



(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)



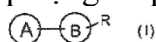
1-0035621

(51)⁸ C07D 471/04; A61P 17/00; C07D 487/04; A61P 37/00; A61K 31/395; A61P 35/00 (13) B

- (21) 1-2019-00613 (22) 25/07/2017
(86) PCT/CN2017/094253 25/07/2017 (87) WO2018/019222 01/02/2018
(30) 201610590791.7 26/07/2016 CN; 201710037675.7 19/01/2017 CN
(45) 25/05/2023 422 (43) 25/09/2019 378A
(73) Suzhou Longbiotech Pharmaceuticals Co., Ltd (CN)
Room 623, 6th Floor, Building 3, No. 118 Shengpu Road, Suzhou Industrial Park,
Suzhou 215126, China
(72) ZHANG Wenyan (CN).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG DỪNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ JANUS KINAZA (JAK) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất dị vòng dừng làm chất ức chế JAK, và các muối của nó, trong đó các hợp chất (II), (III) và R được xác định chi tiết trong bản mô tả. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa hợp chất và các muối của nó làm hoạt chất, và mô tả việc sử dụng nó để bào chế thuốc dùng để điều trị các bệnh liên quan đến JAK, như bệnh liên quan đến hệ miễn dịch, bệnh viêm đa khớp dạng thấp và khối u.



$$\textcircled{A} \quad (II)$$

$$\textcircled{B} \quad (III)$$

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến nhóm dị vòng hợp chất dưới dạng chất ức chế JAK, các muối của nó và thuốc chứa hợp chất này hoặc các muối của nó làm hoạt chất, và mô tả việc sử dụng nó để bào chế thuốc dùng để điều trị các bệnh liên quan đến JAK như bệnh liên quan đến hệ miễn dịch, bệnh viêm đa khớp dạng thấp và khối u.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Con đường truyền tín hiệu JAK-STAT là con đường tải nạp tín hiệu được kích thích bởi xytokin được phát hiện trong những năm gần đây, trong đó JAK đóng vai trò quan trọng trong việc truyền tín hiệu xytokin. Chất dẫn xuất của họ kinaza JAK bao gồm chất tải nạp tín hiệu và chất hoạt hóa quá trình phiên mã (STAT - signal transducers and activators of transcription). Protein JAK là thành viên quan trọng của con đường này, và việc tăng bất thường hoạt tính của nó thường dẫn đến sự khởi phát của bệnh lý. Nhiều bệnh lý liên quan đến các đáp ứng tế bào bất thường của con đường truyền tín hiệu JAK-STAT, bao gồm bệnh tự miễn, bệnh viêm, bệnh về xương, bệnh chuyển hóa, bệnh về thần kinh và thoái hóa thần kinh, ung thư, bệnh tim mạch, bệnh hen và dị ứng, và bệnh Alzheimer.

Bệnh viêm đa khớp dạng thấp (RA - Rheumatoid arthritis) là bệnh tự miễn mạn tính thường quan sát được trong lâm sàng, chủ yếu được đặc trưng bởi hiện tượng sưng, đau, cứng, biến dạng và suy giảm chức năng khớp nghiêm trọng. Tỷ lệ mắc RA của dân số là 0,5% -1,0%. Do nguồn bệnh của RA không rõ ràng, quá trình bệnh lý của nó khó kiểm soát và tỷ lệ thương tật cao, làm suy giảm nghiêm trọng sức khỏe thể chất và tinh thần của bệnh nhân và làm giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Các loại thuốc hiện đang được sử dụng để điều trị RA chủ yếu là thuốc kháng viêm không steroid (NSAID - non-steroidal anti-inflammatory drug), thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm (DMARD - disease-modifying

antirheumatic drug) và thuốc kháng thể. Trong một thời gian dài, các loại thuốc hàng đầu để điều trị RA là DMARD. Năm 1988, thuốc DMARD methotrexate (MTX) hàng đầu đã được FDA chấp thuận để điều trị RA, đưa MTX trở thành dấu mốc quan trọng trong lịch sử điều trị RA. Thuốc được sử dụng rộng rãi do các ưu điểm của nó như hiệu lực, khả năng dung nạp, độ an toàn, v.v., nhưng nó có tác dụng phụ bao gồm sưng, buồn nôn, khó chịu ở dạ dày và nhiễm độc gan. Ngược lại, các thuốc kháng thể mới được phát triển có hiệu quả tốt và các chỉ số an toàn đối với RA từ trung bình đến nặng. Tuy nhiên, do nó hướng đích các xytokin đặc hiệu, dân số hưởng lợi từ nó bị hạn chế đáng kể, và trong khi đó chi phí điều trị và đường dùng bằng cách tiêm cũng hạn chế việc quảng bá các loại thuốc này.

Trong hai mươi năm qua, việc điều trị RA đã đạt được sự cải thiện lớn và tình trạng của bệnh nhân có thể được kiểm soát một cách có hiệu quả bằng chế độ điều trị hiện có. Tuy nhiên, các bệnh nhân mắc RA vẫn gặp phải các vấn đề như tái phát bệnh, hiệu quả điều trị không đạt yêu cầu, khả năng dung nạp lâu dài kém và một số tác dụng phụ. Điều quan trọng hơn là, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân mắc RA, bao gồm chức năng của các cơ quan như khớp, đã không thật sự được cải thiện bằng các phương pháp điều trị hiện tại. Do đó, vẫn có nhu cầu rất lớn về mặt lâm sàng chưa được đáp ứng trong lĩnh vực này liên quan đến việc hồi phục chức năng bình thường của bệnh nhân.

Các nghiên cứu đã cho thấy rằng việc điều trị cốt lõi RA là tạo ra một số lượng lớn xytokin bằng cách tự tiết đơn nhân/đại thực bào, lymphô bào, v.v. chưa được lọc trong mô và các tế bào hoạt dịch của RA. Các xytokin này tương tác và hoạt hóa con đường truyền tín hiệu JAK/STAT (chất tải nạp Janus kinaza/tín hiệu và chất hoạt hóa con đường truyền tín hiệu phiên mã) qua các con đường khác nhau. Bằng cách ức chế đặc hiệu con đường truyền tín hiệu JAK/STAT, sự khuếch đại nhiều tầng các xytokin này có thể bị phong bế, nhờ đó cải thiện được các triệu chứng của khớp bị tổn thương ở bệnh nhân mắc RA. Vì vậy, con đường truyền tín hiệu JAK/STAT là đích tiềm năng để điều trị RA. Vào tháng 12 năm 2012, chất ức chế JAK dùng qua đường miệng Tofacitinib được FDA chấp thuận lần đầu dùng để điều trị bệnh viêm đa khớp dạng thấp (RA), trở thành thuốc ức chế kinaza

thành công đầu tiên trong lĩnh vực này.

Con đường truyền tín hiệu JAK-STAT là con đường tải nạp tín hiệu được kích thích bởi xytokin được phát hiện trong những năm gần đây, trong đó JAK đóng vai trò quan trọng trong quá trình truyền tín hiệu xytokin. JAK kinaza (được viết tắt là JAK, bao gồm bốn thành viên đã biết JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) là nhóm nhỏ thuộc siêu họ tyrosin protein kinaza không thụ thể tế bào chất. JAK3 được phân bố trong tủy xương và hệ bạch huyết, và JAK1, TYK2, và JAK2 được phân bố rộng rãi trong các tế bào mô khác nhau. Khi JAK gắn kết với thụ thể xytokin trên bề mặt tế bào, JAK ngẫu hợp thụ thể được hoạt hóa, và đến lượt mình các thụ thể này được phosphoryl hoá. Điều đó giúp tạo ra vị trí bổ sung cho chất tải nạp tín hiệu tế bào chất và chất hoạt hóa quá trình phiên mã protein STAT (được viết tắt là STAT, bao gồm STAT1-4, STAT5a, STAT5b, STAT6). JAK phosphoryl hóa protein STAT, và protein STAT này được chuyển vào nhân để điều hòa quá trình biểu hiện của gen sau khi đieme hóa. Con đường này là con đường truyền tín hiệu JAK/STAT (O'Shea J. J., et al., N. Engl. J. Med., 2013, 368:161-170).

Con đường truyền tín hiệu JAK/STAT là con đường truyền tín hiệu được kích thích bởi nhiều xytokin và thụ thể yếu tố sinh trưởng khác nhau, bao gồm interleukin, interferon (IFN- α , IFN- β , IFN- γ), erythropoietin (EPO), yếu tố kích thích quần thể đại thực bào-bạch cầu hạt (GM-CSF), somatotropin (GH), prolactin (PRL), thrombopoietin (TPO), v.v., đóng vai trò quan trọng trong quá trình tăng sinh của các tế bào miễn dịch và các tế bào gốc tạo máu, và quá trình điều hòa miễn dịch sinh học (Ghoreschi K., et al., Immunol. Rev., 2009, 228:273-287).

JAK1 có thể gắn kết với IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-28, IFN- α , IFN- γ , IL-6 trong họ gp130, và các thụ thể khác chứa yc, v.v. (Rodig S. J., et al., Cell, 1998, 93:373-383). Thử nghiệm gây bất hoạt gen di truyền (knockout experiment) JAK1 ở mô hình chuột nhắt cho thấy rằng enzym này đóng vai trò quan trọng trong quá trình điều hòa hiệu quả sinh học của các thụ thể xytokin khác nhau được mô tả trên đây (Kisseleva T., et al., Gene, 2002, 285:1-24). JAK1 là đích mới trong lĩnh vực bệnh lý như bệnh lý liên quan đến miễn dịch, bệnh viêm và ung thư. Chất ức chế JAK1 có thể được sử dụng để điều trị/ngăn ngừa

bệnh tự miễn và bệnh viêm (Hornakova T., et al., Blood, 2010, 115:3287-3295), như bệnh bạch cầu, u bạch huyết, u melanin, bệnh khớp, bệnh vẩy nến, bệnh Crohn, bệnh luput ban đỏ, hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (Hou S., et al., Hum. Genet., 2013, 132:1049-1058) và các bệnh lý tương tự.

JAK2 đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa các tín hiệu thụ thể khác nhau bao gồm IL-3, IFN- γ , EPO, GH và các tín hiệu tương tự (Levy D. E., et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2002, 3:651-662). Việc gây bất hoạt gen di truyền JAK2 ở mô hình chuột nhất có thể dẫn đến việc làm chết các động vật thiếu máu (Schindler C., et al., J. Biol. Chem., 2007, 282:20059-20063); đột biến cơ sở JAK2V617F trên gen JAK2 ở người có liên quan chặt chẽ với sự xuất hiện của bệnh tăng hồng cầu vô căn (PV) và bệnh giảm tiểu cầu vô căn (ET) ở bệnh tăng sinh tủy xương, v.v. (Ghoreschi K., et al., Immunol. Rev., 2009, 228:273-287).

JAK3 điều hòa quá trình truyền tín hiệu tế bào bằng cách gắn kết với đồng chuỗi gamma (γ) trong phức hợp thụ thể xytokin như IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21. Cả đột biến JAK3 lẫn γ đều có thể dẫn đến bệnh liệt kháng nghiêm trọng (SCID - severe combined immunodeficiency) (Villa A., et al., Blood, 1996, 88:817-823). Hoạt tính JAK3 bất thường, khác biệt ở chỗ, có mức giảm số lượng tế bào T và tế bào NK lớn, và sự mất chức năng của tế bào B, gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến các chức năng sinh học bình thường của hệ miễn dịch. Dựa trên cơ sở đặc tính chức năng của nó và sự phân bố mô đặc hiệu, JAK3 đã trở thành một đích hướng thuốc hấp dẫn đối với các bệnh liên quan đến hệ miễn dịch. Chất ức chế nó có giá trị lớn trong ứng dụng lâm sàng trong điều trị/ngăn ngừa bệnh viêm đa khớp dạng thấp (RA), bệnh Crohn, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh vẩy nến, bệnh dị ứng, bệnh hen, bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh bạch cầu, u bạch huyết, bệnh gây ra bởi việc cấy ghép cơ quan và các bệnh khác (Papageorgiou A. C., et al., 2004, Trends Pharm. Sci., 2004, 25:558-562).

TYK2 là thành viên thứ nhất của họ JAK và có thể được hoạt hóa bởi nhiều thụ thể như interferon (IFNs), IL-10, IL-12, IL-23, IL-27, và các thụ thể tương tự. Ở chuột nhất, việc mất chức năng TYK2 có thể gây ra các khiếm khuyết trong con

đường truyền tín hiệu của các thụ thể xytokin khác nhau, dẫn đến sự nhiễm virus, làm giảm chức năng kháng khuẩn và miễn dịch, và làm tăng khả năng xảy ra sự nhiễm trùng phổi (Kisseleva T., et al., 2002, Gene, 285:1-24). Ngoài ra, các nghiên cứu của nhóm Larner A.C đã cho thấy rằng TYK2 có thể giúp ức chế sự sinh trưởng và sự di căn của ung thư vú (Zhang Q., et al., 2011, J. Interferon Cytokine Res., 31:671-677).

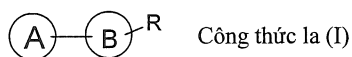
Do JAK kinaza liên quan đến các quá trình sinh lý học quan trọng khác nhau trong cơ thể, sự ức chế mở rộng các phân nhóm khác nhau có thể có các tác dụng bất lợi. Tofacitinib được sử dụng bởi các bệnh nhân mắc RA từ vừa phải đến nghiêm trọng có đáp ứng MTX không đủ hoặc không dung nạp. Đã quan sát được rằng có các tác dụng bất lợi nhất định trong các thử nghiệm lâm sàng, bao gồm bệnh nhiễm khuẩn, bệnh lao, khối u, bệnh thiếu máu, tổn hại gan, tăng cholesterol và các tác dụng bất lợi tương tự. Tofacitinib có hoạt tính ức chế các phân nhóm JAK1, JAK2, và JAK3. Do hoạt tính JAK2 đi liền với sự biệt hóa tế bào hồng cầu và sự chuyển hóa lipid, một số tác dụng bất lợi nêu trên được cho là có liên quan đến profin ức chế không chọn lọc thuốc. Vì vậy, việc tìm kiếm chất ức chế JAK1 và/hoặc JAK3 chọn lọc sẽ trở thành hướng nghiên cứu thuốc dùng để điều trị RA mới.

Hiện đã chứng minh được rằng chất ức chế JAK là hữu ích làm thuốc dùng để điều trị bệnh máu, khối u, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến và các bệnh lý tương tự. Do việc sử dụng đáng kể chất ức chế JAK trong y tế làm thuốc cho nhiều bệnh lý liên quan, việc nghiên cứu và tìm ra hợp chất này là cực kỳ có lợi.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

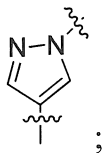
Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất nhóm dẫn xuất dị vòng dùng làm chất ức chế JAK.

Cụ thể, sáng chế đề xuất nhóm dẫn xuất dị vòng có công thức cấu trúc (I) dùng làm chất ức chế JAK:

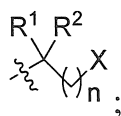


và chất đồng phân, các solvat, hoặc các muối được dụng của nó.

Khi $\textcircled{\text{B}}$ được chọn từ nhóm có công thức:

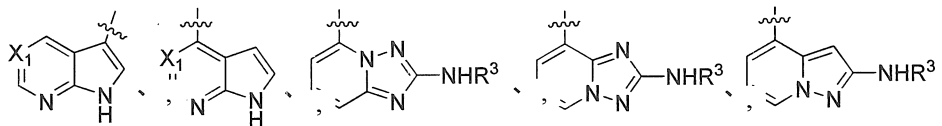


R được chọn từ nhóm có công thức:



trong đó X là $-\text{CONH}-\text{R}^4$, R^4 là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_3-C_6 xycloalkyl, và có thể tùy ý được thế bằng halogen;

$\textcircled{\text{A}}$ được chọn từ nhóm có công thức:



R^1 , R^2 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, và có thể được thế bằng C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylsulfonyl; R^1 , R^2 cũng có thể tạo ra nhân dị vòng có 4-10 cạnh với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, và nguyên tử cacbon vòng có thể được thay thế bằng N, O, S, $-\text{SO}_2-$; trong đó vòng này có thể được thế bằng C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkylaxyl;

R^3 là hydro, C_1-C_7 alkylaxyl, hoặc C_3-C_7 xycloalkylaxyl;

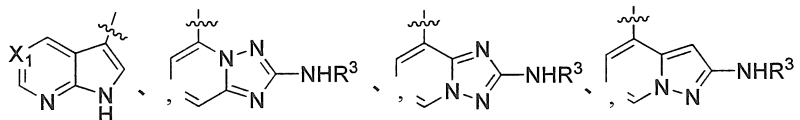
n được chọn từ 0, 1, 2, 3, 4, 5;

X_1 là N, $-\text{CR}^5$;

R^5 là H, $-\text{CN}$, hoặc halogen;

trong đó X là $-\text{CN}$,

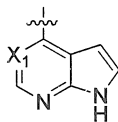
$\textcircled{\text{A}}$ được chọn từ nhóm có công thức:



trong đó:

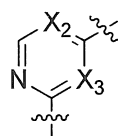
R^1 , R^2 là hydro, C_1 - C_6 alkyl, và có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, khi R^1 , R^2 tạo ra vòng có 4-10 cạnh với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, vòng này có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylaxyl; trong đó C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, hoặc C_1 - C_6 alkylaxyl có thể tùy ý được thế bằng halogen;

Ⓐ được chọn từ nhóm có công thức:



Lúc này, R^1 và R^2 tạo ra vòng có 5-8 cạnh với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, và nguyên tử cacbon vòng có thể được thay thế bằng N, O, S, hoặc $-SO_2$; và vòng này có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl;

Khi Ⓑ được chọn từ nhóm có công thức:

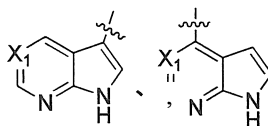


X_2 là N, CR^6 ;

X_3 là N, CR^7 ;

R^6 , R^7 độc lập được chọn từ hydro, $-CN$, halogen;

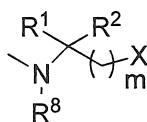
Ⓐ được chọn từ nhóm có công thức:



X_1 là N, hoặc $-CR^5$;

R^5 là H, $-CN$, hoặc halogen;

R được chọn từ nhóm có công thức:



Khi X được chọn từ $-\text{CONH-R}^4$; R^4 là hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl, và có thể tùy ý được thế bằng halogen;

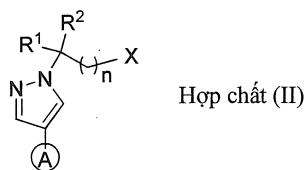
R^1 , R^2 tạo ra vòng có 4-10 cạnh với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, và nguyên tử cacbon vòng có thể được thay thế bằng N, O, S, hoặc $-\text{SO}_2-$, và vòng này có thể được thế bằng $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylsulfonyl, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylaxyl; trong đó X là $-\text{CN}$,

R^1 , R^2 độc lập được chọn từ hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, và có thể được thế bằng $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylsulfonyl, aryl, heteroaryl, R^1 , R^2 cũng có thể tạo ra vòng có 4-10 cạnh với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào; nguyên tử cacbon vòng có thể được thay thế bằng N, O, S, hoặc $-\text{SO}_2-$, và vòng này có thể được thế bằng alkylsulfonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylaxyl; một trong số R^1 và R^2 cũng có thể được liên kết với R^8 để tạo ra vòng có 4-6 cạnh;

R^8 là hydro hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ nhóm alkyl;

m được chọn từ 0, 1, 2, 3, 4, 5.

Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (II):

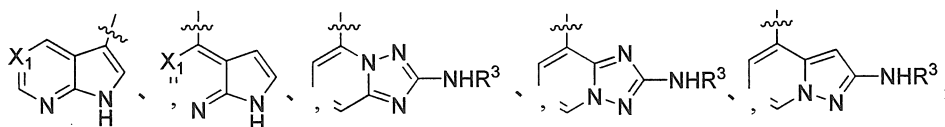


và chất đồng phân, các solvat, hoặc các muối được dụng của nó;

trong đó:

X là $-\text{CONH-R}^4$; R^4 là hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, hoặc $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl, và có thể tùy ý được thế bằng halogen;

Ⓐ được chọn từ nhóm có công thức:



R^1 , R^2 độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl, và có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylsulfonyl; R^1 , R^2 cũng có thể tạo ra nhân dị vòng có 4-10 cạnh với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, trong đó nguyên tử cacbon vòng có thể được thay thế bằng N, O, S, hoặc $-SO_2-$, và vòng này có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_6 alkylaxyl;

R^3 là hydro, C_1 - C_7 alkylaxyl, hoặc C_3 - C_7 xycloalkylaxyl;

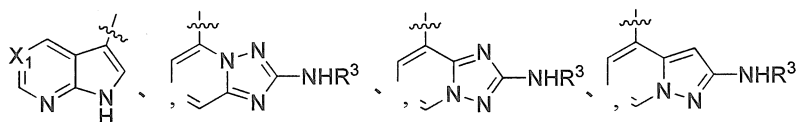
n được chọn từ 0, 1, 2, 3, 4, 5;

X_1 là N, hoặc $-CR^5$;

R^5 là H, $-CN$, hoặc halogen;

trong đó X là $-CN$,

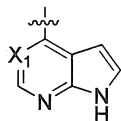
Ⓐ được chọn từ nhóm có công thức:



trong đó:

R^1 , R^2 là hydro, C_1 - C_6 alkyl, và có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkoxy hoặc C_1 - C_6 alkylsulfonyl, khi R^1 , R^2 tạo ra vòng có 4-10 cạnh với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, vòng này có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylaxyl, trong đó C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylaxyl có thể tùy ý được thế bằng halogen;

Khi Ⓐ được chọn từ nhóm có công thức:



R^1 và R^2 tạo ra vòng có 5-8 cạnh với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, trong đó nguyên tử cacbon vòng có thể được thay thế bằng N, O, S, hoặc $-SO_2-$, và vòng này có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_6 alkylsulfonyl;

Tốt hơn là, hợp chất có công thức (II) theo sáng chế được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, các cấu trúc sau:

2-(3-(4-(1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)-azetidín-3-yl)axetonitril;

2-(4-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-dioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetonitril

2-(4-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-dioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetonitril

2-(4-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-dioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetonitril;

2-(4-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)-piperidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetonitril;

2-(3-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(etylsulfonyl)-azetidin-3-yl)axetamit;

2-(3-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(etylsulfonyl)-azetidin-3-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit;

2-(3-(4-(1H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(etylsulfonyl)-azetidin-3-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit;

2-(3-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(etylsulfonyl)-azetidin-3-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit;

2-(3-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(etylsulfonyl)-azetidin-3-yl)-N-metylaxetamit;

2-(3-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(etylsulfonyl)-azetidin-3-yl)axetamit;

2-(3-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)-azetidin-3-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit;

2-(3-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)-azetidin-3-yl)-N-metylaxetamit;

2-(3-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)-azetidin-3-yl)axetamit;

2-(3-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)-azetidin-3-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit;

2-(3-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)-azetidin-3-yl)-N-metylaxetamit;

2-(3-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)-azetidín-3-yl)axetamit;

2-(4-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridín-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-dioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetamit

2-(4-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridín-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-dioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit;

2-(4-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-dioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit;

2-(4-(4-(7H-pyrolo[2,3-b]pyridín-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-dioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit;

2-(4-(4-(7H-pyrolo[2,3-b]pyridín-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)-piperidín-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit;

2-(4-(4-(7H-pyrolo[2,3-b]pyrimidín-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)-piperidín-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit;

2-(4-(4-(7H-pyrolo[2,3-b]pyridín-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)-piperidín-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit;

2-(1-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridín-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclopentyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit;

2-(1-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyrimidín-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclopentyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit;

2-(1-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridín-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)xyclopentyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit;

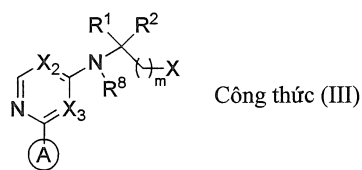
3-(4-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridín-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metyl-N-(2,2,2-trifloetyl)butanamit;

3-(4-(7H-pyrolo[2,3-b]pyrimidín-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metyl-N-(2,2,2-trifloetyl)butanamit;

3-(4-(7H-pyrolo[2,3-b]pyridín-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metyl-N-(2,2,2-trifloetyl)butanamit;

và chất đồng phân, các solvat, hoặc các muối được dùng của nó.

Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu trúc (III):



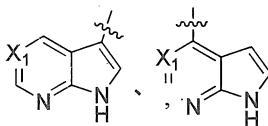
trong đó:

X_2 là N, hoặc CR^6 ;

X_3 là N, hoặc CR^7 ;

R^6, R^7 độc lập được chọn từ H, -CN, hoặc halogen;

Ⓐ được chọn từ nhóm có công thức:



X_1 là N, hoặc $-CR^5$;

R^5 là H, -CN, hoặc halogen;

Khi X được chọn từ $-CONH-R^4$;

R^1, R^2 tạo ra vòng có 4-10 cạnh với nguyên tử cacbon được đồng liên kết, trong đó nguyên tử cacbon vòng có thể được thay thế bằng N, O, S, $-SO_2-$, và vòng này có thể được thế bằng C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 alkylaxyl;

R^4 là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, và có thể tùy ý được thế bằng halogen; trong đó X là -CN,

R^1, R^2 độc lập được chọn từ hydro, C_1-C_6 alkyl, và có thể được thế bằng C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylsulfonyl, aryl, hoặc heteroaryl, R^1, R^2 cũng có thể tạo ra vòng có 4-10 cạnh với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, trong đó nguyên tử cacbon vòng có thể được thay thế bằng N, O, S, hoặc $-SO_2-$, và vòng này có thể được thế bằng alkylsulfonyl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkylaxyl; một trong số R^1 và R^2 cũng có thể được liên kết với R^8 để tạo ra vòng có 4-6 cạnh;

R^8 là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl;

m được chọn từ 0, 1, 2, 3, 4, 5;

Tốt hơn là, hợp chất có công thức (III) theo sáng chế được chọn từ, nhưng

không chỉ giới hạn ở, các cấu trúc sau:

- 3-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(metylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-carboxamit;
- 3-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(etylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-carboxamit;
- 3-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(xyclopropylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-carboxamit;
- 3-(5-flo-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(metylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-carboxamit;
- 3-(5-flo-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(etylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-carboxamit;
- 3-(5-flo-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(xyclopropylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-carboxamit;
- 4-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(metylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-carboxamit;
- 4-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(etylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-carboxamit;
- 4-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(xyclopropylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-carboxamit;
- 4-((5-flo-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(metylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-carboxamit;
- 4-((5-flo-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(etylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-carboxamit;
- 4-((5-flo-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(xyclopropylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-carboxamit;
- 4-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-N-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-carboxamit 1,1-dioxit;
- 4-((5-flo-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-N-(2,2,2-trifloetyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-carboxamit 1,1-dioxit;
- 3-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(etylsulfonyl)-

azetidin-3-carbonitril;

3-((2-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(ethylsulfonyl)-azetidin-3-carbonitril;

3-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(ethylsulfonyl)-azetidin-3-carbonitril;

3-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(methylsulfonyl)-azetidin-3-carbonitril;

3-((2-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(methylsulfonyl)azetidin-3-carbonitril;

3-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(methylsulfonyl)-azetidin-3-carbonitril;

4-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)tetrahydro-2H-thiopyran-4-carbonitril 1,1-dioxit;

4-((2-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)tetrahydro-2H-thiopyran-4-carbonitril 1,1-dioxit;

4-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)tetrahydro-2H-thio-pyran-4-carbonitril 1,1-dioxit;

1-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xyklobutan-3-carbonitril;

1-((2-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xyklobutan-3-carbonitril;

1-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xyklobutan-carbonitril;

1-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xyklopentanecarbonitril;

1-((2-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xyklopentanecarbonitril;

1-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xyklopentanecarbonitril;

(R)-2-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-metylbutan-

nitril;

(R)-2-((2-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino-2-methylbutannit
ril;

(R)-2-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino-2-methylbutan-
nitril;

và chất đồng phân, các solvat, hoặc các muối được dụng của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

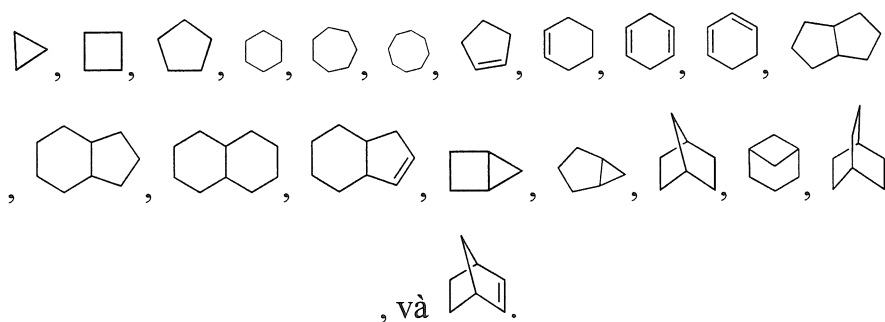
Thuật ngữ

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon trong mạch, và ví dụ về nhóm alkyl bao gồm methyl (Me), ethyl (Et), n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, butyl bậc hai, tert-butyl (t-Bu), pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, isohexyl, và nhóm bất kỳ được xem là tương đương với ví dụ nêu trên theo người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phần mô tả được nêu ở đây.

Thuật ngữ "alkoxy" dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định trên đây được liên kết với nguyên tử oxy. Nhóm alkoxy được gắn với cấu trúc gốc qua nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "amino" dùng để chỉ nhóm $-NH_2$ hoặc nhóm mono- hoặc đi-alkylamin.

Thuật ngữ xycloalkyl dùng để chỉ nhân vòng cacbon bão hoà và bão hoà một phần, một vòng, đa vòng ngưng tụ, đa vòng tạo liên kết cầu, hoặc đa vòng spiro có từ 3 đến 12 nguyên tử vòng trong mỗi vòng. Ví dụ minh họa về nhóm xycloalkyl bao gồm các gốc sau ở dạng liên kết thích hợp:



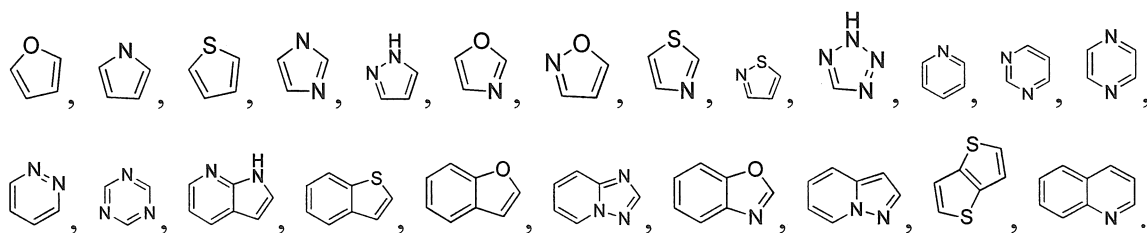
Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ vòng carbo-thơm có 5-6 cạnh, như benzen; nhân hai vòng trong đó ít nhất một trong số các vòng là vòng carbo-thơm như naphthalen, antraxen và 1,2,3,4-tetrahydroquinolin; và nhân ba vòng trong đó ít nhất một trong số các vòng là vòng carbo-thơm, như floren.

Ví dụ, nhóm aryl bao gồm vòng carbo-thơm có 5-6 cạnh được ngưng tụ với nhân dị vòng có 5-7 cạnh bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh, với điều kiện điểm gắn kết là vòng carbo-thơm. Gốc có hoá trị hai được tạo ra bằng dẫn xuất benzen được thế và trạng thái hóa trị tự do của nguyên tử trên vòng, mà được gọi là gốc phenylen được thế. Gốc tự do có hoá trị hai có nguồn gốc từ gốc tự do hydrocacbon đa vòng hóa trị một có tên kết thúc bằng "gốc" bằng cách khử nguyên tử hydro hóa trị tự do, tên được bổ sung "en" sau gốc tự do hóa trị một tương ứng. Ví dụ, nhóm naphtyl có hai điểm gắn kết được gọi là nhóm naphtylen. Tuy nhiên, nhóm aryl không chứa, cũng không trùng lặp theo cách bất kỳ với nhóm aryl dị vòng đã được xác định lần lượt dưới đây. Do vậy, như được xác định ở đây, nếu một hoặc nhiều vòng carbo-thơm được gắn với nhân dị thơm, hệ vòng thu được là nhóm dị vòng thơm chứ không phải là nhóm aryl.

Thuật ngữ "nhóm dị vòng thơm" dùng để chỉ:

hydrocacbon thơm một vòng có 5-8 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, như từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, và theo một số phương án thực hiện, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, trong đó nguyên tử khác trong vòng là nguyên tử cacbon;

hydrocacbon thơm hai vòng có 8-12 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, như từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, và theo một số phương án thực hiện, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, trong đó nguyên tử khác trong vòng là nguyên tử cacbon và ít nhất một vòng là nhân thơm; và



Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon vòng bão hoà hoặc chưa bão hoà một phần, một vòng hoặc đa vòng, bao gồm từ 3 đến 20 nguyên tử vòng trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng được chọn từ nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy hoặc S(O)_m (trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2), và nguyên tử vòng còn lại là cacbon. Tốt hơn là, nhóm bao gồm từ 3 đến 12 nguyên tử vòng, trong đó 1 đến 4 nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại. Tốt hơn nữa là, vòng heteroxycloalkyl chứa từ 3 đến 10 nguyên tử vòng, và tốt hơn nữa là, vòng heteroxycloalkyl chứa từ 5 đến 6 nguyên tử vòng. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về nhóm heteroxycloalkyl một vòng bao gồm pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranlyl và các nhóm tương tự. Nhóm heteroxycloalkyl đa vòng bao gồm nhóm heteroxycloalkyl spiro, ngưng tụ, và tạo liên kết cầu. Nhân dị vòng có thể được thế hoặc không được thế, và khi được thế, tốt hơn là phần tử thế là một hoặc nhiều các nhóm độc lập sau được chọn từ alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkylamino, halogen, hydroxyl, amino, oxo, alkylamino, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, dị vòng alkoxy, hydroxyalkyl, carboxy hoặc carboxylat.

Thuật ngữ "halogen" có nghĩa là clo, flo, brom hoặc iot. Thuật ngữ "halo" có nghĩa là clo, flo, brom hoặc iodo. Thuật ngữ "haloalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định trên đây được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Thuật ngữ "haloalkoxy" dùng để chỉ nhóm alkoxy như được xác định trên đây được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Thuật ngữ "axyl" dùng để chỉ nhóm R-C(O)- có cấu hình mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc vòng hoặc kết hợp của chúng có 1 đến 10 nguyên tử cacbon, được gắn với cấu trúc gốc qua nhóm chức hydroxy. Nhóm như vậy có thể là bão hoà hoặc không bão hoà, và béo hoặc thơm.

Theo các phương án theo sáng chế, nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm bazơ, nó có thể tạo ra muối bằng axit, và muối của dẫn xuất pyrimidin có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này.

Các muối axit thông thường bao gồm các muối axit hữu cơ, các muối axit vô cơ, và các muối tương tự. Nói chung, các muối axit hữu cơ thường được sử dụng

là xitrat, fumarat, oxalat, malat, lactat, sulfonat (ví dụ, long não sulfonat, p-toluenulfonat, metansulfonat, và các muối tương tự), v.v.; các muối axit vô cơ bao gồm hydrohalogenua, sulfat, phosphat, nitrat, và các muối tương tự.

Ví dụ, axit alkylsulfonic thấp hơn như axit metansulfonic, axit triflometansulfonic hoặc các axit tương tự có thể tạo ra muối mesylat, muối triflat; và axit arylsulfonic như axit benzensulfonic, axit p-toluenulfonic hoặc các axit tương tự có thể tạo ra p-toluenulfonat, benzensulfonat; axit carboxylic hữu cơ như axit axetic, axit fumaric, axit tartric, axit oxalic, axit maleic, axit malic, axit succinic, axit xitric hoặc các axit tương tự có thể tạo ra các muối tương ứng; axit amin như axit glutamic hoặc axit aspartic có thể tạo ra glutamat hoặc aspartat. Axit vô cơ như axit hydrohalic (như axit hydrofloric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit clohydric), axit nitric, axit cacbonic, axit sulfuric hoặc axit phosphoric hoặc các axit tương tự cũng có thể tạo ra các muối tương ứng.

Theo một phương án theo sáng chế, nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm axit, nó có thể tạo ra muối bằng bazơ. Muối của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, nó có thể tạo ra muối bằng kim loại kiềm như natri, kali hoặc lithi; bằng kim loại kiềm thổ như canxi hoặc bari; bằng các kim loại khác như magie hoặc nhôm; và cũng có thể tạo ra muối bằng bazơ hữu cơ như đixyclohexylamin, guanidin hoặc trietylamin.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất thuốc chứa hợp chất ức chế JAK có công thức (I), chất đồng phân hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng làm hoạt chất. Thuốc nêu trên có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất mang được dụng, bao gồm chất pha loãng, tá dược, chất độn, chất kết dính, chất thấm ướt, chất gây rã, chất tăng cường hấp thu, chất hoạt động bề mặt, chất mang hấp thụ, chất bôi trơn thông thường, v.v. trong lĩnh vực dược. Nếu cần, hương liệu, chất làm ngọt hoặc các chất tương tự có thể được bổ sung. Thuốc theo sáng chế có thể được pha chế thành các dạng khác nhau như viên nén, bột, hạt, viên nang, chất lỏng dùng qua đường miệng và chế phẩm tiêm, và thuốc ở các dạng liều lượng khác nhau nêu trên có thể được điều chế theo phương pháp thông thường trong

lĩnh vực được.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất dị vòng có công thức (I) dùng làm chất ức chế JAK, chất đồng phân và muối được dụng của nó dùng để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh tự miễn, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, các tình trạng bệnh lý về da, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm ruột, bệnh nhược cơ năng, bệnh vảy nến ở người hoặc động vật, đặc biệt là để điều trị các bệnh lý liên quan đến JAK kinaza.

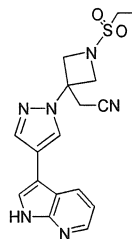
Bằng các thử nghiệm, các tác giả sáng chế đã xác nhận rằng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả ức chế tốt với JAK kinaza, đặc biệt là JAK1, và có hoạt tính ức chế thấp với JAK2, JAK3, cho thấy rằng sản phẩm này là chất ức chế JAK chọn lọc. Thuốc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó có độc tính thấp hơn để điều trị bệnh tự miễn, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, các tình trạng bệnh lý về da, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm ruột, bệnh nhược cơ năng, và bệnh vảy nến.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Khả năng ứng dụng thực tế sáng chế được mô tả dưới đây bằng phần Ví dụ thực hiện sáng chế, và người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các cải biến và thay thế của các dấu hiệu kỹ thuật tương ứng cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

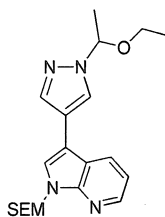
Ví dụ 1

2-(3-(4-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)-azetidin-3-yl)axetonitril



Bước 1

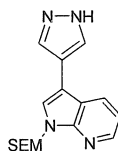
3-(1-(1-etoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1-((2-trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin



2,7 g 3-bromo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin, 3,2 g 1-(1-ethoxyethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol, 3 g kali cacbonat, và 90 mg Pd(dppf)Cl₂ được hoà tan trong 21mL n-butanol và 7mL nước, làm nóng đến 100°C trong 20 giờ. Phản ứng được hoàn thành. Dung dịch phản ứng được cô đến khô, và được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được sấy khô trên khan natri sulfat, được lọc, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra 1,2 g dầu.

Bước 2

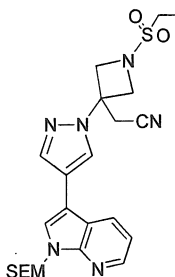
3-(1H-pyrazol-4-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin



1,2 g sản phẩm thu được ở Bước 1 được bổ sung vào 9mL tetrahydrofuran và 22,5mL H₂O. 3mL 10% axit clohydric loãng sau đó được bổ sung vào hỗn hợp, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được hoàn thành sau 1 giờ. 30% natri hydroxit được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 7. Hỗn hợp được chiết bằng điclorometan, được làm khô (Na₂SO₄) và được cô để tạo ra 1,0 g dầu.

Bước 3

2-(1-(ethylsulfonyl)-3-(4-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-azetidin-3-yl)axetonitril



0,5 g sản phẩm thu được ở Bước 2 và 0,2 g 2-(1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl-iden)axetonitril được bổ sung vào 20mL axetonitril. 10 mg DBU được bổ sung vào phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và được phản ứng trong 5 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy khô, được lọc, được cô, và được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra 0,6 g sản phẩm theo sáng chế.

Bước 4

2-(3-(4-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)-azetidin-3-yl)axetonitril

0,5 g sản phẩm thu được ở Bước 3 được bổ sung 5mL axit trifloaxetic, và được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành (phương pháp sắc ký bản mỏng (etyl axetat/dầu mỡ ete 1:2)), hỗn hợp được cô đến khô. 1mL etylendiamin được bổ sung vào phần cặn và được phản ứng trong 2 h. Hỗn hợp được cô đến khô, được lọc, được cô, và được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra sản phẩm theo sáng chế (0,3 g).

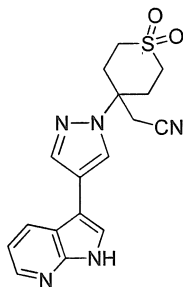
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,74 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 7,9, 4,7$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,25 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

MS (ESI): 367,14 (M+1)

Ví dụ 2

2-(4-(4-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-dioxotetrahydro-2H-

thiopyran-4-yl)axetonitril



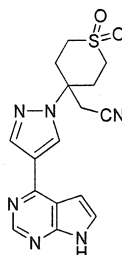
Quy trình tổng hợp được thực hiện bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 1.

^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 11,72 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,36-8,31 (m, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 3,29 (d, 4H), 3,13-2,96 (m, 4H), 2,55 (d, 2H).

MS (ESI): 356,11 (M+1)

Ví dụ 3

2-(4-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-đioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetonitril

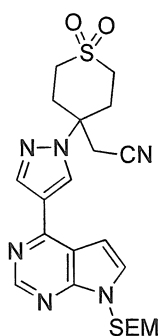


Quy trình tổng hợp được thực hiện bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 1.

Theo cách khác, quy trình tổng hợp được thực hiện theo các bước sau:

Bước 1

2-(1,1-đioxo-4-(4-(7-((2-(trimetylsilyl))etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetonitril



Trong bình đáy tròn dung tích 250mL, 15 g 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7-((2-(tri-methylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 100mL axetonitril được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện bảo vệ bằng nitơ, và được làm nguội đến 0°C trong bể đá. 0,72 g DBU và 9,0 g 2-(1,1-đioxođihydro-2H-thiopyran-4(3H)-yliden)axetonitril sau đó được bổ sung, tiếp tục phản ứng ở 0°C trong 5 giờ, và sau đó được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng 20°C qua đêm, cho đến khi nguyên liệu thô được phản ứng về cơ bản. Phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp sắc ký bản mỏng. Chất rắn được lọc và được rửa bằng etyl axetat. Phần lọc được cô đến khô. Chất rắn được kết tủa bằng cách bổ sung etyl axetat và sau đó được rửa bằng etyl axetat/n-hexan để tạo ra chất rắn. Chất rắn được kết hợp và được làm khô để tạo ra 8 g sản phẩm.

Bước 2

2-(4-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-đioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetonitril

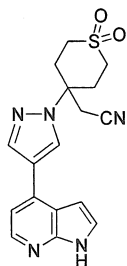
5g sản phẩm thu được ở Bước 1 được bổ sung vào 30mL axit trifloaxetic, và được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành (phương pháp sắc ký bản mỏng (etyl axetat/ete dầu mỏ 1:2)), hỗn hợp được cô đến khô. 1mL etylendiamin được bổ sung và được phản ứng trong 2 h. Hỗn hợp được cô đến khô, được lọc, được cô, và được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra 2,6 g sản phẩm theo sáng chế.

¹HNMR (400MHz, DMSO-D₆) δ12,15 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,00-3,17 (m, 4H), 2,54-2,60 (m, 2H).

MS (ESI): 356,11 (M+1)

Ví dụ 4

2-(4-(4-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-dioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetonitril



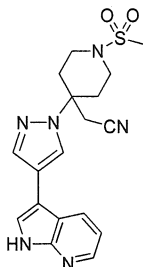
Quy trình tổng hợp được thực hiện bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 1.

^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 11,72 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,28-3,33 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,56 (m, 2H).

MS (ESI): 356,11 (M+1)

Ví dụ 5

2-(4-(4-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)-piperidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetonitril

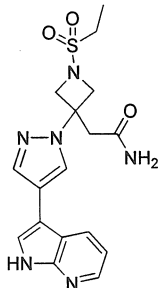


Quy trình tổng hợp được thực hiện bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 1.

MS (ESI): 385,14 (M+1)

Ví dụ 6

2-(3-(4-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)-azetidin-3-yl)axetamit



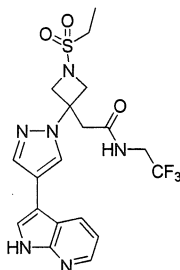
0,3 g sản phẩm của Ví dụ (1) và 10mL metanol được bổ sung vào 2mL 1 M natri hydroxit, và được phản ứng ở 50°C trong 2 giờ. Độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng axit clohydric, metanol được loại bỏ, và được lọc để thu được sản phẩm theo sáng chế.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,70 (s, 1H), 8,33-8,23 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 7,9, 4,7$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,46 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,35 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 1,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

MS (ESI): 389,14 (M+1)

Ví dụ 7

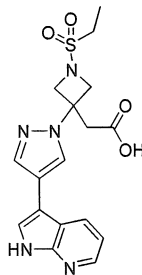
2-(3-(4-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)-azetidin-3-yl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)axetamit



Bước 1

Axit 2-(3-(4-H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)-

azetidin-3-yl)axetic



0,6 g sản phẩm của ví dụ (1) được bổ sung 4mL 1 M natri hydroxit và 20mL metanol, và được phản ứng trong điều kiện hồi lưu trong 10 giờ. Độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng axit clohydric và metanol được loại bỏ. Hỗn hợp được chiết bằng điclometan, được làm khô, được cô, và được lọc để tạo ra 0,4 g sản phẩm theo sáng chế.

Bước 2

2-(3-(4-(1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)axetamit

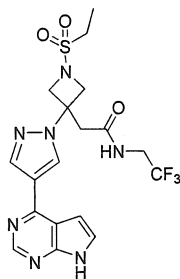
0,4 g sản phẩm thu được ở Bước 1 được hoà tan trong 5mL DMF khô, và 0,18 g N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydroclorua (EDC.HCl) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 1 giờ, 0,1 g trifluoethylamin được bổ sung. Sau khi 2 giờ phản ứng, hỗn hợp được pha loãng bằng nước, được chiết bằng điclometan, được làm khô, được cô, và sau đó được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra 0,3 g sản phẩm theo sáng chế.

^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,24-8,28 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,47 (d, 2H), 4,35 (d, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 1,24 (t, 3H).

MS (ESI): 471,14 (M+1)

Ví dụ 8

2-(3-(4-(1H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)axetamit



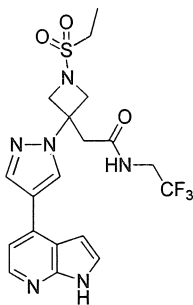
Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,36 (d, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,18-3,23 (m, 2H), 1,23(t, 3H).

MS (ESI): 472,13 (M+1)

Ví dụ 9

2-(3-(4-(1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)axetamit

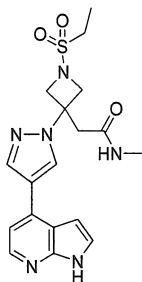


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 471,14 (M+1)

Ví dụ 10

2-(3-(4-(1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)-N-metylaxetamit

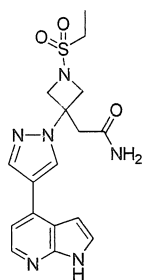


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 403,15 (M+1)

Ví dụ 11

2-(3-(4-(1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)axetamit



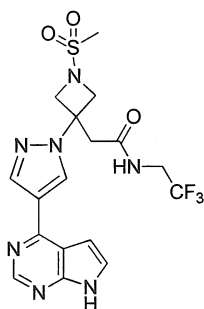
Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 6.

^1H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ 11,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 4,47 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,17 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

MS (ESI): 389,14 (M+1)

Ví dụ 12

2-(3-(4-(7H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)axetamit

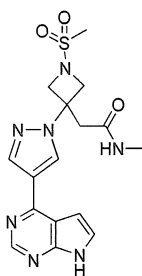


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 458,12 (M+1)

Ví dụ 13

2-(3-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl)-N-metylxetamit

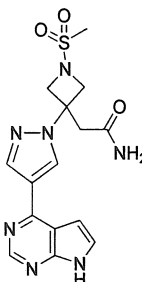


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 390,13 (M+1)

Ví dụ 14

2-(3-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl)axetamit

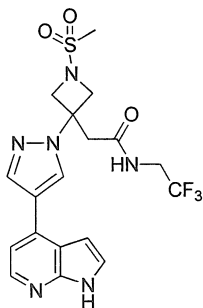


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 6.

MS (ESI): 376,11 (M+1)

Ví dụ 15

2-(3-(4-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)azetidín-3-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit

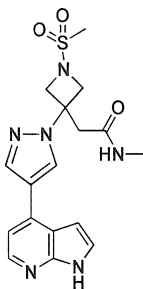


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 457,12 (M+1)

Ví dụ 16

2-(3-(4-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)azetidín-3-yl)-N-metylaxetamit

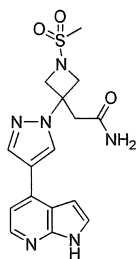


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 389,14 (M+1)

Ví dụ 17

2-(3-(4-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(metylsulfonyl)azetidín-3-yl)axetamit

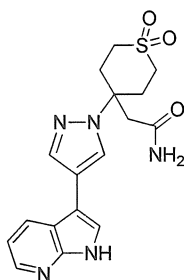


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 6.

MS (ESI): 375,12 (M+1)

Ví dụ 18

2-(4-(4-(1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-dioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)axetamit



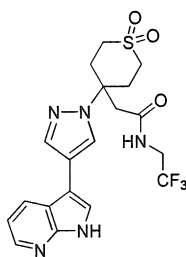
Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 6.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,37-8,27 (m, 2H), 8,25 (dd, J = 4,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,21 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,61 (s, 2H).

MS (ESI): 374,12 (M+1)

Ví dụ 19

2-(4-(4-(1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-dioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit



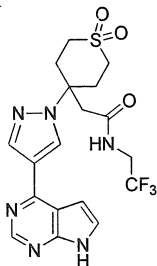
Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,28-8,32 (m, 2H), 8,24-8,25 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 2,65-3,34 (m, 8H), 2,50 (m, 2H).

MS (ESI): 456,13 (M+1)

Ví dụ 20

2-(4-(4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-dioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)acetamit



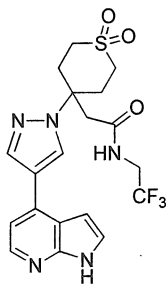
Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12,11 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,67 (m, 2H).

MS (ESI): 457,12 (M+1)

Ví dụ 21

2-(4-(4-(7H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1,1-dioxotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)acetamit

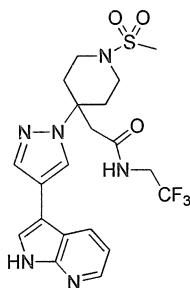


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 456,12 (M+1)

Ví dụ 22

2-(4-(4-(7H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(methylsulfonyl)-piperidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)acetamit

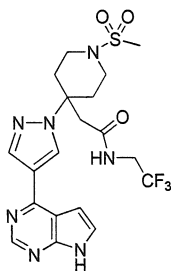


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 485,15 (M+1)

Ví dụ 23

2-(4-(4-(7H-pyrolo[2,3-b]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(methylsulfonyl)-piperidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)acetamit

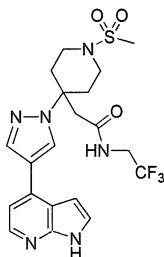


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 486,15 (M+1)

Ví dụ 24

2-(4-(4-(7H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(methylsulfonyl)-piperidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)acetamit

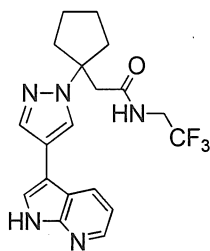


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 485,15 (M+1)

Ví dụ 25

2-(1-(4-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)cyclopentyl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)acetamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

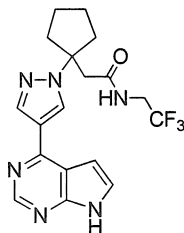
¹HNMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

MS (ESI): 485,15 (M+1)

Ví dụ 26

2-(1-(4-(1H-pyrido[2,3-b]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)cyclopentyl)-N-

(2,2,2-trifloetyl)axetamit

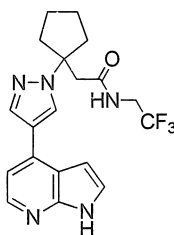


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 485,15 (M+1)

Ví dụ 27

2-(1-(4-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)cyclopentyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit

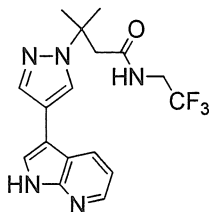


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 392,17 (M+1)

Ví dụ 28

3-(4-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metyl-N-(2,2,2-trifloetyl)butanamit

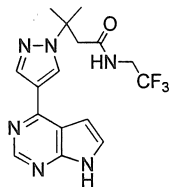


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 366,15 (M+1)

Ví dụ 29

3-(4-(7H-pyrolo[2,3-b]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metyl-N-(2,2,2-trifloetyl)butanamit

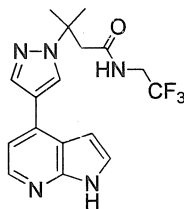


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 367,14 (M+1)

Ví dụ 30

3-(4-(7H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-metyl-N-(2,2,2-trifloetyl)butanamit

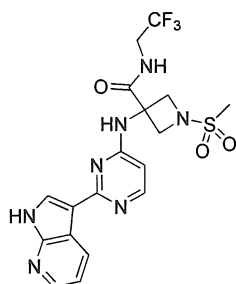


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Bước 2 của Ví dụ 7.

MS (ESI): 367,14 (M+1)

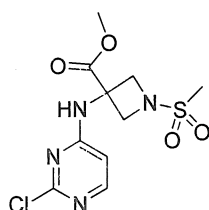
Ví dụ 31

3-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(metylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-carboxamit



Bước 1

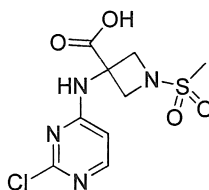
Metyl 3-((2-clopyrimidin-4-yl)amino)-1-(metylsulfonyl)azetidin-3-carboxylat



3,3 g 2,4-điclopyrimidin và 5 g metyl 3-amino-1-(metylsulfonyl)azetidin-3-carboxylat được hoà tan trong 50mL tetrahydrofuran. 5mL DIPEA được bổ sung và được phản ứng ở 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, được chiết bằng điclometan, được làm khô, được lọc, được cô, và được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra 6 g sản phẩm theo sáng chế.

Bước 2

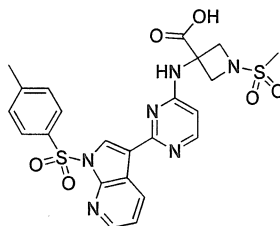
Axit 3-((2-clopyrimidin-4-yl)amino)-1-(metylsulfonyl)azetidin-3-carboxylic



2 g sản phẩm thu được ở Bước 1 được hoà tan trong 10mL. 4mL kali hydroxit 2M được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ, và axit clohydric được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 6. Hỗn hợp được lọc và được làm khô để tạo ra 1,6 g sản phẩm theo sáng chế.

Bước 3

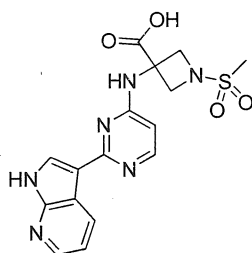
Axit 1-(metylsulfonyl)-3-((2-(1-p-toluenulfonyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)azetidin-3-carboxylic



Trong 24mL đioxan/nước (5:1), 2 g sản phẩm thu được ở Bước 2, 1,26 g 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxolan-2-yl)-1-p-toluenulfonyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin, 1,0 g kali cacbonat, và 0,1 g Pd(dppf)Cl₂ được bổ sung và làm nóng đến 90°C và được phản ứng trong 3 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH 6 bằng axit clohydric và được lọc. Phần lọc được đưa vào áp suất giảm để loại bỏ đioxan, được pha loãng bằng nước, được chiết bằng etyl axetat, được làm khô, được cô và được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra 1,8 g sản phẩm theo sáng chế.

Bước 4

Axit 3-((2-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(metylsulfonyl)azetidin-3-carboxylic



0,8 g sản phẩm thu được ở Bước 3 được bổ sung 3mL kali hydroxit 2M và 10mL metanol, và được hồi lưu trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ, và độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng axit clohydric và được lọc để tạo ra 0,5 g sản phẩm đích.

Bước 5

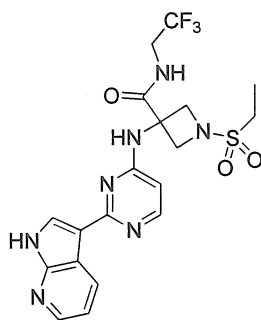
3-((2-(1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(metylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-carboxamit

0,3 g sản phẩm thu được ở Bước 4 được hoà tan trong 5mL DMF khô. 0,16 g N-(3-đimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydroclorua (EDC.HCl) được bổ sung và được khuấy trong 2 giờ. 0,098 g 2,2,2-trifloetylamin sau đó được bổ sung, và được phản ứng trong 1 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp được pha loãng bằng nước, được chiết bằng diclometan, được làm khô, được cô và được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra 0,2 g sản phẩm đích.

MS (ESI): 470,12 (M+1)

Ví dụ 32

3-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(ethylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-carboxamit

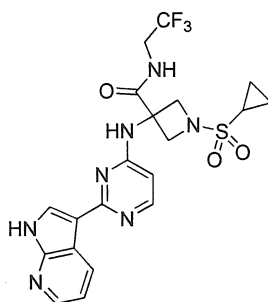


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 484,13 (M+1)

Ví dụ 33

3-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(cyclopropylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)azetidin-3-carboxamit

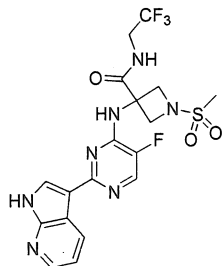


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 496,13 (M+1)

Ví dụ 34

3-(5-fluoro-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(methylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)azetidin-3-carboxamit

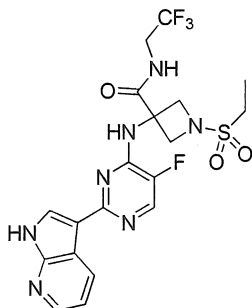


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 488,10 (M+1)

Ví dụ 35

3-(5-fluoro-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(ethylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)azetidin-3-carboxamit

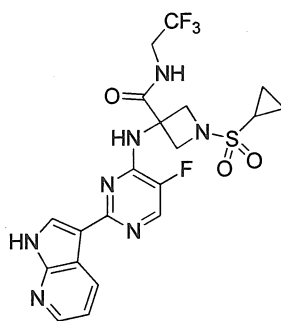


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 502,12 (M+1)

Ví dụ 36

3-(5-fluoro-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(cyclopropylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)azetidin-3-carboxamit

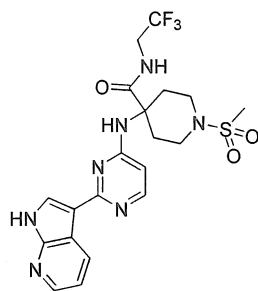


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 514,12 (M+1)

Ví dụ 37

4-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(metylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-carboxamit

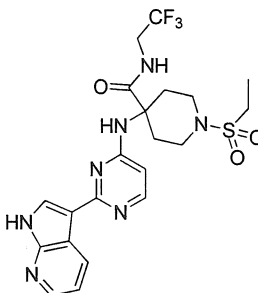


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 498,15 (M+1)

Ví dụ 38

4-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(etylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-carboxamit

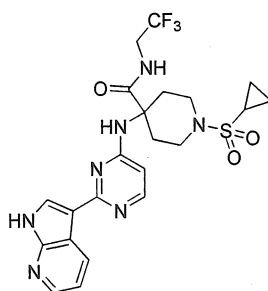


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 412,16 (M+1)

Ví dụ 39

4-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(cyclopropylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)piperidin-4-carboxamid

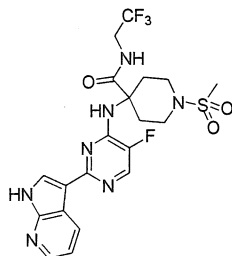


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 524,16 (M+1)

Ví dụ 40

4-((5-fluoro-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(methylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)piperidin-4-carboxamid

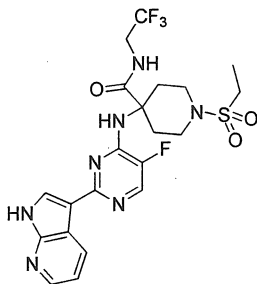


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 516,16 (M+1)

Ví dụ 41

4-((5-fluoro-2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(ethylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)piperidin-4-carboxamid

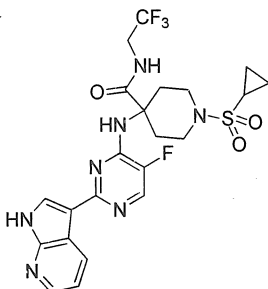


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 530,16 (M+1)

Ví dụ 42

4-((5-fluoro-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(cyclopropylsulfonyl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)piperidin-4-carboxamit

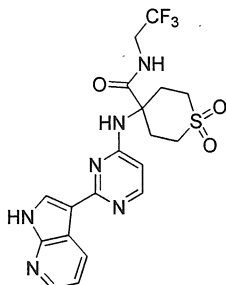


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 542,16 (M+1)

Ví dụ 43

4-((2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-N-(2,2,2-trifluoethyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-carboxamit 1,1-đioxit

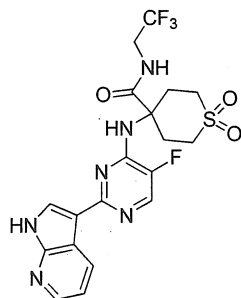


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 469,12 (M+1)

Ví dụ 44

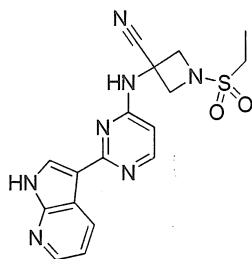
4-(((5-fluoro-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)tetrahydro-2H-thiopyran-4-carboxamit 1,1-dioxit



Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.
MS (ESI): 487,11 (M+1)

Ví dụ 45

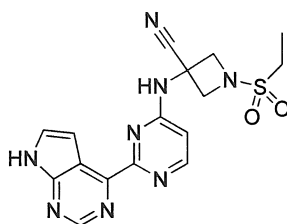
3-(((2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(ethylsulfonyl)-azetidin-3-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.
MS (ESI): 384,12 (M+1)

Ví dụ 46

3-(((2-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(ethylsulfonyl)-azetidin-3-carbonitril

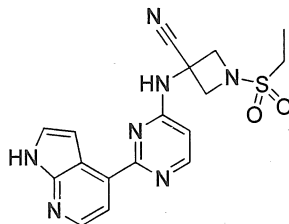


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 385,12 (M+1)

Ví dụ 47

3-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(ethylsulfonyl)-azetidin-3-carbonitril

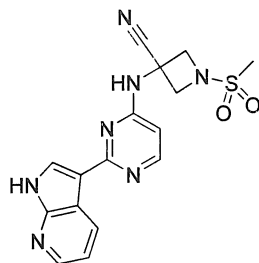


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 385,12 (M+1)

Ví dụ 48

3-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(methylsulfonyl)-azetidin-3-carbonitril

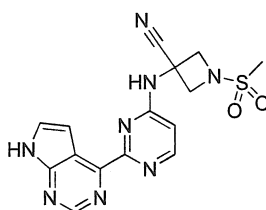


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 370,1 (M+1)

Ví dụ 49

3-((2-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(methylsulfonyl)azetidin-3-carbonitril

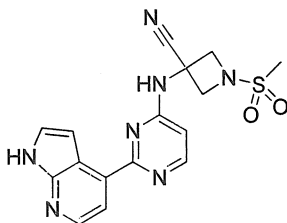


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 32.

MS (ESI): 371,1 (M+1)

Ví dụ 50

3-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-1-(methylsulfonyl)-azetidin-3-carbonitril

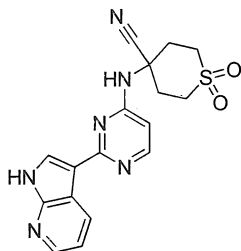


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 370,1 (M+1)

Ví dụ 51

4-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)tetrahydro-2H-thio-pyran-4-carbonitril 1,1-đioxit

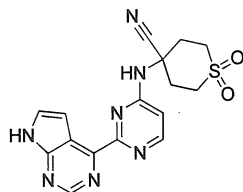


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 369,1 (M+1)

Ví dụ 52

4-((2-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)tetrahydro-2H-thiopyran-4-carbonitril 1,1-đioxit

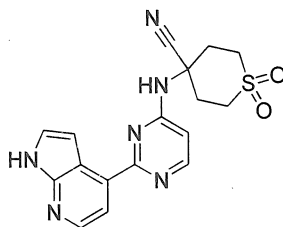


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 370,1 (M+1)

Ví dụ 53

4-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)tetrahydro-2H-thiopyran-4-carbonitril 1,1-đioxit

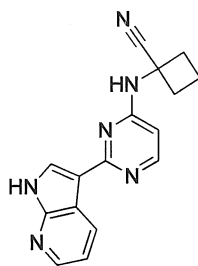


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 369,1 (M+1)

Ví dụ 54

1-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xyclobutan-3-carbonitril

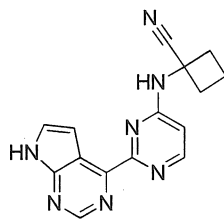


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 291,13 (M+1)

Ví dụ 55

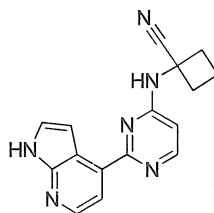
1-((2-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xyclobutan-3-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.
MS (ESI): 292,13 (M+1)

Ví dụ 56

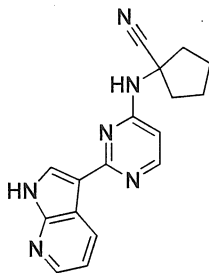
1-((2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)cyclobutanecarbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.
MS (ESI): 291,13 (M+1)

Ví dụ 57

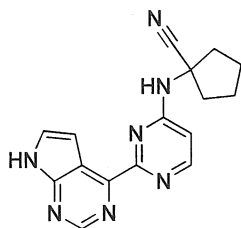
1-((2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)cyclopentane-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.
MS (ESI): 305,15 (M+1)

Ví dụ 58

1-((2-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)cyclopentane-carbonitril

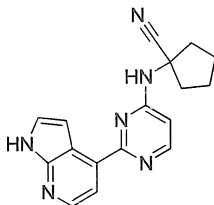


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 306,14 (M+1)

Ví dụ 59

1-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)cyclopentanecarbonitril

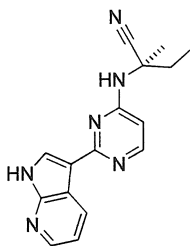


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 305,14 (M+1)

Ví dụ 60

(R)-2-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylbutannitril

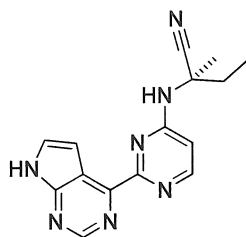


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 293,14 (M+1)

Ví dụ 61

(R)-2-((2-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylbutannitril

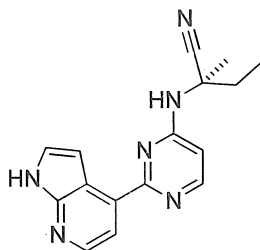


Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 294,15 (M+1)

Ví dụ 62

(R)-2-((2-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylbutannitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách tham khảo phương pháp của Ví dụ 31.

MS (ESI): 293,15 (M+1)

Ví dụ 63

Ức chế JAK

Nghiên cứu về mức độ ảnh hưởng của hợp chất đối với hoạt tính của JAK tái tổ hợp đã tinh chế được thực hiện bằng cách nghiên cứu hoạt tính ức chế của hợp chất đối với JAK từ mức enzym. Nguyên lý thử nghiệm là sử dụng thử nghiệm kinaza phát quang để dò hàm lượng ADP được tạo ra bằng cách cho JAK phản ứng với cơ chất Poly (4:1 Glu, Tyr) peptit: sau khi ADP được chuyển hóa thành ATP, ATP có thể đóng vai trò làm cơ chất cho phản ứng xúc tác Ultra-Glo luciferaza, tạo ra tín hiệu quang học. Tín hiệu phát quang có mối tương quan tích cực với lượng ADP và hoạt tính kinaza. Vì vậy, hiệu quả ức chế của hợp chất đối với JAK tái tổ hợp được xác định bằng cách quan sát tín hiệu phát quang được tạo

ra bằng phản ứng của JAK và cơ chất, và được biểu thị bằng IC_{50} .

Phương pháp thử nghiệm: 10 nồng độ khác nhau của hợp chất được ủ với lần lượt JAK1, JAK2 và JAK3, trong 60 phút ở 37°C. Cơ chất và ATP sau đó được bổ sung, được trộn, và được phản ứng ở 37°C trong 50 phút. 25 μ l ADP-Glo™ được bổ sung và được trộn trong 2 phút. Phản ứng được thực hiện trong 50 phút ở nhiệt độ trong phòng. Ngoài ra, 50 μ l chất phản ứng dò được bổ sung và được trộn trong 2 phút, và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 50 phút, và được dò bằng máy đo quang hóa. Kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1

Kết quả thử nghiệm về sự ức chế JAK bằng hợp chất theo sáng chế

Hợp chất	Ức chế JAK1 IC_{50} (nM)	Ức chế JAK2 IC_{50} (nM)	Ức chế JAK3 IC_{50} (nM)
Hợp chất Ví dụ 1	a	B	c
Hợp chất Ví dụ 2	a	B	c
Hợp chất Ví dụ 3	a	b	a
Hợp chất Ví dụ 4	a	a	c
Hợp chất Ví dụ 5	a	b	a
Hợp chất Ví dụ 6	c	c	c
Hợp chất Ví dụ 7	c	c	c
Hợp chất Ví dụ 8	c	c	c
Hợp chất Ví dụ 9	c	c	c
Hợp chất Ví dụ 10	c	c	c
Hợp chất Ví dụ 11	c	c	c
Hợp chất Ví dụ 12	b	b	c
Hợp chất Ví dụ 13	C	c	c
Hợp chất Ví dụ 14	B	b	c
Hợp chất Ví dụ 15	A	b	a
Hợp chất Ví dụ 18	A	c	a

Hợp chất Ví dụ 19	B	c	c
Hợp chất Ví dụ 20	B	c	c
Hợp chất Ví dụ 21	B	c	c
Hợp chất Ví dụ 22	c	c	c
Hợp chất Ví dụ 23	b	c	c
Hợp chất Ví dụ 24	b	c	c
Hợp chất Ví dụ 25	b	c	b
Hợp chất Ví dụ 26	b	c	c
Hợp chất Ví dụ 27	b	c	c
Hợp chất Ví dụ 28	c	b	c
Hợp chất Ví dụ 29	c	b	a
Hợp chất Ví dụ 31	c	c	b
Hợp chất Ví dụ 32	c	c	b
Hợp chất Ví dụ 33	c	c	b
Hợp chất Ví dụ 34	c	c	b
Hợp chất Ví dụ 36	c	c	b
Hợp chất Ví dụ 37	c	c	b
Hợp chất Ví dụ 38	c	c	b
Hợp chất Ví dụ 39	c	c	b
Hợp chất Ví dụ 42	c	b	b
Hợp chất Ví dụ 44	c	b	b
Hợp chất Ví dụ 45	c	b	b
Hợp chất Ví dụ 46	c	c	c
Hợp chất Ví dụ 47	c	c	b
Hợp chất Ví dụ 48	c	c	c
Hợp chất Ví dụ 49	c	c	b
Hợp chất Ví dụ 50	c	c	c

Hợp chất Ví dụ 51	c	c	b
Hợp chất Ví dụ 52	C	c	c
Hợp chất Ví dụ 53	C	c	B
Hợp chất Ví dụ 54	C	c	B
Hợp chất Ví dụ 55	C	c	C
Hợp chất Ví dụ 56	c	c	C
Hợp chất Ví dụ 57	c	c	B
Hợp chất Ví dụ 58	c	c	C
Hợp chất Ví dụ 59	c	c	B
Hợp chất Ví dụ 60	c	c	B
Hợp chất Ví dụ 61	c	c	C
Hợp chất Ví dụ 62	c	c	C

Lưu ý: 1. (a) $\leq 20\text{nM}$;

2. (b) $> 20\text{nM}$ đến 50nM ;

3. (c) $> 50\text{nM}$

Theo một ví dụ, Ví dụ 3 được so sánh với các kết quả của chất ức chế JAK hiện hành trong cùng điều kiện thử nghiệm, và kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

So sánh hiệu quả ức chế giữa hợp chất theo sáng chế và chất ức chế JAK hiện hành đối với JAK

Hợp chất	Ức chế JAK1 IC ₅₀ (nM)	Ức chế JAK2 IC ₅₀ (nM)	Ức chế JAK3 IC ₅₀ (nM)
Hợp chất Ví dụ 3	10,5	22,0	19,0
Tofacitinib	20-50	20-50	<20
Ruxolitinib*	3,3	2,8	390
Baricitinib*	5,9	5,5	> 400

Lưu ý: Kết quả thử nghiệm của Ruxolitinib* và Baricitinib* thu được từ ứng dụng

thuốc mới của FDA.

Các kết quả đã cho thấy rằng hợp chất của Ví dụ 3 có hoạt tính ức chế cao đối với JAK1 và hoạt tính ức chế thấp đối với JAK2, chỉ ra rằng độ chọn lọc của hợp chất đối với JAK1 là cao hơn so với độ chọn lọc của Baricitinib và Ruxolitinib (hợp chất được bộc lộ trong CN101448826A), và hai thuốc dương tính Baricitinib và Ruxolitinib không chọn lọc đối với JAK1 và JAK2.

Ví dụ 64

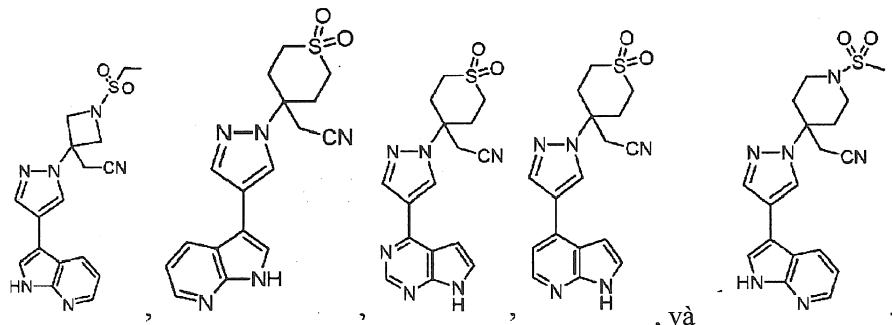
Hiệu quả của việc dùng lặp lại hợp chất theo sáng chế đối với các thông số máu ở chuột

48 con chuột Wistar khỏe mạnh được lấy ra, một nửa ♀ và một nửa ♂. Theo thể trọng, chúng được chia ngẫu nhiên vào nhóm đối chứng (Veh). Hợp chất của Ví dụ 3 được dùng bằng cách đưa qua ống vào dạ dày ở các nồng độ $1,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ và $4,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. Ruxolitinib được dùng bằng cách đưa qua ống vào dạ dày ở liều dùng là $4,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. Có 12 chuột trong mỗi nhóm, một nửa ♀ và một nửa ♂. thuốc được dùng bằng cách đưa qua ống vào dạ dày một lần mỗi ngày trong 4 tuần, và các thông số máu được kiểm tra 1 ngày và 2 ngày sau lần dùng cuối. KẾT QUẢ: Sau lần dùng cuối, đối với các nhóm được dùng bằng cách đưa qua ống vào dạ dày hợp chất của Ví dụ 3 ở các nồng độ là $1,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ và $4,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, không có sự giảm đáng kể về giá trị WBC thông số máu của chuột so với nhóm đối chứng (Veh) ($P < 0,05$); đối với nhóm dùng Luxolitinib (hợp chất được bộc lộ trong CN101448826A) ở liều dùng là $4,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, có sự giảm đáng kể về giá trị WBC thông số máu của chuột so với nhóm đối chứng (Veh) ($P < 0,05$), chỉ ra rằng hợp chất theo sáng chế có tác dụng phụ ít hơn khi điều trị bệnh viêm đa khớp dạng thấp.

Các kết quả đã cho thấy rằng hợp chất của Ví dụ 3 có hoạt tính ức chế cao đối với JAK1 và hoạt tính ức chế thấp đối với JAK2, chỉ ra rằng độ chọn lọc của hợp chất đối với JAK1 là cao hơn so với độ chọn lọc của Baricitinib và Ruxolitinib (hợp chất được bộc lộ trong CN101448826A), và hai thuốc dương tính Baricitinib và Ruxolitinib không chọn lọc đối với JAK1 và JAK2.

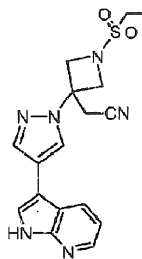
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức được chọn từ nhóm các công thức cấu trúc sau:



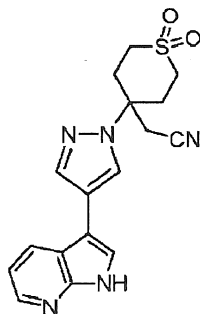
và solvat, hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



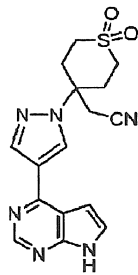
và solvat, hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



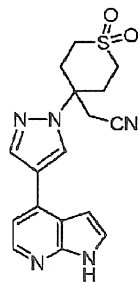
và solvat, hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



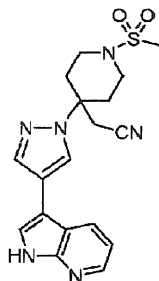
và solvat, hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



và solvat, hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



và solvat, hoặc muối được dụng của nó.

7. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 6, hoặc muối được dụng của nó và chất mang được dụng.