulfat, và dung môi được tách loại trong chân không. Sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien từ 0-80% etyl axetat trong hexan) thu được sản phẩm (49mg, 58%).

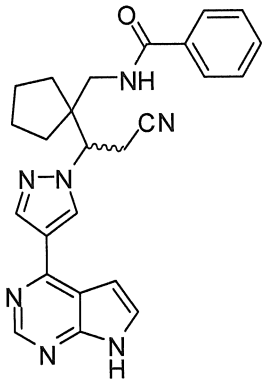
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,85 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,54 (dd, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 1,62 (ddd, 1H), 1,45 (ddd, 1H), 1,34 (ddd, 1H), 1,25 (ddd, 1H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES): 434 (M+H).

Bước 5: Muối 1-2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etylxyclopropancacbonitril trifloaxetat

1-2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etylxyclopropancacbonitril (48mg, 0,11mmol) được khuấy trong hỗn hợp chứa DCM (3ml) và TFA (2ml) trong 3 giờ. Dung môi được tách loại trong chân không và cặn được tái hòa tan trong THF (3ml). NaOH 6N (2ml) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được phân bố vào giữa etyl axetat và nước. Các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được tách loại trong chân không. Tinh chế qua HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien H_2O và ACN chứa TFA 0,1%) thu được sản phẩm (20mg, 43%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,74 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 1,55-1,30 (m, 4H); MS (ES): 304 (M+H).

Ví dụ 740: N-[(1-2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etylxyclopentyl)metyl]benzamit



Bước 1: Metyl 1-xyanoxyclopentancarboxylat

Kali cacbonat (8,37g, 60,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit axetic, este xyano, metyl (2,66ml, 30,3mmol) và 1,4-dibromobutan, (3,62ml, 30,3mmol) trong axeton (50ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được lọc thông qua đất có nhiều tảo cát và cô. Cặn thu được được phân bố vào giữa ete và dung dịch NH_4Cl bão hòa, và lớp nước được chiết bằng hai phần ete khác. Dịch chiết ete kết hợp được rửa bằng nước muối, và được làm khô bằng natri sulfat, sau đó được lọc và dung môi được tách loại trong chân không. Sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien từ 0-30% etyl axetat trong hexan) thu được sản phẩm (2,92g, 63%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,82 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 4H), 1,93-1,82 (m, 4H).

Bước 2: Metyl 1-[(tert-butoxycacbonyl)amino]metylxyclopentancarboxylat

Coban diclorua (2,1g, 16,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 1-xyanoxyclopentancarboxylat (1,26g, 8,22mmol) trong metanol (100ml). Hỗn hợp màu đỏ tía được làm lạnh trong bể nước đá. Natri tetrahydroborat (3,11g, 82,2mmol) được bổ sung từng phần cẩn thận (tỏa nhiệt) để tạo ra hỗn hợp màu đen. Khi việc bổ sung được hoàn thành, ngừng làm lạnh và phản ứng được khuấy trong 40 phút trong nitơ và phản ứng được làm ngừng bằng cách bổ sung cẩn thận HCl 1N (700ml). Metanol được tách loại trong chân không, và sau đó, dung dịch được kiềm hóa (pH ~ 9) bằng cách bổ sung dung dịch NH_4OH đậm đặc. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (6 lần), và dịch chiết

DCM kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và được cô để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Di-*tert*-butyl dicacbonat (1,31g, 6,01mmol) được bổ sung vào amin thô trong DCM (50ml) và phản ứng được khuấy ở 25°C trong 30 phút. Phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat ba lần. Dịch chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc, và dung môi được tách loại trong chân không. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được sản phẩm mong muốn (1,5g, 71%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5,03 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26 (d, 2H), 2,02-1,33 (m, 17H).

Bước 3: tert-butyl [1-(hydroxymetyl)xyclopentyl]metylcarbamat

Diisobutyl nhôm hydrua 1,0M trong DCM (17,5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa metyl 1-[(*tert*-butoxycacbonyl)amino] metylxyclopentancarboxylat (1,50g, 5,83mmol) trong THF (25,0ml) ở -78°C. Phản ứng được khuấy trong 2 giờ với làm ấm từ từ đến -10°C. Dung dịch bão hòa chứa K/Na tartrat được bổ sung, tiếp đó bổ sung ete. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường và lớp hữu cơ được phân tách và được rửa bằng nước, và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, và dung môi được tách loại trong chân không để thu được sản phẩm (1,03g, 77%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,90 (br s, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,06 (d, 2H), 1,5-1,17 (m, 8H), 1,44 (s, 9H).

Bước 4: tert-butyl [(1-formylxyclopentyl)metyl]carbamat

DMSO (637µl, 8,97mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (456µl, 5,38mmol) trong DCM (30,0ml) ở -78°C và hỗn hợp thu được được khuấy trong 5 phút. *tert*-butyl [1-(hydroxymetyl)xyclopentyl]metylcarbamat (1,03g, 4,48mmol) trong DCM (10,0ml) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút ở -78°C. TEA (2,50ml, 17,9mmol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Nước được bổ sung. Pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng HCl 0,1N, nước, dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và nước muối, và sau đó được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được tách loại trong chân không để thu được sản phẩm (957mg, 94%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,39 (s, 1H), 4,94 (br s, 1H), 3,25 (d, 2H), 1,89-1,46 (m, 8H), 1,41 (s, 9H).

Bước 5: tert-butyl (1-[(E)-2-xyanovinyl]xyclopentylmetyl)carbamat và tert-butyl (1-[(Z)-2-xyanovinyl]xyclopentylmetyl)carbamat

Dung dịch chứa dietyl xyanometylphosphonat (820mg, 4,6mmol) trong THF (6,0ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa kali tert-butoxit 1,0M trong THF (4,4ml) ở 0°C. Bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh lại xuống 0°C và dung dịch chứa *tert*-butyl [(1-formylxyclopentyl)metyl]carbamat (952mg, 4,19mmol) trong THF (4,0ml) được bổ sung nhỏ giọt. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và hỗn hợp đã làm ấm được khuấy trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ete và nước. Lớp hữu cơ được phân tách và rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng natri sulfat, sau đó được lọc, và dung môi được tách loại trong chân không để thu được sản phẩm (1,05g, 99%) dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân (*E*) và (*Z*).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,71 (d, 1H, *E*), 6,46 (d, 1H, *Z*), 5,36 (d, 1H, *Z*), 5,36 (d, 1H, *E*), 4,70 (br s, 1H, *Z*), 4,51 (br s, 1H, *E*), 3,25 (d, 2H, *Z*), 3,18 (d, 2H, *E*), 1,88-1,48 (m, 8H (*E*) và 8H (*Z*)), 1,43 (s, 9H (*E*) và 9H (*Z*)); MS (ES):151(M+H-Boc).

Bước 6: tert-butyl [(1-2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etylxyclopentyl)metyl]carbamat

DBU (0,168ml, 1,12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (355mg, 1,12mmol) và *tert*-butyl (1-[(E)-2-xyanovinyl]xyclopentylmetyl)carbamat và *tert*-butyl (1-[(Z)-2-xyanovinyl]xyclopentylmetyl)carbamat dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân (329mg, 1,31mmol) trong ACN (10ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ, tiếp đó gia nhiệt đến 60°C trong 2,5 giờ. ACN được tách loại trong chân không và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng 0-55% etyl axetat trong hexan) để thu được sản phẩm (350mg, 55%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,85 (s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,37 (br s, 1H), 4,52 (dd, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,90 (dd, 1H), 1,84-1,47 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES):566(M+H).

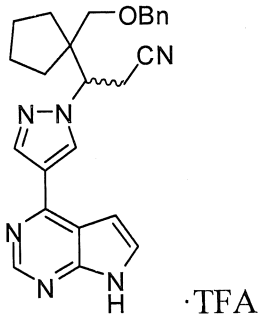
Bước 7: N-[(1-2-xyano-1-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] etylxyclopentyl)metyl]benzamit

Dung dịch chứa *tert*-butyl [(1-2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etylxyclopentyl)metyl]carbamat (175mg, 0,309mmol) trong DCM (5ml) và TFA (5ml) được khuấy trong 3 giờ và sau đó,dung môi được tách loại trong chân không. Cặn thu được được khuấy trong hỗn hợp chứa THF (3ml) và NaOH 6N (3ml) trong 3 giờ. THF được tách loại trong chân không, và nước (10ml) được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng vài phần DCM chứa isopropanol 15%. Dịch chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được tách loại trong chân không để thu được sản phẩm, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (ES): 336(M+H).

TEA (17µl, 0,12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-[1-(aminometyl)xyclopentyl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril (31mg, 0,060mmol) và benzoyl clorua (7,0µl, 0,060mol) trong DCM (1,0ml). Sau 15 phút, dung môi được tách loại trong chân không và hỗn hợp được tinh chế qua HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải lần đầu với gradien H_2O và ACN chứa TFA 0,1%, tiếp đó tinh chế bằng sắc ký, rửa giải bằng gradien H_2O và ACN chứa NH_4OH 0,15%) để thu được sản phẩm (7mg, 27%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 4,83 (dd, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,68-1,12 (m, 7H); MS (ES): 440 (M+H).

Ví dụ 741: Muối 3-1-[(benzyloxy)metyl]xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat



·TFA

Bước 1: 1-(hydroxymetyl)xyclopentancacbonitril

Hỗn hợp chứa metyl 1-xyanoxyclopentancarboxylat (được điều chế trong ví dụ 740, bước 1) (500mg, 3,0mmol) trong THF (7ml) được xử lý bằng lithi tetrahydroborat (100mg, 6,0mmol). Dung dịch thu được được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3 giờ, sau đó, khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm ngừng bằng cách bổ sung nước, và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, sau đó được lọc và dung môi được tách loại trong chân không để thu được sản phẩm (387mg, 95%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,62 (s, 2H), 2,39-1,60 (m, 8H).

Bước 2: 1-[(benzyloxy)metyl]xyclopentancacbonitril

Natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,101g, 2,52mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(hydroxymetyl)xyclopentancacbonitril (0,30g, 2,0mmol) trong DMF (4ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 20 phút, tiếp đó bổ sung benzyl bromua (0,28ml, 2,4mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 64 giờ. Natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,060g, 1,5mmol) và benzyl bromua (0,18ml, 1,5mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy thêm 30 phút nữa. Sau đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp, tiếp đó bổ sung nước muối, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết được kết hợp và được làm khô bằng natri sulfat, và sau đó, dung môi được tách loại trong chân không. Nước được bổ sung vào cặn thu được. Sản phẩm được phân tách bằng cách chiết bằng dietyl ete. Dịch chiết ete được làm khô bằng natri sulfat, và dung môi được làm bay hơi. Sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien từ 0-30% etyl axetat trong hexan) thu được sản phẩm (330mg, 64%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,40-7,27 (m, 5H), 4,62 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,18-2,03 (m, 2H), 1,90-1,62 (m, 6H).

Bước 3: 1-[(benzyloxy)metyl]xyclopentancarbaldehyt

Diisobutyl nhôm hydrua 1,0M trong hexan (0,8ml) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 1-[(benzyloxy)metyl]xyclopentancacbonitril (0,16g, 0,75mmol) trong toluen (5ml) ở 0°C. Phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ, trong thời gian này nitril ban đầu được tiêu thụ. Phản ứng được làm lạnh xuống -78°C và được làm ngừng bằng cách bổ sung metanol. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và HCl 3N được bổ sung. Sau khi khuấy trong 45 phút, NaCl rắn được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng ba phần etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được làm khô bằng (Na_2SO_4), và được

lọc, và dung môi được tách loại trong chân không. Sắc ký cột nhanh cặn thu được (rửa giải bằng gradien từ 0-30% etyl axetat trong hexan) thu được sản phẩm (20mg, 12%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,60 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 5H), 4,52 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 6H).

Bước 4: (2E)- và (2Z)-3-1-[(benzyloxy)metyl]xyclopentylacrylonitril

Kali tert-butoxit 1,0M trong THF (0,10ml) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa dietyl xyanometylphosphonat (18µl, 0,11mmol) trong THF (1ml). Hỗn hợp thu được được khuấy 30 phút, sau đó dung dịch chứa 1-[(benzyloxy)metyl] xyclopentancarbaldehyt (0,020g, 0,092mmol) trong THF (1ml) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ. Sau đó, nước được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp thu được được chiết bằng ba phần etyl ete. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng natri sulfat, được gạn từ natri sulfat, và dung môi được tách loại trong chân không để thu được sản phẩm, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước cộng hợp liên hợp tiếp theo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37-7,27 (m, 5H), 6,80 (d, 1H (E)), 6,59 (d, 1H (Z)), 5,34 (d, 1H (E)), 5,33 (d, 1H (Z)), 4,53 (s, 2H (Z)), 4,50 (s, 2H (E)), 3,45 (s, 2H (Z)), 3,31 (s, 2H (E)), 1,80-1,55 (m, 8H); MS (ES)=242(M+H).

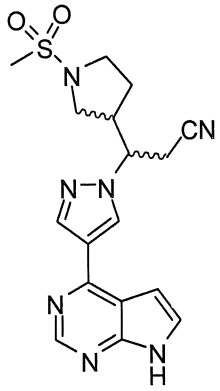
Bước 5: Muối 3-1-[(benzyloxy)metyl]xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat

DBU (18µl, 0,12mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa (2E)- và (2Z)-3-1-[(benzyloxy)metyl]xyclopentylacrylonitril (được tạo ra trong Bước 4) và 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,037g, 0,12mmol) trong ACN (1,5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ, và sau đó được gia nhiệt đến 60°C trong 28 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete và HCl 0,1N. Các lớp được phân tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết etyl axetat được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được gạn, và dung môi được tách loại trong chân không. Cặn thu được được hòa tan trong DCM (3ml) và TFA (0,75ml), và dung dịch này được khuấy trong 3 giờ. Dung môi được tách loại trong chân không, và cặn thu được được hòa tan trong THF (5ml) và natri hydroxit 6,0M trong nước (3ml) và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp

phản ứng được chiết bằng ba phần etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được gạn, và dung môi được tách loại trong chân không. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien H_2O và ACN chứa TFA 0,1%) và làm đông khô để thu được sản phẩm mong muốn (10mg, 20% trong hai bước).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,71 (br s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,38-7,23 (m, 5H), 7,19-7,16 (m, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,05 (d, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,66-1,27 (m, 7H); MS (ES): 427 (M+H).

Ví dụ 742: Muối 3-[1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat



·TFA

Bước 1: Benzyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa boran 1,0M trong THF (16,4ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa axit 1-[(benzyloxy)cacbonyl]pyrolidin-3-carboxylic (1,0g, 4,0mmol) trong THF (37ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và HCl 10% (50ml) được bổ sung. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng DCM, và dịch chiết được rửa liên tiếp bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, sau đó được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và dung môi được tách loại trong chân không. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước oxy hóa kế tiếp.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39-7,26 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,61-3,31 (m, 5H), 3,18 (dt, 1H), 2,75 (br s, 0,45H), 2,59 (br s, 0,45H), 2,49-2,31 (m, 1H), 2,19 (br s, 0,1H), 2,05-1,89 (m, 1H), 1,77-1,58 (m, 1H); MS (ES): 236 (M+H).

Bước 2: Benzyl 3-formylpyrolidin-1-carboxylat

DMSO (597µl, 8,42mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (427µl, 5,05mmol) trong DCM (25ml) ở -78°C. Sau 5 phút, benzyl 3-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-carboxylat (được tạo ra trong bước 1) được bổ sung. Phản ứng được tiếp tục trong 30 phút ở -78°C. Sau đó, TEA (2,3ml, 17mmol) được bổ sung. Sau đó hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, nước được bổ sung. Các lớp được phân tách và pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng HCl 0,1N, nước, $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối. Sau đó, pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được tách loại trong chân không để thu được sản phẩm (0,82g, 88% trong hai bước).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,68 (d, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,79 (dd, 1H), 3,65-3,35 (m, 3H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,32-2,04 (m, 2H).

Bước 3: Benzyl 3-[(E)-2-xyanovinyl]pyrolidin-1-carboxylat và benzyl 3-[(Z)-2-xyanovinyl]pyrolidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa dietyl xyanometylphosphonat (820mg, 4,6mmol) trong THF (6,0ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa kali tert-butoxit 1,0M trong THF (4,40ml) ở 0°C. Bể làm lạnh được bỏ ra và phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch chứa benzyl 3-formylpyrolidin-1-carboxylat (0,82g, 2,3mmol) trong THF (4,00ml) được bổ sung nhỏ giọt. Ngừng làm lạnh và phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được pha loãng bằng ete và nước, các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp đó rửa bằng nước muối, và sau đó được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và dung môi được tách loại trong chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien từ 0-35% etyl axetat trong hexan) để thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân *E* và *Z* (246mg, 42%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,41-7,27 (m, 5H), 6,70-6,58 (m, 0,3H (*E*)), 6,38 (dt, 0,7H (*Z*)), 5,50-5,30 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,79-3,11 (m, 5H), 2,27-2,06 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 1H); MS (ES):279 (M+Na).

Bước 4: Benzyl 3-2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etylpyrolidin-1-carboxylat

4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (250mg, 0,78mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa benzyl 3-[(E)-2-xyanovinyl]pyrolidin-1-carboxylat và benzyl 3-[(Z)-2-xyanovinyl]pyrolidin-1-carboxylat (241mg, 0,940mmol) và DBU (234µl, 1,57mmol) trong ACN (13ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Dung môi được tách loại trong chân không. Cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng HCl 1N, nước, $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối. Dung dịch đã rửa được làm khô bằng natri sulfat và dung môi được tách loại trong chân không. Việc tinh chế qua sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng gradien 0-100% [5% MeOH/DCM] trong hexan) thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang (400mg, 89%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang): δ 8,85 (s, 1H), 8,35-8,28 (m, 2H), 7,42-7,25 (m, 6H), 6,80-6,76 (m, 1H), 5,69-5,66 (m, 2H), 5,15-5,04 (m, 2H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,84-3,84 (m, 6H), 3,54 (t, 2H), 2,26-2,13 (m, 1H), 1,84-1,54 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES): 572 (M+H).

Bước 5: 3-pyrolidin-3-yl-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril

Benzyl 3-2-xyano-1-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etylpyrolidin-1-carboxylat (161mg, 0,282mmol) được hòa tan trong metanol (5ml), và lượng xúc tác 5% Pd-C được bổ sung. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ trong môi trường khí hydro được cung cấp bởi bình cầu. Sau đó, lượng xúc tác 10% Pd-C được bổ sung, và phản ứng được khuấy trong 2 giờ trong môi trường khí hydro được cung cấp bởi bình cầu. Sau đó hỗn hợp được lọc, và được tinh chế qua HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien H_2O và ACN chứa NH_4OH 0,15%) để thu được sản phẩm dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang (57mg, 46%).

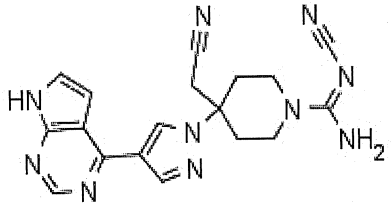
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang): δ 8,84 (s, 1H), 8,34-8,32 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,38 (dt, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,30-1,38 (m, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES): 438 (M+H).

Bước 6: Muối 3-[1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril trifloaxetat

Metansulfonyl clorua (6µl, 0,074mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-pyrolidin-3-yl-3-[4-(7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidinyl)1H-pyrazol-1-yl]propannitril (25mg, 0,057mmol) và TEA (10µl, 0,074mmol) trong DCM (1,0ml) ở 0°C. Phản ứng được để đạt đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ. Một nửa dung môi được tách loại trong chân không và TFA (1ml) được bổ sung vào lọ. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung môi được tách loại trong chân không và cặn thu được được tái tạo trong THF (0,5ml). NaOH 6N (1ml) được bổ sung vào hỗn hợp và dung dịch này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng năm phần etyl axetat. Dịch chiết kết hợp được làm khô bằng (Na_2SO_4), được gạn và cô. HPLC điều chế/MS (C18 rửa giải bằng gradien H_2O và ACN chứa TFA 0,1%) được sử dụng để thu được sản phẩm (16mg, 57%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO, hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang): δ 12,69 (s, 1H), 8,98 (s, 0,5H), 8,95 (s, 0,5H), 8,84 (s, 1H), 8,53-8,51 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,86-4,75 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,42-3,08 (m, 4H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,90 (s, 1,5H), 2,85 (s, 1,5H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,64-1,48 (m, 1H); MS (ES): 386 (M+H).

Ví dụ 743: N'-xyano-4-(xyanometyl)-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboximidamit



Bước 1: tert-butyl 4-(xyanometylen)piperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa dietyl xyanometylphosphonat (1,66ml, 0,0102mol) trong THF (20ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa kali tert-butoxit 1,0M trong THF (10,1ml) ở 0°C. Phản ứng được giữ trong 10 phút, sau đó được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-oxo-1-piperidincarboxylat (2,00g, 0,0100mol) trong THF (30ml) khuấy ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi việc bổ sung được hoàn thành, bể làm

lạnh được bỏ ra và phản ứng được để khuấy trong 1,0 giờ ở 20°C. Phân tích LCMS cho thấy sản phẩm mong muốn và không còn nguyên liệu ban đầu. HPLC cho thấy sản phẩm $UV_{tối\ đa}$ ở 200 và 230nm. Nước và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Các pha được phân tách, và pha nước được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, sau đó, NaCl bão hòa, sau đó được làm khô bằng Na_2SO_4, và cô đến khô để thu được 2,5g sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng. TLC (25% EtOAc/hexan) R_f 0,22. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động trên silicagel. Sử dụng cột 40g; lưu lượng 40 ml/phút; [A=hexan] [B=EtOAc]. A, 4 phút; gradien đến 20% B trong 30 phút. Thu được phân đoạn 44ml. Sản phẩm được rửa giải trong 21-27 phút. Phân đoạn được cô để tạo ra 0,67g chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5,19 (s, 1H); 3,51 (m, 4H); 2,56 (t, 2H); 2,33 (t, 2H); 1,50 (s, 9H). MS (ES) 245 (M+Na, yếu; đỉnh cơ bản M+H-56 = 167).

Bước 2: tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat

4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,840g, 2,66mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp chứa ACN (20ml) và DBU (398µl, 2,66mmol), và *tert*-butyl 4-(xyanometylen)piperidin-1-carboxylat (0,651g, 2,93mmol) được bổ sung. Pyrazol không tan ở 20°C, nhưng dung dịch được tạo ra khi hỗn hợp được gia nhiệt đến 40°C trong 1 giờ. Phân tích LCMS và HPLC cho thấy 20% chuyển hóa thành sản phẩm. Hỗn hợp được khuấy ở 40-45°C qua đêm. HPLC cho thấy 60% diện tích sản phẩm. ACN được tách loại bằng thiết bị làm bay hơi quay ở 20°C. Cặn thu được được bổ sung $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Lớp hữu cơ được lắc với dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa nữa, sau đó được làm khô bằng (Na_2SO_4) và làm bay hơi quay để thu được 1,6g cặn dầu màu nâu. TLC (60% EtOAc/hexan): sản phẩm R_f = 0,25. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động trên silicagel, bằng cách sử dụng cột 40g, ở lưu lượng 40 ml/phút; [A= hexan] [B= EtOAc]. A, 3 phút; gradien đến 100% B trong 50 phút. Thu được phân đoạn 44ml. Sản phẩm được rửa giải trong 24-29 phút; pyrazol trong 39-46 phút; và olefin trong 13-15 phút. Dung môi được tách loại trong chân không đối với phân đoạn thích hợp để thu được 0,27g olefin; 0,30g pyrazol; và thu được 0,67g sản phẩm, tất cả được phân tách dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,84 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 6,79

(d, 1H); 5,67 (s, 2H); 3,94 (m, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,07 (m, 2H); 2,90 (s, 2H); 2,72 (m, 2H); 2,08 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 0,91 (m, 2H); -0,06 (s, 9H). MS (ES) 538 (M+H).

Bước 3: 4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-4-ylaxetonitril

tert-butyl 4-(xyanometyl)-4-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat (0,670g, 1,24mmol) được hòa tan trong TFA (5,0ml, 65mmol) và được khuấy trong 1,3 giờ. LCMS cho thấy sự chuyển hóa thành chất trung gian hydroxymetyl, M+H 338. Dung dịch được cô để tách loại TFA. Metanol được bổ sung vào cặn thu được, và hỗn hợp thu được được cô. Cặn thu được được hòa tan trong metanol (10ml) và amoni hydroxit 15,0M trong nước (1,66ml) được bổ sung. Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ. Phân tích LCMS và HPLC cho thấy việc khử bảo vệ được hoàn thành. Hỗn hợp được cô. Toluen được bổ sung vào cặn thu được và hỗn hợp thu được được cô để tạo ra chất bán rắn màu trắng. Phần lớn sản phẩm trung gian được sử dụng cho bước kế tiếp. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột C18 30mm x 100mm; 8% ACN-H_2O (NH_4OH 0,1%), 1,0 phút, đến 27% ở 6 phút; 60 ml/phút; đặt bộ phận dò ở m/z 308; thời gian lưu, 5,4 phút. Các ống chứa sản phẩm tinh khiết được kết hợp và được làm khô để thu được 13,6mg sản phẩm.

^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12,07 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,54 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 3,16 (s, 2H); 2,87 (m, 2H); 2,55 (m, 4H); 1,94 (m, 2H). MS (ES) 308 (M+H).

Bước 4: Metyl N-xyano-4-(xyanometyl)-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carbimidothioat

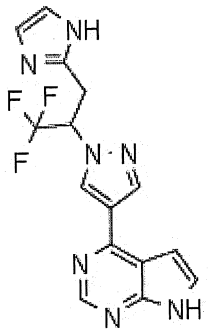
4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-4-ylaxetonitril (361mg, 1,17mmol) và *N*-xyano-*S,S'*-dimetyldithioimido cacbonat (344mg, 2,35mmol) được hòa tan trong rượu isopropylic (2,5ml) và DMSO (2,5ml) ở 20°C. Sau 16 giờ phản ứng, phân tích LCMS cho thấy sự có mặt của một vài sản phẩm, M+H 406; của chất phản ứng, M+H 147; và của piperidin, M+H 308. Phân tích HPLC cho thấy khoảng 2% phản ứng. Phương pháp HPLC là: Zorbax SB C18, 5µm, 15cm, 35°C, lưu lượng 1,2 ml/phút, 5% ACN-H_2O (TFA 0,05%), 1,5 phút, đến 100% ACN trong 15,0 phút; đặt bộ phận dò ở 324, 225, và 265nm. Thời gian lưu nguyên liệu

ban đầu là 4,9 phút ($UV_{tối\ đa}$ 224, 262, 292, và 325nm); của sản phẩm, 6,5 phút ($UV_{tối\ đa}$ 226, 262, 290, và 324nm); và của chất phản ứng, 7,7 phút ($UV_{tối\ đa}$ 265nm). TEA (327µl, 2,35mmol) được bổ sung vào sản phẩm, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 3 giờ, phân tích HPLC và LCMS cho thấy 60% phản ứng. Sản phẩm và piperidin không phản ứng được phân tách bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng cột C18 30mm x 100mm; 5% ACN-H_2O (TFA 0,1%), 1,0 phút, đến 35% ở 6 phút; 60ml/phút; đặt bộ phận dò ở 326 nm. Thời gian lưu sản phẩm là 5,9 phút; và piperidin ban đầu là 3,5-4,3 phút. Sản phẩm được làm đông khô để thu được 301mg muối TFA rắn màu trắng. ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12,85 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 4,23 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,30 (s, 2H); 2,78 (m, 2H); 2,68 (s, 3H); 2,16 (m, 2H). MS (ES) 406 (M+H).

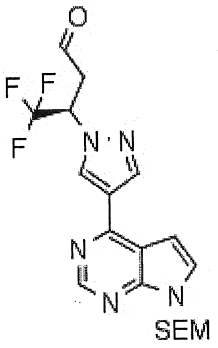
Bước 5: N'-xyano-4-(xyanometyl)-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboximidamit

Metyl *N*-xyano-4-(xyanometyl)-4-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carbimidothioat (41,3mg, 0,102mmol) (53mg muối TFA) được hòa tan trong amoniac 2,0M trong rượu isopropylic (4,00ml). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 100°C trong 1 giờ trong thiết bị phản ứng vi sóng. Phân tích bằng HPLC và LCMS cho thấy 60% phản ứng để thu được M+H 375 mong muốn (50% diện tích). 2ml $NH_3$7N/MeOH được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 120°C trong một giờ. Phân tích HPLC và LCMS cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô trên thiết bị làm bay hơi quay. Sản phẩm được phân tách bằng HPLCMS điều chế bằng cách sử dụng cột C18 30mm x 100mm, rửa giải bằng gradien dung môi; 10% ACN-H_2O (TFA 0,1%), 1,5 phút, đến 30% ở 6 phút; 60ml/phút; đặt bộ phận dò ở m/z 375; thời gian lưu, 4,7 phút. Dịch rửa giải được làm đông khô để thu được 11,7mg sản phẩm muối TFA dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12,69 (s, 1H, NH); 8,92 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,18 (s, 2H, NH2); 3,84 (m, 2H); 3,23 (s, 2H); 2,99 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 1,97 (m, 2H). MS (ES) 375 (M+H).

Ví dụ 744: 4-1-[2,2,2-triflo-1-(1H-imidazol-2-ylmetyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



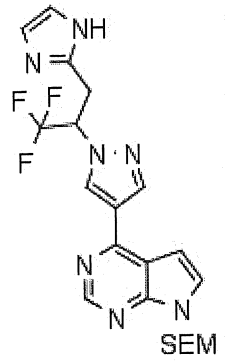
Bước 1: (3R)-4,4,4-triflo-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanal



Diisobutyl nhôm hydrua 1,0M trong DCM (4,8ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (3R)-4,4,4-triflo-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril (1,06g, 0,00243mol) (xem, ví dụ 93, bước 1) trong DCM (10ml, 0,2mol) ở -70°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 3 giờ và để ấm trong khoảng thời gian này từ -70 đến -25°C, sau đó phản ứng được làm lạnh trở lại ở -70°C. Metanol (1,5ml, 0,037mol) được bổ sung, tiếp đó bổ sung HCl 2,0M trong nước (15ml). Sau đó, nguyên liệu không tan được lọc ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Dịch lọc hữu cơ được rửa liên tiếp bằng: HCl 2,0M trong nước, nước và dung dịch nước NaCl bão hòa. Pha hữu cơ đã rửa được làm khô bằng natri sulfat và được cô bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi quay để thu được 0,58g sản phẩm thô dưới dạng bọt/chất rắn màu vàng nhạt. Sản phẩm thô được chạy sắc ký bằng 0-80% etyl axetat/hexan để thu được sản phẩm tinh khiết (0,9g) dưới dạng dầu màu cam nhạt (hiệu suất 47%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,85 (1H, s); 8,95 (1H, s); 8,5 (1H, s); 8,4 (1H, s); 7,5 (1H, d); 6,85 (1H, d); 5,75 (2H, s); 5,5 (1H, m); 4,0 (1H, dd); 3,6 (2H, t); 3,3 (1H, dd); 1,99 (2H, t); 0,0 (9H, s). MS (M+H): 440.

Bước 2: 4-1-[2,2,2-triflo-1-(1H-imidazol-2-ylmetyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Dung dịch chứa 4,4,4-triflo-3-[4-(7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanal (0,138g, 0,000314mol), amoniac 7,0M trong metanol (1ml), etandial (0,5ml, 0,004mol) và axit axetic (20ul, 0,0004mol) trong metanol (2ml, 0,05mol) được vi sóng ở 100 wat, ở 80°C trong 60 phút. Sau phản ứng vi sóng, etyl axetat/nước được bổ sung. Pha hữu cơ được phân tách và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và NaCl bão hòa. Pha hữu cơ đã rửa được làm khô và cô (thiết bị làm bay hơi quay) để thu được 196mg sản phẩm thô dưới dạng thủy tinh màu cam. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký bằng 0-100% etyl axetat/hexan để thu được 57mg sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (hiệu suất 38%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,91 (1H, s); 8,4 (1H, s); 8,2 (1H, s); 7,5 (1H, d); 7,0 (2H, s); 6,83 (1H, d); 5,75 (2H, s); 5,62 (1H, m); 4,15 (1H, dd); 3,8 (1H, dd); 3,6 (2H, t); 1,99 (2H, t); 0,0 (9H, s). MS (M+H): 478.

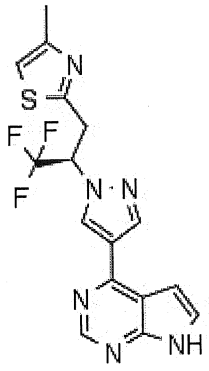
Bước 3: 4-1-[2,2,2-triflo-1-(1H-imidazol-2-ylmetyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin

Dung dịch chứa 4-1-[2,2,2-triflo-1-(1H-imidazol-2-ylmetyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl-7-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,055g, 0,12mmol) trong 1,2-dicloetan (1ml, 10mmol) và TFA (0,5ml, 6mmol) được khuấy qua đêm. Phản ứng được cô để tạo ra dầu màu cam. Dầu được khuấy trong metanol (1ml, 20mmol) và amoni hydroxit 8,0M trong nước (1ml) trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp này được cô để tạo ra sản phẩm thô dưới dạng thủy tinh/chất rắn màu cam. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (pH=10) để thu được 28mg sản phẩm tinh khiết

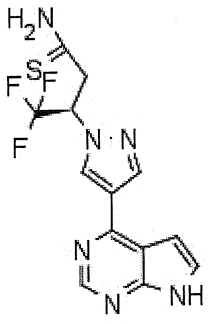
dưới dạng thủy tinh không màu, được nghiền bằng 2-metoxy-2-metylpropan (1ml, 8mmol), và sau đó được lọc và rửa để thu được 15mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 38%) sau đó được làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 50°C trong 3 giờ.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,13 (1H, s); 11,89 (1H, s); 8,65 (1H, s); 8,37 (1H, s); 7,6 (1H, d); 6,95 (1H, d); 6,92 (1H, d); 5,91 (1H, m); 3,78 (1H, dd); 3,47 (H, dd). MS (M+H): 348.

Ví dụ 745: 4-(1-(1R)-2,2,2-triflo-1-[(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)metyl]etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Bước *1: (3R)-4,4,4-triflo-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl] butanthioamit*



Huyền phù chứa phospho pentasulfua (0,46g, 1,0mmol) trong etanol (0,5ml, 8mmol) được khuấy trong 1 giờ. (3R)-4,4,4-triflo-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butannitril (0,15g, 0,50mmol) (xem, ví dụ 93) được bổ sung và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 80°C trong lọ đậy kín trong 0,5 giờ, trong suốt phản ứng này, hỗn hợp trở thành dung dịch màu vàng. Phản ứng được gia nhiệt qua đêm. Sau đó, phản ứng được để nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng. Nước (1g,

60mmol) và etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp. Pha hữu cơ được phân tách và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch nước NaCl bão hòa. Sau đó, pha hữu cơ đã rửa được làm khô và được cô để tạo ra 387mg sản phẩm thô dưới dạng thủy tinh/dầu màu trắng. Sản phẩm thô được chạy sắc ký bằng MeOH/DCM ở 0-10%, NH_4OH 0-1% để thu được 0,13g sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 76%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,7 (1H, s); 8,5 (1H, s); 8,3 (1H, s); 7,4 (1H, d); 7,0 6,75 (1H, d); 5,82 (1H, m); 3,75 (1H, dd); 3,2 (1H, dd). MS (M+H): 341.

Huyền phù chứa (3R)-4,4,4-triflo-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanthioamit (0,038g, 0,00011mol), cloaxeton (15ul, 0,00019mol) trong etanol (1ml, 0,02mol) và 1,2-dicloetan (1ml, 0,01mol) được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được lọc để tách loại nguyên liệu không tan. Dịch lọc được hòa tan trong MeOH (1ml) và DMF (1ml) và được tinh chế bằng HPLC điều chế ở pH=10 để thu được 6mg sản phẩm tinh khiết dưới dạng thủy tinh/dầu không màu, sau đó được nghiền bằng MTBE/hexan và được làm khô ở 40°C qua đêm để thu được 5,2mg sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (hiệu suất 13%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,11 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,42 (1H, s); 8,38 (1H, s); 7,45 (1H, d); 6,79 (1H, s); 6,65 (1H, d); 5,41 (1H, m); 4,15 (1H, dd); 3,75 (H, dd); 2,18 (3H, s). MS (M+H): 379.

Ví dụ A: Thử nghiệm *in vitro* Kinaza JAK

Các hợp chất ở đây được thử nghiệm về hoạt tính ức chế các đích JAK theo thử nghiệm *in vitro* sau được mô tả trong tài liệu Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* 1999, *269*, 94-104. Vùng xúc tác của JAK1 (a.a. 837-1142), Jak2 (a.a. 828-1132) và Jak3 (a.a. 781-1124) của người có thẻ His ở đầu tận cùng N được biểu hiện bằng cách sử dụng baculovirut ở tế bào côn trùng và được tinh chế. Hoạt tính xúc tác của JAK1, JAK2 hoặc JAK3 được thử nghiệm bằng cách đánh giá mức độ phosphoryl hóa của peptit đã biotin hóa. Peptit đã phosphoryl hóa được phát hiện bằng phép đo huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất (homogenous time resolved fluorescence - HTRF). IC_{50} của các hợp chất được đo đối với mỗi kinaza trong các phản ứng chứa enzym, ATP và peptit 500nM trong dung dịch đệm Tris 50mM (pH 7,8) chứa NaCl 100mM, DTT 5mM, và BSA 0,1mg/ml (0,01%). Nồng độ ATP trong phản ứng là

90μM đối với Jak1, 30μM đối với Jak2 và 3μM đối với Jak3. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được ngừng bằng 20μl EDTA 45mM, SA-APC 300nM, Eu-Py20 6nM trong dung dịch đệm thử nghiệm (Perkin Elmer, Boston, MA). Việc gắn kết với kháng thể được đánh dấu europi xảy ra trong 40 phút và tín hiệu HTRF được đo trên thiết bị đọc đĩa Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Hợp chất có IC_{50} bằng 10μm hoặc thấp hơn đối với các đích JAK bất kỳ nêu trên được coi là có hoạt tính.

Ví dụ B: Thử nghiệm tế bào

Một hoặc nhiều hợp chất ở đây được thử nghiệm hoạt tính ức chế các đích JAK theo ít nhất một trong số các thử nghiệm tế bào sau.

Dòng tế bào ung thư phụ thuộc xytokin và qua đó, dẫn truyền tín hiệu JAK/STAT, để phát triển, được cấy vào đĩa với mật độ 6000 tế bào mỗi lỗ (dạng đĩa có 96 lỗ) trong RPMI 1640, FBS 10%, và xytokin thích hợp 1nG/ml. Hợp chất được bổ sung vào tế bào trong DMSO/môi trường (nồng độ DMSO cuối bằng 0,2%) và được ủ trong 72 giờ ở 37°C, 5% CO_2. Tác động của hợp chất đối với sự sống tế bào được đánh giá bằng thử nghiệm sự sống tế bào CellTiter-Glo Luminscent (Promega), sau đó định lượng TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Tác dụng sai đích tiềm ẩn của hợp chất được đánh giá song song bằng cách sử dụng dòng tế bào không do JAK điều khiển cùng thiết bị đọc thử nghiệm. Hợp chất có IC_{50} bằng 10μm hoặc thấp hơn với tính chọn lọc sự tăng sinh do JAK điều khiển được coi là có hoạt tính. Tất cả các thử nghiệm được thực hiện hai lần.

Dòng tế bào trên có thể cũng được sử dụng để kiểm tra tác dụng của hợp chất đến quá trình phosphoryl hóa kinaza JAK hoặc cơ chất xuôi chiều tiềm ẩn như protein STAT, Akt, Shp2, hoặc Erk. Các thử nghiệm có thể được thực hiện sau khi không bổ sung xytokin qua đêm, sau đó ủ trước nhanh với hợp chất (2 giờ hoặc ít hơn) và kích thích xytokin khoảng 1 giờ hoặc ít hơn. Sau đó, protein được chiết ra khỏi tế bào và được phân tích bằng kỹ thuật tương tự với kỹ thuật nêu trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm thấm tách tây hoặc ELISA bằng cách sử dụng kháng thể mà có thể phân biệt giữa protein toàn phần và protein đã phosphoryl hóa. Các thử nghiệm có thể sử dụng tế bào bình thường hoặc tế bào ung thư để nghiên cứu hoạt tính của hợp chất đến sự sống của tế bào khối u hoặc đến các chất trung gian gây bệnh viêm. Ví dụ, đối với các chất

trung gian gây bệnh viêm, xytokin như IL-6, IL-12, IL-23, hoặc IFN có thể được sử dụng để kích thích sự hoạt hóa JAK dẫn đến phosphoryl hóa (các) protein STAT và có thể trong quá trình phiên mã (được đánh giá bằng công nghệ phân tích cấu trúc dữ liệu sinh học theo dãy hoặc qPCR) hoặc tổng hợp và/hoặc tiết protein, như IL-17. Khả năng ức chế của các hợp chất đối với các tác dụng qua trung gian xytokin này có thể được đánh giá bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất ở đây có thể cũng được thử nghiệm trên các mẫu tế bào được thiết kế để đánh giá hoạt lực và hoạt tính của chúng chống lại các JAK đột biến, ví dụ, sự đột biến JAK2V617F được tìm thấy trong rối loạn tăng sinh tủy bào. Các thử nghiệm này thường sử dụng tế bào phụ thuộc xytokin của dòng tế bào máu (ví dụ, BaF/3) mà kinaza JAK đột biến hoặc kiểu dại được biểu hiện lạc vị (James, C., *et al. Nature* 434:1144-1148; Staerk, J., *et al.* JBC 280:41893-41899). Các thông số bao gồm tác dụng của hợp chất đến sự sống tế bào, sự tăng sinh, và các protein JAK, STAT, Akt, hoặc Erk được phosphoryl hóa.

Một số hợp chất nhất định ở đây được hoặc có thể được đánh giá về hoạt tính ức chế sự tăng sinh tế bào T. Như thử nghiệm có thể được coi là thử nghiệm tăng sinh do xytokin thứ hai điều khiển (nghĩa là, JAK) và cũng được coi là thử nghiệm đơn giản về sự ức chế miễn dịch hoặc sự ức chế kích hoạt miễn dịch. Sau đây là phần tóm tắt về cách thức có thể tiến hành thử nghiệm. Các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) được điều chế từ mẫu máu toàn phần của người bằng cách sử dụng phương pháp phân tách Ficoll Hypaque và tế bào T (phân đoạn 2000) có thể thu được từ PBMC bằng cách lắng. Tế bào T người mới phân lập có thể được nuôi trong môi trường nuôi cấy (RPMI 1640 được bổ sung huyết thanh bào thai bò 10%, penixillin 100U/ml, streptomyxin 100µg/ml) ở mật độ 2 x 10^6 tế bào/ml ở 37°C trong tối đa 2 ngày. Để phân tích sự tăng sinh tế bào được kích thích bởi IL-2, đầu tiên, tế bào T được xử lý bằng Phytohemaglutinin (PHA) ở nồng độ cuối 10µg/ml trong 72 giờ. Sau khi rửa một lần với PBS, 6000 tế bào/lỗ được cấy vào đĩa 96-lỗ và được xử lý bằng hợp chất ở các nồng độ khác nhau trong môi trường nuôi cấy khi có mặt 100U/mL IL-2 người (ProSpec-Tany TechnoGen; Rehovot, Israel). Các đĩa được ủ ở 37°C trong 72 giờ và chỉ số tăng sinh được đánh giá bằng cách sử dụng chất phản ứng CellTiter-Glo Luminscent theo quy trình hướng dẫn của nhà sản xuất (Promega; Madison, WI).

Ví dụ C: Hiệu quả chống khối u *in vivo*

Các hợp chất ở đây có thể được đánh giá trên các mẫu u ghép khác loài từ người vào chuột nhắt bị tổn thương miễn dịch. Ví dụ, biến thể có xu hướng nổi u ung thư của dòng tế bào u tương bào INA-6 có thể được sử dụng để tiêm dưới da cho chuột nhắt SCID (Burger, R., *et al. Hematol* J. 2:42-53, 2001). Sau đó, chuột mang khối u có thể được chia ngẫu nhiên vào nhóm điều trị bằng thuốc hoặc nhóm điều trị bằng chất dẫn và các liều hợp chất khác nhau có thể được sử dụng bằng đường dùng thông thường bất kỳ bao gồm đường miệng, tiêm trong màng bụng, hoặc truyền liên tục bằng cách sử dụng bơm có thể cấy ghép dưới da. Sự phát triển khối u được theo dõi theo thời gian bằng cách sử dụng compa đo ngoài. Ngoài ra, mẫu khối u có thể được lấy ở thời điểm bất kỳ sau khi bắt đầu điều trị để phân tích như được mô tả trên đây (ví dụ B) để đánh giá tác dụng của hợp chất đến hoạt tính JAK và con đường dẫn truyền tín hiệu xuôi dòng. Ngoài ra, tính chọn lọc của (các) hợp chất có thể được đánh giá bằng cách sử dụng các mẫu khối u ghép khác loại được điều khiển bằng các kinaza đã biết khác (ví dụ, Bcr-Abl) như mẫu khối u K562.

Ví dụ D: Thử nghiệm đáp ứng quá mẫn chậm tiếp xúc của da chuột đồng

Hợp chất ở đây có thể cũng được thử nghiệm về hiệu lực của chúng (ức chế đích JAK) ở mẫu thử nghiệm đáp ứng quá mẫn chậm tiếp xúc trên da chuột đồng được điều khiển bởi tế bào T. Đáp ứng quá mẫn chậm tiếp xúc trên da chuột đồng (DTH) được coi là một kiểu mô hình có giá trị về bệnh viêm da tiếp xúc lâm sàng, và rối loạn miễn dịch qua trung gian lympho bào T khác của da, như bệnh vảy nến (*Immunol Today*. 1998 Jan;19(1):37-44). DTH ở chuột đồng có chung nhiều đặc tính với bệnh vảy nến, bao gồm xâm lấn miễn dịch, sự gia tăng xytokin viêm kèm theo, và sự tăng sinh quá mức tế bào sừng. Ngoài ra, nhiều nhóm chất có hiệu quả để điều trị bệnh vảy nến trong lâm sàng cũng là các chất ức chế hiệu quả đáp ứng DTH ở chuột nhắt (Agents Actions. 1993 Jan;38(1-2):116-21).

Vào ngày 0 và 1, chuột nhắt Balb/c được gây nhạy cảm bằng cách sử dụng khu trú kháng nguyên 2,4,dinitro-flobenzen (DNFB) vào bụng được cạo sạch. Vào ngày 5, độ dày tai chuột được đo bằng cách sử dụng trắc vi kế của kỹ sư. Kết quả đo này được ghi lại và được sử dụng làm chuẩn. Sau đó, cả hai tai chuột được cho thử kháng nguyên bằng cách sử dụng khu trú tổng cộng 20µl DNFB (10µl trên loa tai trong và

10µl trên loa tai ngoài) ở nồng độ 0,2%. Hai mươi bốn đến bảy mươi hai giờ sau khi thử, tai được đo lại. Việc điều trị bằng các hợp chất thử nghiệm được thực hiện trong suốt các pha gây nhạy cảm và thử (ngày -1 đến ngày 7) hoặc trước và trong suốt pha thử (thường vào buổi chiều ngày 4 đến ngày 7). Việc điều trị bằng hợp chất thử nghiệm (ở nồng độ khác) được sử dụng qua đường toàn thân hoặc khu trú (sử dụng khu trú ở tai). Hiệu lực của các hợp chất thử nghiệm được thể hiện bằng mức giảm sưng tai so với tình trạng không được điều trị. Hợp chất mà làm giảm sưng tai 20% hoặc nhiều hơn được coi là có hiệu quả. Trong một số thử nghiệm, chuột nhắt được thử nhưng không được làm nhạy (đối chứng âm tính).

Tác dụng ức chế (ức chế sự hoạt hóa con đường JAK-STAT) của hợp chất thử nghiệm có thể được xác nhận bằng phân tích hóa mô miễn dịch. Sự hoạt hóa con đường JAK-STAT dẫn đến sự tạo thành và hoán vị yếu tố quá trình phiên mã chức năng. Ngoài ra, dòng tế bào miễn dịch và sự tăng sinh tế bào sừng ngày càng gia tăng cũng tạo ra sự thay đổi profin biểu hiện duy nhất ở tai mà có thể được nghiên cứu và định lượng. Các mẩu tai được cố định bằng formalin và parafin (được thu gom sau pha thử ở mẫu DTH) được phân tích hóa mô học miễn dịch bằng cách sử dụng kháng thể mà tương tác đặc hiệu với STAT3 đã phosphoryl hóa (dòng 58E12, Cell Signaling Technologies). Tai chuột được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm, chất dẫn, hoặc dexametason (điều trị bệnh vảy nến có hiệu quả trong lâm sàng), hoặc không được điều trị bất kỳ, ở mẫu DTH để so sánh. Hợp chất thử nghiệm và dexametason có thể tạo ra sự thay đổi quá trình phiên mã tương tự cả về số lượng và chất lượng, và cả hợp chất thử nghiệm và dexametason có thể làm giảm số tế bào xâm lấn. Việc sử dụng qua đường toàn thân và khu trú hợp chất thử nghiệm có thể tạo ra tác dụng ức chế, nghĩa là, giảm tế bào xâm lấn và ức chế sự thay đổi quá trình phiên mã.

Ví dụ E: Hoạt tính chống viêm *in vivo*

Hợp chất ở đây có thể được hoặc được đánh giá trên mẫu động vật gặm nhấm hoặc không phải là động vật gặm nhấm được thiết kế để mô phỏng một hoặc nhiều đáp ứng viêm. Ví dụ, mẫu động vật gặm nhấm bị viêm khớp có thể được sử dụng để đánh giá hiệu quả điều trị của hợp chất được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị. Các mẫu này bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chuột nhắt hoặc chuột cống bị viêm khớp do colagen, chuột cống bị viêm khớp do tá dược và viêm khớp do kháng thể colagen. Bệnh tự miễn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đa xơ cứng, bệnh đái tháo

đường typ I, bệnh viêm màng giữa và đáy mắt, bệnh viêm tuyến giáp, bệnh nhược cơ năng, bệnh thận globulin miễn dịch, bệnh viêm cơ tim, nhạy cảm khí đạo (bệnh hen), bệnh luput, hoặc viêm ruột kết có thể cũng được sử dụng để đánh giá hiệu quả điều trị của hợp chất ở đây. Các mẫu này được sử dụng trong cộng đồng nghiên cứu và là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. *et al*, Wily Press.; *Method in Molecular Biology*: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

Các thay đổi khác trong sáng chế, ngoài các thay đổi được mô tả ở đây là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dựa trên phần mô tả trên đây. Các thay đổi này cũng được dự tính thuộc phạm vi của yêu cầu bảo hộ đi kèm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa hợp chất 3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng, trong đó dược phẩm này thích hợp để dùng qua đường miệng và để tạo ra tác dụng giải phóng kéo dài của hợp chất hoặc muối nêu trên.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (3R)-3-xyclopentyl-3-[4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propannitril, hoặc muối dược dụng của nó.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dược phẩm này là dạng liều đơn vị.

4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó dạng liều đơn vị nêu trên là dạng viên nén.

5. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó dạng liều đơn vị nêu trên là dạng viên nang.

6. Dược phẩm theo điểm 3, dạng liều đơn vị nêu trên còn bao gồm lớp phủ qua đường ruột.

7. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó dạng liều đơn vị bao gồm hợp chất hoặc muối nêu trên với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 1000 mg.

8. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dược phẩm này còn chứa một hoặc nhiều tá dược được chọn từ lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acaxia, canxi phosphat, alginat, tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrolidon, xenluloza, nước, sirô, và metyl xenluloza.

9. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dược phẩm này còn chứa xenluloza dạng vi tinh thể.

10. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dược phẩm này còn chứa lactoza.