



(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)



1-0037025

(51)⁷ C07D 487/04; A61K 31/519; C07D 403/12; C07D 403/14; A61K 31/496; C07D 401/14 (13) B

(21) 1-2018-05374

(22) 30/06/2017

(86) PCT/KR2017/006980 30/06/2017

(87) WO 2018/004306 04/01/2018

(30) 10-2016-0083050 30/06/2016 KR

(45) 25/09/2023 426

(43) 27/05/2019 374A

(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)

35-14, Jeyakgongdan 4-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623, Republic of Korea

(72) KIM, In Woo (KR); HAN, Mi Ryeong (KR); YOO, Jakyung (KR); OH, Yun Ju (KR); KIM, Ji Duck (KR); KIM, Nam Youn (KR); JUN, Sun Ah (KR); LEE, Jun Hee (KR); PARK, Joon Seok (KR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOLOPYRIMIDIN LÀM CHẤT ỨC CHẾ KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất pyrazolopyrimidin, hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng hữu ích để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt động ức chế kinaza.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất pyrazolopyrimidin có hoạt tính ức chế kinaza và được phẩm chứa dẫn xuất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza là enzym xúc tác sự phosphoryl hóa các gốc đặc hiệu của các protein khác, và giữ vai trò quan trọng trong con đường truyền tín hiệu mà truyền các tín hiệu ngoại bào đến nhân. Hơn nữa, protein kinaza liên quan đến nhiều bệnh khác nhau *in vivo*. Khi bắt đầu hoặc phát triển bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh tăng sinh hoặc bệnh quá tăng sinh, và/hoặc bệnh qua trung gian miễn dịch, có nhiều bằng chứng chỉ ra rằng các tế bào T (hoặc các tế bào lympho T) và các tế bào B (hoặc các tế bào lympho B) giữ vai trò quan trọng.

Janus kinaza (dưới đây được đề cập đến là "JAK") là protein tyrosin kinaza trong chất tế bào giữ vai trò mấu chốt trong việc điều hòa chức năng tế bào trong hệ lympho-tạo máu. Xytokin được biết là giữ vai trò quan trọng trong việc điều hòa viêm, miễn dịch và chức năng tế bào bình thường, và JAK hoạt hóa protein STAT (chất truyền tín hiệu và chất hoạt hóa sự phiên mã) thông qua sự phosphoryl hóa tyrosin để cung cấp con đường truyền tín hiệu nhanh đến xytokin. Tín hiệu JAK/STAT được biết là liên quan đến dị ứng, bệnh hen, bệnh tự miễn (ví dụ, chứng thái loại mảnh cấy ghép, viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh xơ cứng rải rác, v.v.), ung thư dạng rắn, ung thư máu (ví dụ, bệnh bạch cầu, u lympho và v.v.).

Họ JAK được phân loại thành bốn thành viên: JAK 1, JAK 2, JAK 3, và TYK 2. Các thành viên của họ JAK ghép cặp với nhau để truyền tín hiệu từ nhiều xytokin. JAK2 và JAK1 liên quan đến tín hiệu yếu tố sinh trưởng tạo máu, và sự kết hợp của TYK2 và JAK2 là quan trọng đối với tín hiệu interferon và góp phần vào sự dung nạp với vật chủ. JAK2 có thể gây ra chứng thiếu máu, chứng giảm tiểu cầu, chứng giảm bạch cầu, đặc biệt là khi JAK2 liên quan đến việc truyền tín hiệu yếu tố sinh trưởng tạo máu và gây ra sự ức chế quá mức.

Sự biểu hiện của JAK1, JAK2, và TYK2 được phát hiện là có đóng góp rộng rãi, trong khi sự biểu hiện của JAK3 bị giới hạn ở các tế bào lympho và liên quan đến việc truyền tín hiệu đến các chuỗi gama thông thường, các thành viên của các thụ thể IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 và

IL-21, đặc biệt là chuỗi gama thông thường của họ IL-2. Ngay khi xytokin được liên kết, thụ thể này mang JAK3 liền kề sang lân cận, gây ra sự tự phosphoryl hóa đầu tận cùng C của chuỗi β . Kết quả là, nó gây ra sự hoạt hóa protein STAT, là bước quan trọng trong việc truyền tín hiệu đến nhân. JAK3 kiểm soát con đường tín hiệu của các xytokin khác nhau thông qua quá trình này. Điều này làm cho JAK3 là đích hấp dẫn đối với sự ức chế miễn dịch.

Các tế bào B giữ vai trò quan trọng trong sự phát triển bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm. Các chất điều trị gốc protein mà làm giảm tế bào B, ví dụ Rituxan, có hiệu quả trong bệnh viêm gây ra do tự kháng thể như viêm khớp dạng thấp. Do đó, chất ức chế protein kinaza giữ vai trò trong sự hoạt hóa tế bào B là chất điều trị hữu hiệu để điều trị bệnh qua trung gian tế bào B, ví dụ, đối với sự sản sinh tự kháng thể.

Sự truyền tín hiệu thông qua thụ thể tế bào B (BCR) điều hòa sự đáp ứng tế bào B khác nhau, bao gồm sự tăng sinh và biệt hóa thành tế bào sản xuất kháng thể trưởng thành. BCR là phần tử điều hòa hoạt tính tế bào B quan trọng, và sự truyền tín hiệu không bình thường có thể gây ra sự tạo thành tự kháng thể gây bệnh dẫn đến phần lớn là bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm và sự tăng sinh của tế bào B khử điều hòa.

Tyrosin kinaza Bruton (dưới đây, được đề cập đến là "BTK") là chất điều hòa quan trọng của sự phát triển, sự hoạt hóa, sự truyền tín hiệu và sự sống của tế bào B. BTK liên quan đến con đường truyền tín hiệu khởi đầu bằng liên kết các phối tử ngoại bào khác nhau với các thụ thể bề mặt tế bào của chúng. Sau khi nối thụ thể kháng nguyên tế bào B (BCR), hoạt tính của BTK bởi hoạt động trùng hợp của các protein tyrosin kinaza Lyn và Syk được yêu cầu để cảm ứng sự di chuyển canxi qua trung gian phospholipaza C- γ 2. Do đó, sự ức chế BTK có thể là cách tiếp cận điều trị hữu hiệu trong việc phong bế quá trình khởi đầu của bệnh qua trung gian tế bào B.

Như được nêu ở trên, Janus kinaza và kinaza gốc TEC giữ vai trò quan trọng trong sự hoạt hóa các tế bào T và/hoặc các tế bào B liên quan đến sự phát triển của bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh tăng sinh hoặc bệnh quá tăng sinh, và bệnh qua trung gian miễn dịch. Do đó, việc phát triển các chất mà ức chế hiệu quả các bệnh này có thể là hữu ích làm chất điều trị liên quan. Các ví dụ cụ thể về các bệnh mà có thể được điều trị và ngăn ngừa bao gồm ung thư, chứng thái loại mảnh cấy ghép, bệnh xơ cứng rải rác, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, bệnh vảy nến, bệnh hen, viêm da do dị ứng, viêm da cơ địa, eczema, bệnh đái tháo đường typ I, biến chứng đái tháo đường, viêm ruột kết mạn loét, bệnh Crohn, rối loạn tuyến giáp tự miễn, rụng lông tóc

toàn thân, hội chứng Sjogren và các bệnh tương tự.

Chất ức chế JAK3 kinaza, tofacitinib (CP-690550) (Pfizer Inc.) hiện nay được chấp nhận và được tiêu thụ để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp. Ngoài ra, chất ức chế BTK kinaza, ibrutinib (PCI-32765) (Pharmacyclics) ở giai đoạn lâm sàng, nhưng tác dụng phụ nghiêm trọng như phát ban trên da và tiêu chảy được báo cáo trong các trường hợp lâm sàng. Do đó, cần phát triển chất bền và hiệu quả hơn mà ức chế JAK và/hoặc BTK (xem, Nat Rev Rheumatol. 2009 Jun 5(6) 317-24; Expert Opin Investig Drugs. 2014 Aug 23(8) 1067-77; Drug Discov Today 2014 Aug 19(8) 1200-4; WO2002/096909; WO2010-009342).

Do đó, các tác giả sáng chế phát hiện ra hợp chất mới có hoạt tính ức chế tuyệt vời làm chất ức chế kinaza, theo đó tạo ra sáng chế. Đặc biệt, các hợp chất theo sáng chế thể hiện ái lực với JAK và/hoặc BTK. Bản thân các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế kinaza là chủ yếu, nhưng không loại trừ khả năng biểu hiện hoạt động dược lý dưới dạng chất có hiệu lực bởi môi trường cơ thể đặc biệt hoặc bởi sản phẩm của quá trình chuyển hóa, sau khi hấp thụ vào cơ thể.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

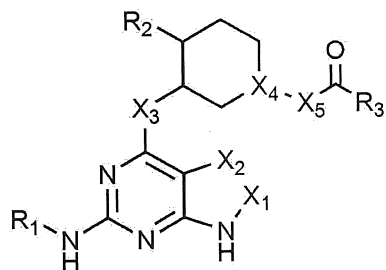
Mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất pyrazolopyrimidin có hoạt tính ức chế kinaza, và quy trình điều chế dẫn xuất này.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa dẫn xuất pyrazolopyrimidin làm hoạt chất.

Giải pháp kỹ thuật

Để đạt được các mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức hóa học 1 dưới đây, hoặc muối dược dụng của hợp chất này:

Công thức hóa học 1



trong công thức hóa học 1,

R_1 là aryl C_{6-10} ; hoặc heteroaryl C_{2-10} chứa từ một đến ba trong số N, O, hoặc S;

trong đó R_1 chưa được thế, hoặc được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm piperazinyl chưa được thế hoặc được thế bằng alkyl C_{1-4} ; benzyl chưa được thế hoặc được thế bằng alkoxy C_{1-4} ; một hoặc hai alkyl C_{1-4} chưa được thế hoặc được thế bằng morpholino, -N(alkyl C_{1-4})₂, alkoxy C_{1-4} , xyano, hoặc -CONH(alkyl C_{1-4}); haloalkyl C_{1-4} ; xycloalkyl C_{3-6} ; morpholino; -CO-(morpholino); morpholino và halogen; -N(alkyl C_{1-4})₂; -NHCO(alkenyl C_{2-4}); -NHCO(pyrolidinyl); alkoxy C_{1-4} chưa được thế hoặc được thế bằng -N(alkyl C_{1-4})₂; aryloxy C_{6-10} ; pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai alkyl C_{1-4} ; pyrolidinyl; tetrahydropyranyl; và halogen,

R_2 là hydro, alkyl C_{1-4} , hoặc halogen;

R_3 là alkyl C_{1-4} chưa được thế hoặc được thế bằng xyano, hoặc halogen; alkenyl C_{2-6} chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, xycloalkyl C_{3-6} , và -N(alkyl C_{1-4})₂; hoặc alkynyl C_{2-4} chưa được thế hoặc được thế bằng xycloalkyl C_{3-6} ,

X_1 là CR_4 hoặc N,

trong đó R_4 là hydro, alkyl C_{1-4} , hoặc halogen,

X_2 là CR_5 , hoặc N,

trong đó R_5 là hydro, alkyl C_{1-4} , alkoxy C_{1-4} , haloalkyl C_{1-4} , halogen, xyano, hoặc alkylthio C_{1-4} ,

X_3 là NR_6 , O, hoặc S,

trong đó R_6 là hydro hoặc alkyl C_{1-4} ,

X_4 là CH, hoặc N, và

X_5 là liên kết, hoặc NH.

Tốt hơn là, R_1 là benzothiazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, phenyl, pyrazolyl, hoặc pyridinyl.

Tốt hơn là, R_1 là phenyl, trong đó R_1 là piperazinyl được thế bằng alkyl C_{1-4} ; morpholino; -CO-(morpholino); -N(alkyl C_{1-4})₂; -NHCO(alkenyl C_{2-4}); -NHCO(pyrolidinyl); alkoxy C_{1-4} được

thế bằng $-N(\text{alkyl } C_{1-4})_2$; phenoxy; pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai alkyl C_{1-4} ; hoặc pyrrolidinyl. Tốt hơn nữa là, R_3 là alkenyl C_{2-4} chưa được thế hoặc được thế bằng xyano, hoặc alkenyl C_{2-4} chưa được thế hoặc được thế bằng xyano hoặc $-N(\text{alkyl } C_{1-4})_2$.

Tốt hơn là, R_1 là pyrazolyl, trong đó R_1 là benzyl được thế bằng alkoxy C_{1-4} ; một hoặc hai alkyl C_{1-4} chưa được thế hoặc được thế bằng morpholino, $-N(\text{alkyl } C_{1-4})_2$, alkoxy C_{1-4} , xyano, hoặc $-\text{CONH}(\text{alkyl } C_{1-4})$; haloalkyl C_{1-4} ; xycloalkyl C_{3-6} ; hoặc tetrahydropyranyl. Tốt hơn nữa là, R_3 là alkenyl C_{2-4} chưa được thế hoặc được thế bằng xyano hoặc $-N(\text{alkyl } C_{1-4})_2$; hoặc alkynyl C_{2-4} .

Tốt hơn là, R_1 là benzothiazolyl chưa được thế, isothiazolyl được thế bằng alkyl C_{1-4} , hoặc isoxazolyl chưa được thế. Tốt hơn nữa là, R_3 là alkenyl C_{2-4} chưa được thế hoặc được thế bằng xyano hoặc $-N(\text{alkyl } C_{1-4})_2$; hoặc alkynyl C_{2-4} .

Tốt hơn là, R_1 là

benzothiazolyl chưa được thế;

isothiazolyl được thế bằng alkyl C_{1-4} ;

isoxazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng alkyl C_{1-4} ;

pyrazolyl được thế bằng benzyl được thế bằng alkoxy C_{1-4} , một hoặc hai alkyl C_{1-4} chưa được thế hoặc được thế bằng morpholino, $-N(\text{alkyl } C_{1-4})_2$, alkoxy C_{1-4} , xyano, hoặc $-\text{CONH}(\text{alkyl } C_{1-4})$, haloalkyl C_{1-4} , xycloalkyl C_{3-6} , hoặc tetrahydropyranyl;

phenyl được thế bằng piperazinyl được thế bằng alkyl C_{1-4} , morpholino, $-\text{CO}(\text{morpholino})$, morpholino và halogen, $-N(\text{alkyl } C_{1-4})_2$, $-\text{NHCO}(\text{alkenyl } C_{2-4})$, $-\text{NHCO}(\text{pyrrolidinyl})$, alkoxy C_{1-4} được thế bằng $-N(\text{alkyl } C_{1-4})_2$, phenoxy, pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai alkyl C_{1-4} , hoặc pyrrolidinyl; hoặc

pyridinyl chưa được thế.

Tốt hơn là, R_2 là hydro, methyl, hoặc flo.

Tốt hơn là, R_3 là $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{C}(\text{CN})=\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CN})=\text{CH}(\text{xyclopentyl})$, $-\text{C}(\text{CN})=\text{CH}(\text{xyclopropyl})$, $-\text{C}(\text{CN})=\text{CHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CN})=\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$, hoặc $-\text{Co}(\text{cyclopropyl})$.

Tốt hơn là, X_1 là CH, hoặc N.

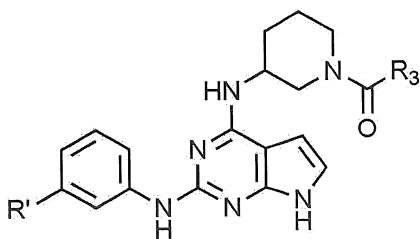
Tốt hơn là, X_2 là CR_5 , và R_5 là hydro, metyl, flo, clo, xyano, hoặc metylthio.

Tốt hơn là, X_3 là NH, $N(CH_3)$, S, hoặc O.

Tốt hơn là, X_4 là N, và X_5 là liên kết; hoặc X_4 là CH, và X_5 là NH.

Tốt hơn là, hợp chất có công thức hóa học 1 có công thức hóa học 1-1 dưới đây:

Công thức hóa học 1-1



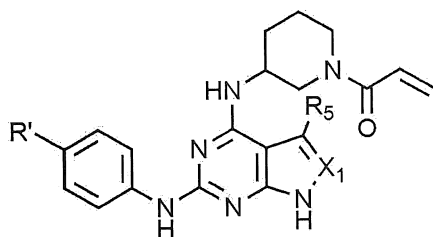
trong công thức hóa học 1-1,

R' là $-NHCO(\text{alkenyl } C_{2-4})$; $-NHCO(\text{pyrrolidinyl})$; hoặc pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng hai alkyl C_{1-4} ,

R_3 là alkyl C_{1-4} chưa được thế hoặc được thế bằng xyano; hoặc alkenyl C_{2-4} chưa được thế hoặc được thế bằng xyano hoặc $-N(\text{alkyl } C_{1-4})$.

Tốt hơn là, hợp chất có công thức hóa học 1 có công thức hóa học 1-2 dưới đây:

Công thức hóa học 1-2



trong công thức hóa học 1-2,

X_1 là CH, hoặc N,

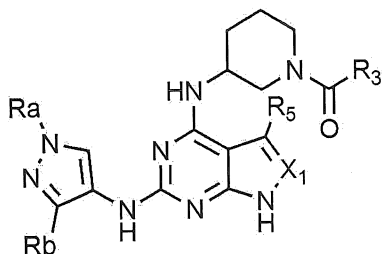
R' là piperazinyl chưa được thế hoặc được thế bằng alkyl C_{1-4} ; morpholino; $-CO-$ (morpholino); $-N(\text{alkyl } C_{1-4})_2$; alkoxy C_{1-4} chưa được thế hoặc được thế bằng $-N(\text{alkyl } C_{1-4})_2$; phenoxy; pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai alkyl C_{1-4} ; hoặc pyrrolidinyl,

và

R₅ là hydro hoặc halogen.

Tốt hơn là, hợp chất có công thức hóa học 1 có công thức hóa học 1-3 dưới đây:

Công thức hóa học 1-3



trong công thức hóa học 1-3,

X₁ là CH, hoặc N,

R_a là benzyl chưa được thế hoặc được thế bằng alkoxy C₁₋₄; alkyl C₁₋₄ chưa được thế hoặc được thế bằng morpholino, -N(alkyl C₁₋₄)₂, alkoxy C₁₋₄, xyano, hoặc -CONH(alkyl C₁₋₄); haloalkyl C₁₋₄; xycloalkyl C₃₋₆; hoặc tetrahydropyranyl,

R_b là hydro hoặc alkyl C₁₋₄,

R₃ là alkenyl C₂₋₄ chưa được thế hoặc được thế bằng xyano hoặc -N(alkyl C₁₋₄)₂; hoặc alkynyl C₂₋₄, và

R₅ là hydro hoặc halogen.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các ví dụ tiêu biểu về các hợp chất có công thức hóa học 1 là như dưới đây:

- 1) (R)-1-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 2) (R)-N-(3-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit,
- 3) (S)-N-(3-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit,
- 4) (R)-1-(3-(2-(4-morpholinophenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-

ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

5) (R)-1-(3-(2-(4-(pyrolidin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

6) (R)-1-(3-(2-(4-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

7) (R)-1-(3-(2-(4-(2-(diethylamino)ethoxy)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

8) (R)-1-(3-(2-(4-(morpholin-4-carbonyl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

9) (R)-1-(3-(2-(4-(dimethylamino)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

10) (R)-1-(3-(2-(3-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

11) (S)-1-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

12) (R)-1-(3-(2-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

13) (R)-1-(3-(2-(4-phenoxyphenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

14) (R)-1-(3-(2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

15) (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difluorethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

16) (R)-1-(3-(2-(1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

17) (R)-1-(3-(2-(1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

- 18) (R)-1-(3-(2-(1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 19) (R)-1-(3-(2-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 20) (R)-1-(3-(2-(1-(3-methoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 21) (R)-1-(3-(2-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 22) (R)-1-(3-(2-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 23) (R)-1-(3-(2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 24) (R)-2-(4-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-methylacetamid,
- 25) (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difluorethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)but-2-yn-1-on,
- 26) (R)-N-(3-(4-(1-(2-cyanoacetyl)piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acetamid,
- 27) 1-((3R,4R)-4-methyl-3-(methyl(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 28) 3-((3R,4R)-4-methyl-3-(methyl(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitril,
- 29) N-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)cyclohexyl)acetamid,
- 30) (R)-1-(3-(6-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 31) (R)-1-(3-(6-(1-(2,2-difluorethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-

d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

32) (R)-1-(3-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

33) (R)-1-(3-(6-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

34) (R)-1-(3-(6-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

35) (R)-2-(4-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylxetamit,

36) (R)-1-(3-(5-clo-2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

37) (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

38) (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

39) (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

40) (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

41) (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-(3-metoxibenzyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

42) (R)-1-(3-(3-clo-6-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

43) (R)-1-(3-(3-clo-6-(4-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

44) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

- 45) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 46) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 47) (R)-2-(4-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-methylacetamid,
- 48) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 49) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 50) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 51) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 52) (R)-2-(4-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)acetonitril,
- 53) (R)-1-(3-(6-(1-*tert*-butyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 54) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 55) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 56) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(2,2,2-trifluoethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 57) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 58) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(3-methoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-

pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

59) (R)-1-(3-(3-clo-6-(isoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

60) (R)-2-(4-((4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-methylacetamid,

61) (R)-1-(3-((5-clo-2-((4-morpholinophenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

62) (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-xylopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

63) (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

64) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

65) (R)-1-(3-((6-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

66) (R)-1-(3-((6-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

67) (R)-1-(3-((6-((1-xylopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

68) (R)-1-(3-((5-clo-2-((4-(morpholin-4-carbonyl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

69) (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

70) (R)-1-(3-((2-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

71) (R)-1-(3-((6-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

- 72) (R)-1-(3-((6-((1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 73) (R)-1-(3-((6-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 74) (R)-1-(3-((6-((1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 75) (R)-1-(3-((2-((3-methylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 76) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 77) 1-((3S,4R)-3-((6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 78) (R)-1-(3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 79) (R)-1-(3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 80) (R)-1-(3-((2-((4-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)amino)-5-methyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 81) (R)-1-(3-((2-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-5-methyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 82) (R)-1-(3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 83) (R)-1-(3-((5-flo-2-((3-methylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 84) 1-((3R,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 85) (R)-1-(3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-

4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

86) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

87) (R)-1-(3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

88) (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,

89) (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,

90) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

91) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

92) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

93) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

94) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

95) (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-(2-(dietylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

96) (R)-1-(3-((5-clo-2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

97) (R)-1-(3-((5-clo-2-((2-flo-4-morpholinophenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

98) (R)-1-(3-((5-clo-2-((3-flo-4-morpholinophenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

- 99) (R)-1-(3-((5-clo-2-((5-metylisoxazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 100) (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 101) (R)-1-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 102) (R)-1-(3-((2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 103) (R)-1-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 104) (R)-1-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 105) (R)-1-(3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 106) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 107) 1-((3R,4R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 108) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 109) (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 110) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 111) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 112) (R)-1-(3-((6-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-

d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

113) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

114) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

115) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

116) (R)-1-(3-((3-clo-6-(isoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

117) (R)-1-(3-((3-clo-6-(isoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

118) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

119) (R)-1-(3-((3-clo-6-(isoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

120) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

121) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

122) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

123) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

124) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

125) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(3-metoxibenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

- 126) 2-(4-((4-(((3R,4R)-1-acryloyl-4-methylpiperidin-3-yl)amino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)axetonitril,
- 127) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 128) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 129) (R)-1-(3-((6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 130) (R)-1-(3-((6-(isoxazol-4-ylamino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 131) (R)-1-(3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 132) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 133) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 134) 2-(4-((4-(((3R,4R)-1-acryloyl-4-methylpiperidin-3-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)axetonitril,
- 135) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 136) (R)-1-(3-((5-clo-2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 137) (R)-1-(3-((5-clo-2-(pyridin-3-ylamino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 138) 3-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)-3-oxopropannitril,
- 139) (R)-3-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-

d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril,

140) (R,E)-1-(3-((5-clo-2-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)but-2-en-1-on,

141) 1-((R)-3-((5-clo-2-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-xylopropylprop-2-yn-1-ol,

142) 1-((R)-3-((5-clo-2-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)pent-2-yn-1-ol,

143) 1-((R)-3-((5-clo-2-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)but-2-yn-1-ol,

144) (R)-1-(3-((6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

145) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

146) (R)-1-(3-((6-(isoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

147) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

148) (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-xylopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril,

149) (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril,

150) (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril,

151) (R)-1-(3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

152) (R)-1-(3-((2-((4-morpholinophenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

- 153) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 154) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,
- 155) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,
- 156) (R,E)-4-((1-(2-xyano-4-metylpen-2-enoyl)piperidin-3-yl)oxy)-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,
- 157) (R,E)-4-((1-(2-xyano-3-xyclopropylacryloyl)piperidin-3-yl)oxy)-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,
- 158) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpen-2-ennitril,
- 159) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)-4-metyl piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 160) (E)-2-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-cacbonyl)-4-metylpen-2-ennitril,
- 161) (E)-2-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,
- 162) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpen-2-ennitril,
- 163) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-4,4-dimetylpen-2-ennitril,
- 164) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,
- 165) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xylopentylacrylonitril,
- 166) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-

d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,

167) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,

168) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-ennitril,

169) (E)-2-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,

170) (E)-2-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-ennitril,

171) (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril,

172) (R,E)-2-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-ennitril,

173) (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril,

174) (R,E)-2-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-ennitril,

175) (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril,

176) (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril,

177) (R,E)-2-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,

178) (R,E)-2-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-ennitril,

179) (R,E)-2-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,

- 180) (R,E)-2-(3-((5-clo-2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-ennitril,
- 181) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,
- 182) (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril,
- 183) 2-clo-1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)ethan-1-on,
- 184) (R)-1-(3-((6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 185) (R)-1-(3-((6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 186) (R)-1-(3-((6-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 187) (R)-1-(3-((6-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 188) (R)-1-(3-((6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 189) (R)-1-(3-((6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(metylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 190) (R)-1-(3-((6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(metylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 191) (R)-1-(3-((6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(metylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 192) (R)-1-(3-((6-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(metylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on, và
- 193) 1-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-

d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng muối, đặc biệt là muối được dụng. Các muối được sử dụng phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật, là các muối như muối cộng axit được tạo ra bởi axit tự do được dụng có thể được sử dụng không hạn chế. Thuật ngữ “muối được dụng” như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ bất kỳ của hợp chất có công thức hóa học 1, nồng độ của các muối này tương đối không độc và không có hại đối với bệnh nhân và hoạt hóa hiệu quả và tác dụng phụ của các muối này không làm phân hủy hiệu lực có lợi của các hợp chất trên.

Muối được dụng có thể thu được bằng các phương pháp thông thường sử dụng axit vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ, muối được dụng có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức hóa học 1 trong dung môi hữu cơ có thể trộn với nước, ví dụ, axeton, metanol, etanol hoặc axetonitril, sau đó bổ sung axit hữu cơ hoặc axit vô cơ, và lọc và làm khô các tinh thể kết tủa. Theo cách khác, muối được dụng có thể được điều chế bằng cách loại bỏ dung môi hoặc lượng dư axit khỏi hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit dưới áp suất giảm, sau đó làm khô cặn, hoặc bằng cách bổ sung dung môi hữu cơ khác nhau và sau đó lọc muối kết tủa. Ở thời điểm này, các muối được ưu tiên có thể bao gồm các muối thu được từ axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric, axit axetic, axit glycolic, axit lactic, axit pyruvic, axit malonic, axit suxinic, axit glutaric, axit fumaric, axit malic, axit mandelic, axit tartaric, axit xitric, axit ascorbic, axit palmitic, axit maleic, axit hydroxymaleic, axit benzoic, axit hydroxybenzoic, axit phenylaxetic, axit xinamic, axit salixylic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic hoặc axit toluensulfonic, và các chất tương tự.

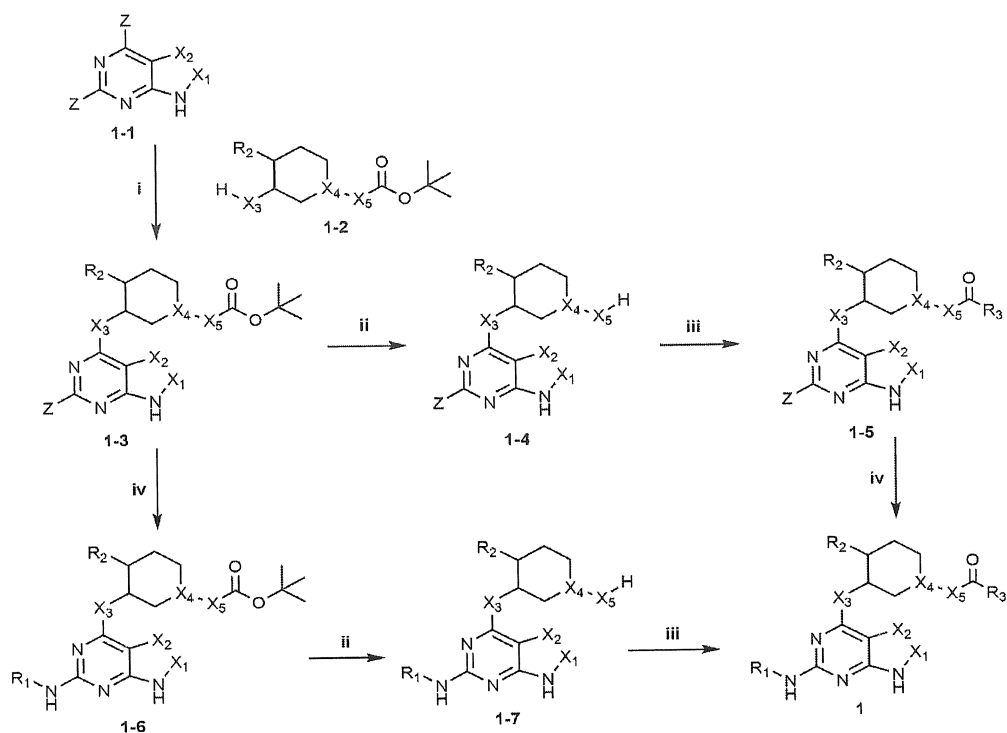
Muối hoặc solvat không được dụng của hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được sử dụng làm hợp chất trung gian khi điều chế hợp chất có công thức hóa học 1, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

Hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế bao gồm không chỉ muối được dụng của hợp chất này, mà còn cả solvat và hydrat mà có thể được điều chế từ đó, và cũng bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể. Solvat, hydrat và chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được điều chế và được sử dụng từ hợp chất có công thức hóa học 1 bằng cách sử dụng các phương pháp phổ biến.

Ngoài ra, hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng tinh thể hoặc ở dạng không tinh thể, và khi hợp chất có công thức hóa học 1 được điều chế ở dạng tinh thể, có thể tùy ý được hydrat hóa hoặc solvat hóa. Theo sáng chế, hợp chất có công thức hóa học 1 có thể không chỉ bao gồm hydrat hóa lượng pháp, mà còn bao gồm hợp chất chứa lượng nước khác nhau. Solvat của hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế bao gồm cả solvat hóa lượng pháp và solvat không hóa lượng pháp.

Hơn nữa, sáng chế có thể tạo ra hợp chất làm ví dụ có công thức hóa học 1 thông qua sơ đồ phản ứng 1 dưới đây.

Sơ đồ phản ứng 1



(trong sơ đồ phản ứng 1, X₁ đến X₃, và R₁ đến R₃ là như được xác định trước đó, và khi X₄ là N, thì X₅ là liên kết, và khi X₄ là CH, thì X₅ là NH, và Z là halogen. Tốt hơn là, Z là clo.)

Bước i là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-3 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 1-1 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-2. Phản ứng này tốt hơn là được thực hiện trong sự có mặt của N,N-diisopropyletylamin ở nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ cao, và dung môi này tốt hơn là ethanol.

Bước ii là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-4 bằng cách loại nhóm bảo vệ khỏi hợp chất có công thức hóa học 1-3. Phản ứng này tốt hơn là được thực hiện dưới điều kiện

axit clohydric (tốt hơn là, điều kiện axit clohydric 6 N), và dung môi này tốt hơn là metanol.

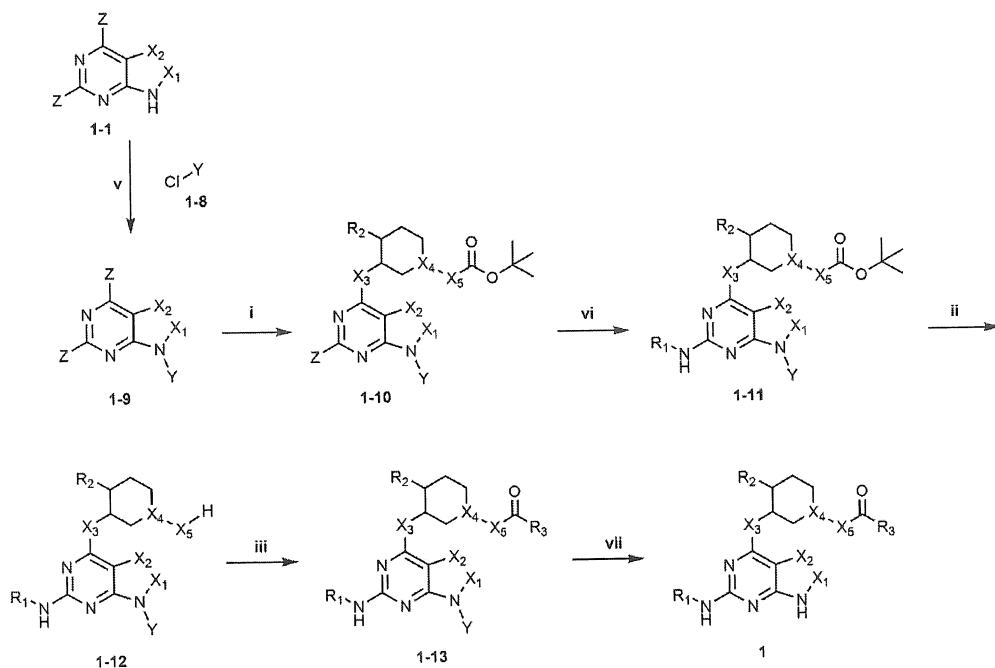
Bước iii là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-5 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 1-4 phản ứng với R_3 -axyl clorua. Phản ứng này tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 0°C dưới điều kiện của triethylamin hoặc natri hydrocacbonat. Hơn nữa, dung môi này tốt hơn là diclometan hoặc dung dịch được trộn của tetrahydrofuran và nước. Theo cách khác, bước iii có thể được thực hiện bằng phản ứng với axit R_3 -carboxylic thay vì R_3 -axyl clorua. Trong trường hợp này, phản ứng này tốt hơn là được thực hiện dưới điều kiện của N,N-diisopropyletylamin, 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat ở nhiệt độ trong phòng, và dung môi này tốt hơn là tetrahydrofuran hoặc N,N-dimetylformamit.

Bước iv là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 1-5 phản ứng với $R_1\text{-NH}_2$. Phản ứng này tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ cao dưới điều kiện của axit trifloaxetic, và dung môi này tốt hơn là 2-butanol.

Ngoài ra, như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1 ở trên, bắt đầu từ hợp chất có công thức hóa học 1-3, hợp chất có công thức hóa học 1-6, hợp chất có công thức hóa học 1-7 và hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được điều chế theo thứ tự này, và mỗi bước trong số các bước iv, ii và iii giống như được mô tả ở trên, ngoại trừ chất phản ứng.

Hơn nữa, sáng chế có thể tạo ra hợp chất làm ví dụ có công thức hóa học 1 thông qua sơ đồ phản ứng 2 dưới đây.

Sơ đồ phản ứng 2



(trong sơ đồ phản ứng 2, X₁ đến X₃, và R₁ đến R₃ là như được xác định trước đó, và khi X₄ là N, thì X₅ là liên kết, và khi X₄ là CH, thì X₅ là NH. Y là 4-methylbenzyl sulfonyl hoặc 2-(trimethylsilyl)etoxymetyl, Z là halogen, và tốt hơn là Z là clo.)

Bước v là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-9 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 1-1 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-8. Phản ứng này tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ bằng 0°C hoặc nhỏ hơn dưới điều kiện bazơ, và dung môi này tốt hơn là axeton hoặc N,N-dimetylformamit.

Bước i là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-10 từ hợp chất có công thức hóa học 1-9, là giống bước i của sơ đồ phản ứng 1 ngoại trừ chất phản ứng.

Bước vi là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-11 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 1-10 phản ứng với R₁-NH₂. Phản ứng này tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 120°C dưới điều kiện của phối tử, chất xúc tác paladi và bazơ, và dung môi này tốt hơn là 1,4-dioxan.

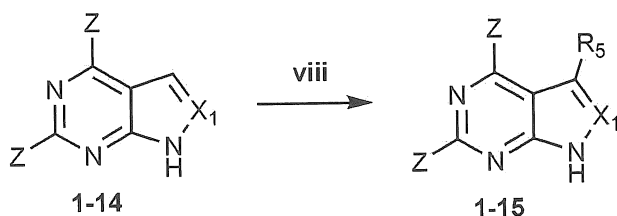
Bước ii là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-12 từ hợp chất có công thức hóa học 1-11, là giống bước ii của sơ đồ phản ứng 1 ngoại trừ chất phản ứng.

Bước iii là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-13 từ hợp chất có công thức hóa học 1-12, là giống bước iii của sơ đồ phản ứng 1 ngoại trừ chất phản ứng.

Bước vii là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1 loại Y khỏi hợp chất có công thức hóa học 1-13. Khi Y là 4-methylbenzylsulfonyl, phản ứng này tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 60°C dưới điều kiện bazơ, và dung môi này tốt hơn là metanol. Hơn nữa, khi Y là 2-(trimethylsilyl)etoxymetyl, phản ứng này tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng dưới điều kiện axit trifloaxetic. Dung môi này tốt hơn là diclometan.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-15 dưới đây như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 3 dưới đây khi X_2 là CR_5 và R_5 là halogen. Hợp chất có công thức hóa học 1-15 có thể được sử dụng là hợp chất có công thức hóa học 1-1 trong các sơ đồ phản ứng 1 và 2.

Sơ đồ phản ứng 3



(trong sơ đồ phản ứng 3, X_1 và R_5 là như được xác định trước đó, và Z là halogen. Tốt hơn là, Z là clo.)

Bước viii là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-15 từ hợp chất có công thức hóa học 1-14. Phản ứng này tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng đến 60°C trong sự có mặt của N-halosuxinimit, và dung môi này tốt hơn là N,N-dimetylformamit.

Hơn nữa, sáng chế đề xuất được phẩm đề ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính ức chế kinaza, chứa hợp chất có công thức hóa học 1, hoặc muối được dụng, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của chúng làm hoạt chất.

Trong trường hợp này, các bệnh liên quan đến hoạt tính ức chế kinaza bao gồm bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh tăng sinh hoặc bệnh quá tăng sinh, và bệnh qua trung gian miễn dịch.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “ngăn ngừa” chỉ hoạt động bất kỳ để làm chậm hoặc ức chế sự phát sinh, sự lan rộng hoặc sự tái phát của các bệnh được đề cập ở trên bằng việc dùng chế phẩm theo sáng chế, và “điều trị” chỉ hoạt động bất kỳ để cải thiện hoặc thay đổi triệu chứng của các bệnh ở trên tốt hơn bằng việc dùng chế phẩm theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo các kiểu dùng qua miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa theo sự thực hành dược tiêu chuẩn. Các dạng chế phẩm này có thể chứa các chất phụ gia như chất mang dược dụng, tá dược hoặc chất pha loãng ngoài hoạt chất.

Các chất mang thích hợp bao gồm, ví dụ, nước muối sinh lý, polyetylen glycol, etanol, dầu thực vật, và isopropyl myristat và các chất tương tự. Các chất pha loãng bao gồm, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin và các chất tương tự, nhưng không bị giới hạn ở đó. Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan trong dầu, propylen glycol hoặc các dung môi khác được sử dụng phổ biến trong việc điều chế dung dịch tiêm. Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế trong thuốc mỡ hoặc kem để dùng tại chỗ.

Các dạng liều dược của các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm cách sử dụng các hợp chất ở dạng muối dược dụng hoặc solvat của chúng, và sử dụng các hợp chất một mình hoặc kết hợp và/hoặc hỗn hợp thích hợp cùng với các hợp chất có hoạt tính dược khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành dung dịch tiêm bằng cách hòa tan, tạo huyền phù hoặc nhũ hóa các hợp chất trong dung môi có thể hòa tan trong nước như nước muối thông thường, dextroza 5% hoặc dung môi không chứa nước như axit béo glyxerit tổng hợp, este của axit béo bậc cao hoặc propylen glycol. Các chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm các chất phụ gia thông thường như các chất hòa tan, các chất đẳng trương, các chất tạo huyền phù, các chất nhũ hóa, các chất làm ổn định và các chất bảo quản.

Liều hợp chất được ưu tiên theo sáng chế có thể thay đổi theo tình trạng bệnh và cân nặng của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của bệnh, loại thuốc, và đường dùng và khoảng thời gian dùng, nhưng có thể thích hợp được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Tuy nhiên, để đạt được hiệu quả mong muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng hàng ngày ở liều nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100 mg/kg (trọng lượng cơ thể), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg (trọng lượng cơ thể). Việc dùng có thể được thực hiện một lần một ngày hoặc ở các liều được chia mỗi ngày thông qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Tùy thuộc vào phương pháp dùng, chế phẩm có thể chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 99% khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 60% khối lượng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho động vật có vú như chuột cống, chuột nhắt, gia súc, con người, thông qua các đường khác nhau. Việc dùng có thể được thực hiện thông qua tất cả các phương pháp có thể, ví dụ, miệng, trực tràng, tiêm trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong màng trong tử cung, trong não thất.

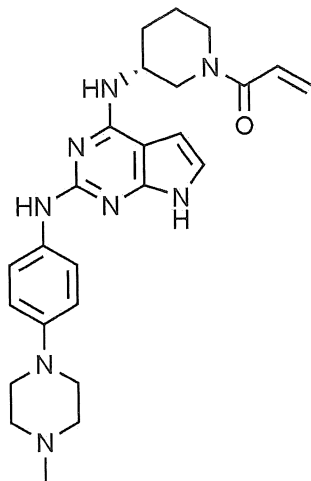
Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của chúng có thể được sử dụng hữu ích để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính ức chế kinaza.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng cách ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ này được cung cấp chỉ cho mục đích minh họa, và không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế ở các ví dụ này.

Ví dụ điều chế 1: Điều chế 1(R)-1-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (500,0 mg, 2,7 mmol) được hòa tan trong ethanol (10 mL), N,N-diisopropyletylamin (695,0 μ L, 4,0 mmol) và *tert*-butyl-(R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat (639,3 mg, 4,0 mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie

sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (900,0 mg, hiệu suất: 98,0%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,06(s, 1H), 6,38(s, 1H), 4,24-4,20(m, 1H), 3,84-3,82(m, 1H), 3,80-3,30(m, 3H), 2,01-1,90(m, 1H), 1,80-1,75(m, 1H), 1,65-1,55(m, 2H), 1,43(s, 9H)

Bước 2: Điều chế (R)-2-clo-N-(piperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua

Dung dịch axit clohydric 6N (5,0 mL, lượng dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào *tert*-butyl (R)-3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (474,0 mg, 1,4 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không phân tách.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,11(d, 1H), 6,63(d, 1H), 4,52-4,49(m, 1H), 3,66-3,63(m, 1H), 3,37-3,34(m, 1H), 3,02-2,90(m, 2H), 2,19-2,16(m, 1H), 2,12-2,09(m, 1H), 1,90-1,77(m, 2H)

Bước 3: Điều chế (R)-1-(3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi (R)-2-clo-N-(piperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua (500,0 mg, 1,7 mmol) được hòa tan trong diclometan (10,0 mL), triethylamin (725,3 μL , 5,2 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và sau đó hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Acryloyl clorua (155,0 μL , 1,9 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Lốp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (250,0 mg, hiệu suất: 66,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,02(s, 1H), 6,92-6,86(m, 1H), 6,57(s, 1H), 5,73-5,68(m, 1H), 4,60-4,28(m, 2H), 4,06-4,02(m, 1H), 3,25-2,96(m, 2H), 2,14-2,12(m, 1H), 1,92-1,88(m, 1H), 1,81-1,78(m, 1H), 1,67-1,63(m, 1H)

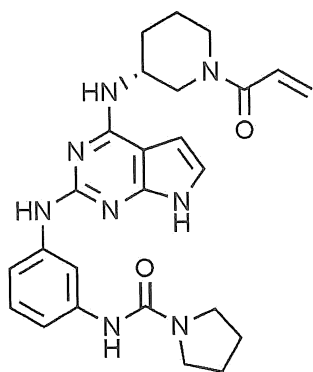
Bước 4: Điều chế (R)-1-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

(R)-1-(3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-on (27,0 mg, 0,09 mmol) và 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin (11,5 mg, 0,06 mmol) được hòa tan trong 2-

butanol (2,0 mL). Axit trifloaxetic (6,9 μ L, 0,07 mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và sau đó dung môi được cô. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N được hòa tan trong metanol, và cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,3 mg, hiệu suất: 6,4%)

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,55-7,52(m, 2H), 6,92-90(m, 2H), 6,84-6,50(m, 2H), 6,41(s, 1H), 6,28-6,03(m, 1H), 5,80-5,46(m, 1H), 4,20-4,06(m, 3H), 3,16-3,13(m, 5H), 2,67-2,63(m, 5H), 2,38(s, 3H), 2,15-2,02(m, 1H), 1,91-1,89(m, 1H), 1,72-1,59(m, 2H)

Ví dụ 2: Điều chế (R)-N-(3-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit,



Bước 1: Điều chế 2,4-diclo-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Sau khi 2,4-diclo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (3,0 g, 16,0 mmol) được hòa tan trong axeton (20,0 mL), 4-metylbenzensulfonyl clorua (4,6 g, 23,9 mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, dung dịch natri hydroxit 2M (12,0 mL) được bổ sung từng giọt từ từ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,9 g, hiệu suất: 80,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,12(d, 2H), 7,76(d, 1H), 7,37(d, 2H), 6,68(d, 1H), 2,43(s, 3H)

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl-(R)-3-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi 2,4-diclo-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (500,0 mg, 1,5 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL), N,N-diisopropyletylamin 382,0 μ L, 2,2 mmol) và *tert*-butyl (R)-3-

aminopiperidin-1-carboxylat (322,0 mg, 1,6 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (681,0 mg, hiệu suất: 92,0%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8,10(d, 1H), 7,39(d, 1H), 7,31-7,23(m, 4H), 4,17-4,13(m, 1H), 3,70-3,60(m, 1H), 3,45-3,35(m, 3H), 2,40(s, 3H), 1,95-1,85(m, 1H), 1,70-1,65(m, 1H), 1,60-1,55(m, 2H), 1,40-1,37(m, 9H)

Bước 3: Điều chế N-(3-nitrophenyl)pyrrolidin-1-carboxamit

Sau khi 1-isoxyanato-3-nitrobenzen (1,0 g, 6,1 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10,0 mL), pyrrolidin (0,6 mL, 7,3 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng trong 1 giờ và sau đó dung môi được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,3 g, hiệu suất: 89,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,47(s, 1H), 7,85-7,81(m, 2H), 7,49(t, 1H), 3,49-3,47(m, 4H), 1,98(s, 4H)

Bước 4: Điều chế N-(3-aminophenyl)pyrrolidin-1-carboxamit

Sau khi N-(3-nitrophenyl)pyrrolidin-1-carboxamit (1,3 g, 5,5 mmol) được hòa tan trong metanol (30,0 mL), niken Raney dư được bổ sung vào đó và được thay thế bằng khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,1 g, hiệu suất: 100,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6,88-6,85(m, 1H), 6,74(s, 1H), 6,61(d, 1H), 6,31(d, 1H), 3,18(s, 4H), 1,83(s, 4H)

Bước 5: Điều chế *tert*-butyl-(*R*)-3-((2-((3-(pyrrolidin-1-carboxamido)phenyl)amino)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi *tert*-butyl-(*R*)-3-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (200,0 mg, 0,4 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan khan (2,0 mL), N-(3-aminophenyl)pyrrolidin-1-carboxamit (73,8 mg, 0,4 mmol), paladi axetat (4,0 mg, 0,02 mmol), 4,5-*bis*-9,9-dimetyl-xanthen (20,8 mg, 0,04 mmol) và xesi cacbonat (234,1 mg, 0,7 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng

được phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút bằng cách sử dụng vi sóng. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (190,0 mg, hiệu suất: 78,2%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8,57(s, 1H), 7,98(d, 1H), 7,59-7,55(m, 1H), 7,22-7,18(m, 2H), 6,91-6,89(m, 2H), 6,51(s, 1H), 6,30(s, 1H), 3,72-3,69(m, 1H), 3,47-3,39(m, 7H), 2,33(m, 3H), 1,95-1,90(m, 6H), 1,69-1,64(m, 2H), 1,59-1,56(m, 1H), 1,44-1,36(m, 9H)

Bước 6: Điều chế (R)-N-(3-((4-(piperidin-3-ylamino)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit hydroclorua

Dung dịch axit clohydric 6N (5,0 mL, lượng dư) được bổ sung vào *tert*-butyl-(R)-3-((2-((3-(pyrrolidin-1-carboxamido)phenyl)amino)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (190,0 mg, 0,3 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không phân tách.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,38(s, 1H), 8,02(d, 2H), 7,47-7,44(m, 2H), 7,38-7,36(m, 1H), 7,32-7,28(m, 1H), 6,98-6,86(m, 3H), 3,69-3,66(m, 1H), 3,48-3,39(m, 5H), 2,98-2,94(m, 1H), 2,82-2,80(m, 1H), 2,43(s, 3H), 2,16-2,14(m, 1H), 2,06-1,98(m, 7H), 1,79-1,75(m, 1H)

Bước 7: Điều chế (R)-N-(3-((4-(1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit

Sau khi (R)-N-(3-((4-(piperidin-3-ylamino)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit hydroclorua (160,8 mg, 0,3 mmol) được hòa tan trong diclometan (10,0 mL), trietylamin (110,0 μL , 0,8 mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C và được khuấy trong 30 phút. Acryloyl clorua (60,6 μL , 0,4 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (250,0 mg, hiệu suất: 66,9%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,13(s, 1H), 7,96(d, 1H), 7,31-6,99(m, 5H), 6,85-6,45(m, 2H), 6,30-5,94(m, 1H), 6,80-5,32(m, 1H), 4,30-4,07(m, 2H), 3,45(s, 4H), 3,20-3,16(m, 2H), 3,10-2,70(m, 1H), 2,33(s, 3H), 2,15-2,10(m, 1H), 1,94(s, 4H), 1,89-1,87(m, 1H), 1,75-1,57(m,

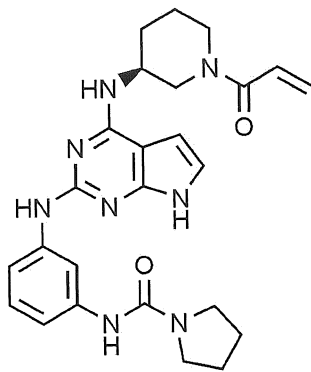
2H)

Bước 8: Điều chế (R)-N-(3-((4-(1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit

(R)-N-(3-((4-(1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit (25,0 mg, 0,04 mmol) được hòa tan trong metanol (1,0 mL). Kali hydroxit (4,5 mg, 0,08 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,0 mg, hiệu suất: 11,1%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,09(s, 1H), 7,18-7,12(m, 3H), 7,10-6,43(m, 2H), 6,43(s, 1H), 6,31-6,00(m, 1H), 5,81-5,41(m, 1H), 4,21-4,16(m, 1H), 3,52-3,41(m, 4H), 3,43-3,17(m, 2H), 3,19-3,00(m, 1H), 2,89-2,76(m, 1H), 2,11-2,07(m, 1H), 1,93-1,92(m, 4H), 1,82-1,80(m, 1H), 1,79-1,59(m, 2H)

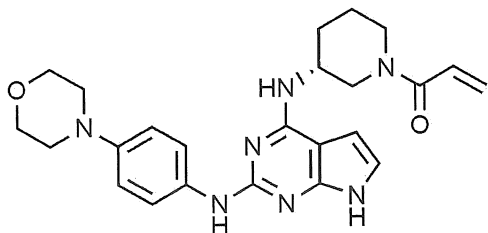
Ví dụ 3: Điều chế (S)-N-(3-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit,



Hợp chất nêu ở đề mục này (10 mg, hiệu suất: 25,3%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 2, ngoại trừ việc *tert*-butyl-(*R*)-3-aminopiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay vì *tert*-butyl(*S*)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 2.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,09(s, 1H), 7,18-7,12(m, 3H), 7,10-6,43(m, 2H), 6,43(s, 1H), 6,31-6,00(m, 1H), 5,81-5,41(m, 1H), 4,21-4,16(m, 1H), 3,52-3,41(m, 4H), 3,43-3,17(m, 2H), 3,19-3,00(m, 1H), 2,89-2,76(m, 1H), 2,11-2,07(m, 1H), 1,93-1,92(m, 4H), 1,82-1,80(m, 1H), 1,79-1,59(m, 2H)

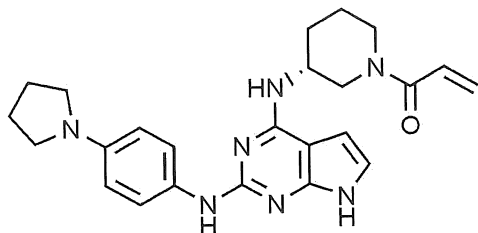
Ví dụ 4: Điều chế (R)-1-(3-(2-(4-morpholinophenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,



Hợp chất nêu ở đề mục này (9,6 mg, hiệu suất: 20,0%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-morpholinoanilin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,55-7,50(m, 2H), 6,90-6,88(m, 2H), 6,74-6,63(m, 2H), 6,54(s, 1H), 6,41-6,02(m, 1H), 5,80-5,45(m, 1H), 4,21-4,05(m, 2H), 3,83-3,81(m, 4H), 3,05-3,03(m, 4H), 2,79-2,73(m, 3H), 2,15-2,10(m, 1H), 1,94-1,90(m, 1H), 1,75-1,59(m, 2H)

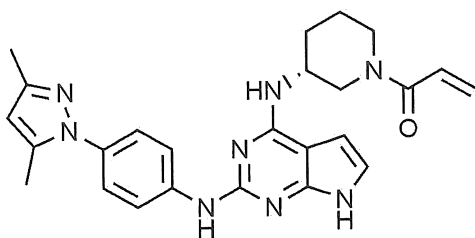
Ví dụ 5: Điều chế (R)-1-(3-(2-(4-(pyrrolidin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (5,6 mg, hiệu suất: 11,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-(pyrrolidin-1-yl) anilin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,45-7,36(m, 2H), 6,85-6,50(m, 4H), 6,47(s, 1H), 6,39-6,05(m, 1H), 5,85-5,54(m, 1H), 4,21-4,08(m, 2H), 3,26-3,05(m, 6H), 2,20-2,13(m, 1H), 2,00-1,98(m, 4H), 1,92-1,90(m, 1H), 1,76-1,58(m, 3H)

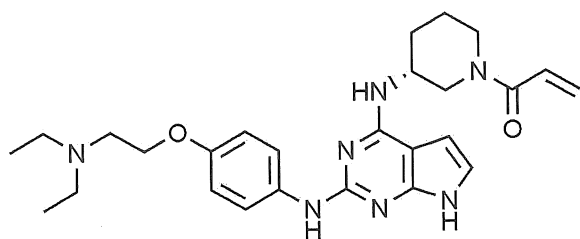
Ví dụ 6: Điều chế (R)-1-(3-(2-(4-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)phenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (17,3 mg, hiệu suất: 34,0%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)anilin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,86-7,84(m, 2H), 7,24-7,23(m, 2H), 7,04-6,68(m, 2H), 6,44(s, 1H), 6,24-6,01(m, 2H), 5,76-5,50(m, 1H), 4,35-4,11(m, 2H), 3,50-2,74(m, 3H), 2,20(s, 6H), 2,00-1,92(m, 1H), 1,87-1,60(m, 3H)

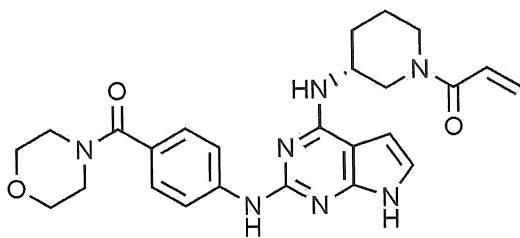
Ví dụ 7: Điều chế (R)-1-(3-(2-(4-(2-(diethylamino)etoxy)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (10,0 mg, hiệu suất: 19,0%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-(2-(diethylamino)etoxy)anilin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,54-7,50(m, 2H), 6,85-6,82(m, 2H), 6,74-6,50(m, 2H), 6,40(s, 1H), 6,30-6,06(m, 1H), 5,80-5,46(m, 1H), 4,21-4,06(m, 4H), 3,20-3,10(m, 1H), 2,92-2,90(m, 3H), 2,72-2,66(m, 5H), 2,20-2,15(m, 1H), 1,91-1,88(m, 1H), 1,85-1,59(m, 2H), 1,12-1,05(m, 6H)

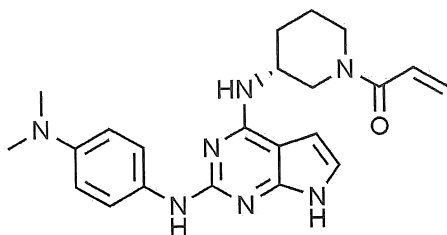
Ví dụ 8: Điều chế (R)-1-(3-(2-(4-(morpholin-4-carbonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (6,9 mg, hiệu suất: 13,3%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc (4-aminophenyl)(morpholino)metanon được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,79(m, 2H), 7,34-7,33(m, 2H), 6,82-6,80(m, 1H), 6,64-6,55(m, 1H), 6,44(s, 1H), 6,27-6,03(m, 1H), 5,80-5,46(m, 1H), 4,40-4,16(m, 2H), 3,68-3,57(m, 9H), 3,16-3,11(m, 1H), 2,90-2,73(m, 1H), 2,20-2,17(m, 1H), 2,15-1,93(m, 1H), 1,85-1,61(m, 2H)

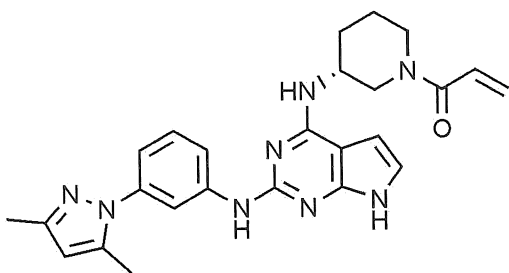
Ví dụ 9: Điều chế (R)-1-(3-(2-(4-(dimethylamino)phenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (8,1 mg, hiệu suất: 18,4%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc N,N-dimetylbenzen-1,4-diamin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,48-7,43(m, 2H), 6,83-6,47(m, 4H), 6,40(s, 1H), 6,27-6,02(m, 1H), 5,78-5,46(m, 1H), 4,21-4,10(m, 2H), 3,26-3,07(m, 2H), 2,84(s, 6H), 2,80-2,74(m, 1H), 2,14-2,13(m, 1H), 1,94-1,90(m, 1H), 1,62-1,55(m, 2H)

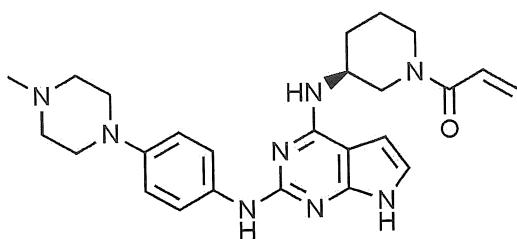
Ví dụ 10: Điều chế (R)-1-(3-(2-(3-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)phenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (9,8 mg, hiệu suất: 19,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 3-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl) anilin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,19-8,17(m, 1H), 7,60-7,50(m, 1H), 7,35-7,31(m, 1H), 6,90-6,88(m, 1H), 6,64-6,55(m, 2H), 6,44-6,42(m, 1H), 6,23-6,03(m, 2H), 5,85-5,55(m, 1H), 4,36-4,00(m, 2H), 3,67-3,40(m, 1H), 3,16-3,13(m, 1H), 2,77-2,74(m, 1H), 2,28(s, 3H), 2,24(s, 3H), 2,18-2,05(m, 1H), 1,86-1,48(m, 3H)

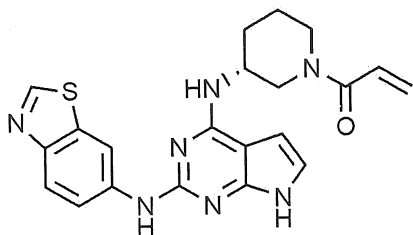
Ví dụ 11: Điều chế (S)-1-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (9,8 mg, hiệu suất: 19,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc *tert*-butyl-(*R*)-3-aminopiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay vì *tert*-butyl (S)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,58-7,51(m, 2H), 6,92-6,86 (m, 2H), 6,50-6,41(m, 2H), 6,28-6,03 (m, 1H), 5,80-5,46(m, 1H), 4,20-4,06(m, 2H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,12(m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,36(s, 3H), 2,15-2,02(m, 1H), 1,91-1,89(m, 2H), 1,72-1,59(m, 2H)

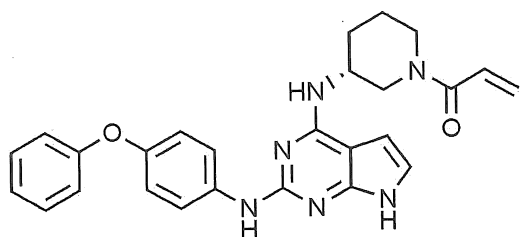
Ví dụ 12: Điều chế (R)-1-(3-(2-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,5 mg, hiệu suất: 29,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc benzo[d]thiazol-6-amin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,97(s, 1H), 8,80(d, 1H), 7,87(d, 1H), 7,62-7,56(m, 1H), 6,81-6,43(m, 3H), 6,27-5,93(m, 1H), 5,80-5,33(m, 1H), 4,28-4,23(m, 2H), 3,26-2,74(m, 3H), 2,20-2,14(m, 1H), 1,94-1,93(m, 1H), 1,68-1,63(m, 2H)

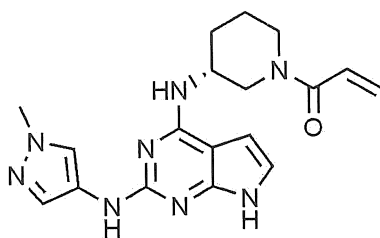
Ví dụ 13: Điều chế (R)-1-(3-(2-(4-phenoxyphenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (6,0 mg, hiệu suất: 12,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-phenoxyanilin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,37-7,35(m, 2H), 7,29-7,28(m, 2H), 7,12-7,10(m, 2H), 7,03-6,98(m, 3H), 6,71-6,49(m, 2H), 6,37-6,10(m, 1H), 5,70-5,58(m, 1H), 4,22-4,19(m, 1H), 3,28-3,25(m, 1H), 2,89-2,78(m, 1H), 2,59-2,54(m, 2H), 2,07-2,05(m, 1H), 1,85-1,81(m, 1H), 1,79-1,53(m, 2H)

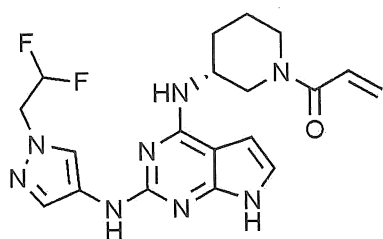
Ví dụ 14: Điều chế (R)-1-(3-(2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (10,0 mg, hiệu suất: 28,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,89(d, 1H), 7,59(d, 1H), 6,84-6,52(m, 2H), 6,40(s, 1H), 6,25-6,07(m, 1H), 5,78-5,50(m, 1H), 4,22-4,16(m, 2H), 3,81(s, 3H), 3,27-2,80(m, 2H), 2,17-2,14(m, 1H), 1,93-1,91(m, 1H), 1,76-1,61(m, 2H)

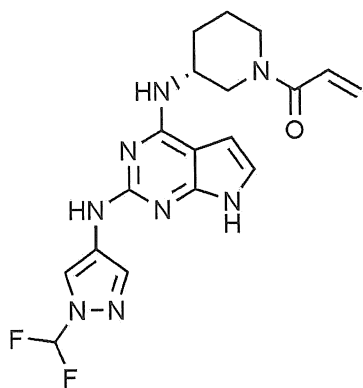
Ví dụ 15: Điều chế (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (14,0 mg, hiệu suất: 30,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,12-7,99(m, 1H), 7,61-7,52(m, 1H), 6,83-6,52(m, 2H), 6,40(s, 1H), 6,26-6,05(m, 2H) 5,79-5,50(m, 1H), 4,48-4,43(m, 2H), 4,24-4,21(m, 1H), 4,11-4,08(m, 2H), 3,16-3,11(m, 1H), 2,16-2,13(m, 1H), 1,95-1,89(m, 1H), 1,73-1,61(m, 2H)

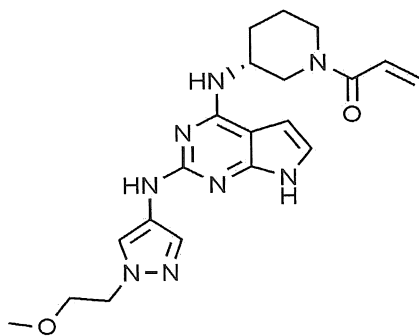
Ví dụ 16: Điều chế (R)-1-(3-(2-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,0 mg, hiệu suất: 24,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,39(d, 1H), 7,76(d, 1H), 7,36-7,34(m, 2H), 7,22-7,0,2(m, 1H), 6,77-6,57(m, 2H), 6,41(s, 1H), 6,25-6,06 (m, 1H), 5,78-5,52(m, 1H), 4,12-4,08(m, 2H), 3,16-3,14(m, 1H), 2,72-2,65(m, 1H), 2,19-2,17(m, 1H), 1,96-1,92(m, 1H), 1,82-1,73(m, 1H), 1,64-1,61(m, 2H)

Ví dụ 17: Điều chế (R)-1-(3-(2-(1-(2-methoxyetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

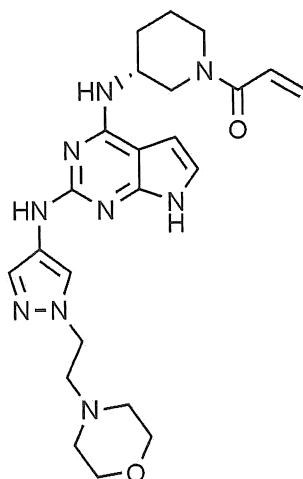


Hợp chất nêu ở đề mục này (6,5 mg, hiệu suất: 27,1%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(2-methoxyetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,00(d, 1H), 7,55(d, 1H), 6,74-6,52(m, 2H), 6,41(s, 1H), 6,26-6,06(m, 1H), 5,78-5,51(m, 1H), 4,23-4,19(m, 3H), 4,15-4,10(m, 1H), 3,71-3,67 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,16-3,14(m, 1H), 2,18-2,17(m, 1H), 1,96-1,93(m, 1H), 1,65-1,63(m, 2H)

Ví dụ 18: Điều chế (R)-1-(3-(2-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrololo[2,3-

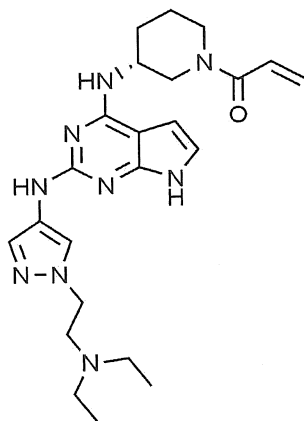
d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (17,5 mg, hiệu suất: 34,3%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,98(d, 1H), 7,55(d, 1H), 6,73-6,56(m, 2H), 6,41(s, 1H), 6,40-6,07(m, 1H), 5,78-5,51(m, 1H), 4,23-4,18(m, 4H), 3,65-3,64(m, 4H), 3,30-3,16 (m, 1H), 2,78-2,71(m, 3H), 2,46 (s, 4H), 2,18-2,13(m, 1H), 1,94-1,92(m, 1H), 1,62-1,60(m, 2H)

Ví dụ 19: Điều chế (R)-1-(3-(2-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

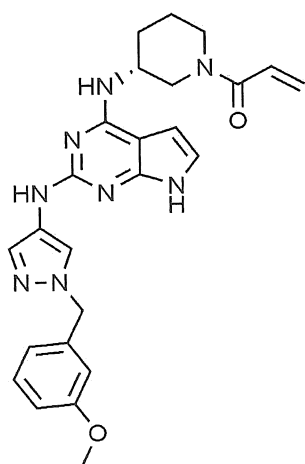


Hợp chất nêu ở đề mục này (4,5 mg, hiệu suất: 10,0%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,99(d, 1H), 7,56(d, 1H), 6,74-6,57(m, 2H), 6,42(s, 1H),

6,41-6,08(m, 1H), 5,78-5,52(m, 1H), 4,25-4,19(m, 4H), 3,31-3,12(m, 1H), 3,02-2,92(m, 2H), 2,66-2,60(m, 6H), 2,20-2,17(m, 1H), 2,00-1,92(m, 1H), 1,80-1,72(m, 2H), 1,71-1,59(m, 2H), 1,34-1,29(m, 4H)

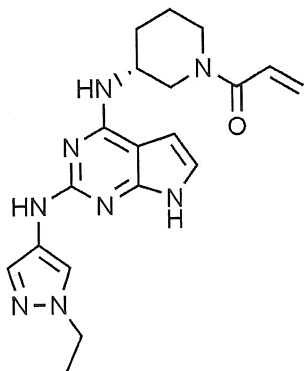
Ví dụ 20: Điều chế (R)-1-(3-(2-(1-(3-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (9,0 mg, hiệu suất: 17,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(3-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,09(d, 1H), 7,57(d, 1H), 7,23-7,22 (m, 1H), 6,85-6,78(m, 3H), 6,76-6,70(m, 2H), 6,40(s, 1H), 6,21-6,18(m, 1H), 5,73-5,71(m, 1H), 5,24-5,19 (m, 2H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,83-3,75(m, 1H), 3,38-3,01(m, 1H), 2,07-2,01(m, 1H), 1,92-1,87(m, 1H), 1,86-1,71(m, 1H), 1,69-1,49(m, 2H)

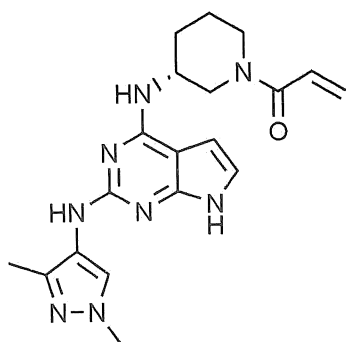
Ví dụ 21: Điều chế (R)-1-(3-(2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (15,0 mg, hiệu suất: 36,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,96(d, 1H), 7,52(d, 1H), 6,73-6,52(m, 2H), 6,39(s, 1H), 6,26-6,06(m, 1H), 5,78-5,51(m, 1H), 4,23-4,21(m, 3H), 4,20-4,07(m, 3H), 3,28-3,08(m, 1H), 2,16-2,14(m, 1H), 1,92-1,90(m, 1H), 1,61-1,59(m, 1H), 1,39-1,23(m, 2H)

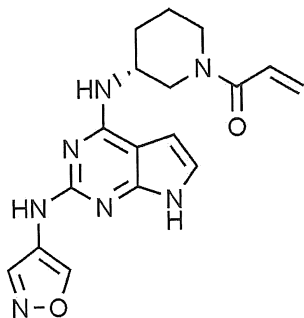
Ví dụ 22: Điều chế (R)-1-(3-(2-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (3,5 mg, hiệu suất: 8,5%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,83(d, 1H), 6,73-6,56(m, 2H), 6,55(s, 1H), 6,40-6,39(m, 1H), 5,35-5,33(m, 1H), 4,18-4,10(m, 3H), 3,76(s, 3H), 3,22-3,16(m, 1H), 2,22(s, 3H), 2,19-2,17(m, 1H), 2,16-2,14(m, 1H), 1,95-1,90(m, 1H), 1,78-1,70(m, 1H), 1,65-1,60(m, 2H)

Ví dụ 23: Điều chế (R)-1-(3-(2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

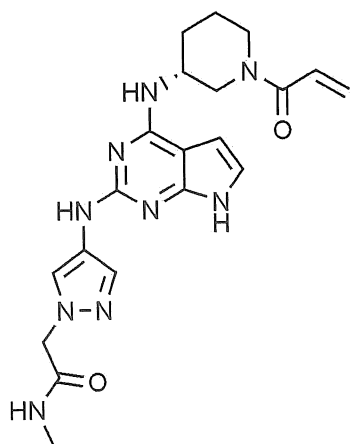


Hợp chất nêu ở đề mục này (4,5 mg, hiệu suất: 11,8%) được điều chế theo cùng cách như

trong ví dụ 1, ngoại trừ việc isoxazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,04(d, 1H), 8,49(d, 1H), 6,78-6,57(m, 2H), 6,43-6,12(m, 1H), 5,56-5,34(m, 1H), 4,18-4,12(m, 3H), 3,25-3,16(m, 1H), 2,20-2,16(m, 1H), 1,93-1,91(m, 1H), 1,79-1,74(m, 1H), 1,71-1,60(m, 2H)

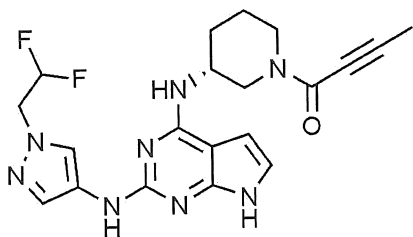
Ví dụ 24: Điều chế (R)-2-(4-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylxetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này (11,9 mg, hiệu suất: 40,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 2-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylxetamit được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,96-7,90(m, 1H), 7,57-7,50(m, 1H), 6,86-6,50(m, 1H), 6,27-6,09(m, 1H), 5,80-5,56(m, 1H), 4,42-4,29(m, 2H), 4,14-4,09(m, 2H), 3,97-3,41(m, 3H), 2,15-2,09(m, 1H), 1,93-1,86(m, 2H), 1,64-1,60(m, 1H), 1,45-1,40(m, 3H)

Ví dụ 25: Điều chế (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)but-2-yn-1-on



Bước 1: Điều chế *tert*-butyl-(R)-3-((2-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi 2,4-diclo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (500,0 mg, 2,7 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL), N,N-diisopropyletylamin (695,0 μ L, 4,0 Mmol) và *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat (639,3 mg, 4,0 đương lượng) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (900,0 mg, hiệu suất: 98%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,06(s, 1H), 6,38(s, 1H), 4,24-4,20(m, 1H), 3,84-3,82(m, 1H), 3,80-3,30(m, 3H), 2,01-1,90(m, 1H), 1,80-1,75(m, 1H), 1,65-1,55(m, 2H), 1,43(s, 9H)

Bước 2: Điều chế (R)-2-clo-N-(piperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin

Dung dịch axit clohydric 6N (5,0 mL, lượng dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào *tert*-butyl-(R)-3-((2-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (474,0 mg, 1,4 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này mà không phân tách.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,11(d, 1H), 6,63(d, 1H), 4,52- 4,49(m, 1H), 3,66-3,63(m, 1H), 3,37-3,34(m, 1H), 3,02-2,90(m, 2H), 2,19-2,16(m, 1H), 2,12-2,09(m, 1H), 1,90-1,77(m, 2H)

Bước 3: Điều chế (R)-1-(3-((2-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)but-2-yn-1-on

Sau khi axit 2-butenic (84,1 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (3,0 mL), N,N-diisopropyletylamin (69,2 mg, 0,4 mmol) và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat (90,6 mg, 0,2 mmol) được bổ sung vào đó và được khuấy trong 30 phút. (R)-2-clo-N-(piperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-3-amin (50,0 mg, 0,2 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này

(49,0 mg, hiệu suất: 77,8%).

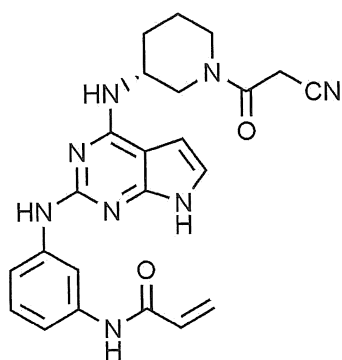
^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,03-7,01(m, 1H), 6,61-6,55(m, 1H), 4,45-3,83(m, 3H), 3,65-3,58(m, 1H), 2,94-2,80(m, 1H), 2,15-2,09(m, 1H), 1,92-1,90(m, 2H), 1,85-1,79(m, 3H), 1,67-1,58(m, 1H)

Bước 4: Điều chế (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)but-2-yn-1-on

(R)-1-(3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)but-2-yn-1-on (25,0 mg, 0,08 mmol) và 2,2-difloetyl-1H-pyrazol-4-amin (7,2 mg, 0,05 mmol) được hòa tan trong 2-butanol (2,0 mL). Axit trifloaxetic (4,8 μL , 0,06 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ, và sau đó dung môi được cô. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N được hòa tan trong metanol. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,1 mg, hiệu suất: 24,3%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,08(s, 1H), 7,65-7,50(m, 1H), 6,76-6,73(m, 1H), 6,44-6,38(m, 1H), 6,30-6,06(m, 1H), 5,60-4,29(m, 6H), 3,29-3,15(m, 1H), 2,15-2,11(m, 1H), 2,04-2,00(m, 1H), 1,94-1,91(m, 1H), 1,85-1,65(m, 4H)

Ví dụ 26: Điều chế (R)-N-(3-(4-(1-(2-xyanoaxetyl)piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit



Bước 1: Điều chế *tert*-butyl-(R)-3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (500,0 mg, 2,7 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL), N,N-diisopropyletylamin (695,0 μL , 4,0 mmol) và *tert*-butyl-(R)-3-

aminopiperidin-1-carboxylat (639,3 mg, 4,0 đương lượng) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (900,0 mg, hiệu suất: 98,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,06(s, 1H), 6,38(s, 1H), 4,24-4,20(m, 1H), 3,84-3,82(m, 1H), 3,80-3,30(m, 3H), 2,01-1,90(m, 1H), 1,80-1,75(m, 1H), 1,65-1,55(m, 2H), 1,43(s, 9H)

Bước 2: Điều chế (R)-2-clo-N-(piperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin

Dung dịch axit clohydric 6N (5,0 mL, lượng dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào *tert*-butyl-(R)-3-((2-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (474,0 mg, 1,4 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này mà không phân tách.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,11(d, 1H), 6,63(d, 1H), 4,52- 4,49(m, 1H), 3,66-3,63(m, 1H), 3,37-3,34(m, 1H), 3,02-2,90(m, 2H), 2,19-2,16(m, 1H), 2,12-2,09(m, 1H), 1,90-1,77(m, 2H)

Bước 3: Điều chế (R)-1-(3-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi axit xyanoaxetic (40,6 mg, 0,4 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (3,0 mL), N,N-diisopropyletylamin (140 μL , 0,8 mmol) và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]-pyridin 3-oxit hexaflophosphat (181,3 mg, 0,4 mmol) được bổ sung vào đó và được khuấy trong 30 phút. (R)-2-clo-N-(piperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin (100,0 mg, 0,3 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (49,0 mg, hiệu suất: 77,8%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6,99(d, 1H), 6,45(d, 1H), 4,20-4,00(m, 2H), 3,84-3,62(m, 1H), 3,48-3,41(m, 1H), 2,97(s, 2H), 2,10(s, 1H), 1,85-1,82(m, 1H), 1,72-1,70(m, 1H)

Bước 4: Điều chế N-(3-nitrophenyl)acrylamit

Triethylamin (450,0 μ L, 3,3 mmol) được bổ sung vào 3-nitroanilin (300,0 mg, 2,2 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (3,0 mL), và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, acryloyl clorua (260,0 μ L, 3,3 mmol) được bổ sung, sau đó khuấy trong 2 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (365,0 mg, hiệu suất: 87,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,70(s, 1H), 7,98-7,93(m, 2H), 7,59-7,55(m, 1H), 6,45-6,42(m, 2H), 5,83(s, 1H)

Bước 5: Điều chế N-(3-aminophenyl)acrylamit

N-(3-nitrophenyl)acrylamit (365,0 mg, 1,9 mmol) được hòa tan trong etanol (3,0 mL). Tin clorua (857,0 mg, 3,8 mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ và sau đó được trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 1N. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (300,3 mg, hiệu suất: 98,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,47(s, 1H), 7,26-7,23(m, 1H), 7,01(t, 1H), 6,74(d, 1H), 6,45-6,42(m, 1H), 6,30-6,21(m, 1H), 5,74-5,72 (m, 1H)

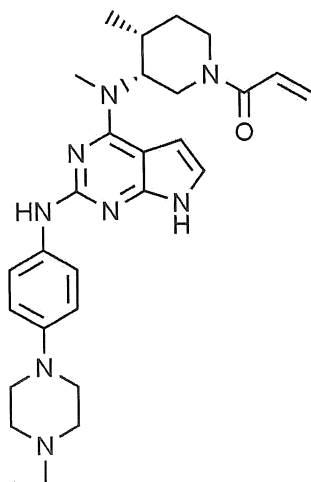
Bước 6: Điều chế (R)-N-(3-(4-(1-(2-cyanoacetyl)piperidin-3-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit

(R)-1-(3-((2-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (25,0 mg, 0,08 mmol) và N-(3-aminophenyl)acrylamit (7,2 mg, 0,05 mmol) được hòa tan trong 2-butanol (2,0 mL). Axit trifloaxetic (4,8 μ L, 0,06 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ, và sau đó dung môi được cô. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N được hòa tan trong metanol. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,1 mg, hiệu suất: 24,3%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,22-7,21(m, 1H), 7,19-7,18(m, 1H), 7,15-7,14(m, 1H), 6,97-7,95(m, 1H), 6,79(s, 1H), 6,47-6,42(m, 2H), 6,37-6,31(m, 1H), 5,76-5,73(m, 1H), 5,49(s,

1H), 4,59-4,52(m, 1H), 4,40-4,34(m, 1H), 3,95-3,87(m, 1H), 3,44(s, 2H), 2,81-2,74(m, 1H), 2,17-2,15(m, 1H), 2,01-1,96(m, 1H), 1,85-1,83(m, 1H), 1,73-1,60(m, 2H)

Ví dụ 27: Điều chế 1-((3R,4R)-4-metyl-3-(metyl(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: Điều chế 2,4-diclo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (3,0 g, 15,9 mmol) và 4-toluensulfonyl clorua (3,7 g, 23,9 mmol) được hòa tan trong axeton (20,0 mL). Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, dung dịch natri hydroxit 2M (12,0 ml) được bổ sung từng giọt từ từ vào đó, được khuấy trong 2 giờ, và sau đó được lọc qua axeton để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,9 g, hiệu suất: 80,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,12(d, 2H), 7,76(d, 1H), 7,37(d, 2H), 6,68(d, 1H), 2,43(s, 3H)

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl (3R, 4R)-3-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)-4-metyl piperidin-1-carboxylat

2,4-diclo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,5 g, 5,1 mmol) và (3R,4R)-1-benzyl-N,4-dimetyl piperidin-3-amin (965,0 mg, 5,1 mmol) được hòa tan trong etanol (20,0 mL). N,N-diisopropyletylamin (4,2 g, 30,6 mmol) được bổ sung từng giọt vào đó và được phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, sau đó được cô dưới áp suất giảm, và cần được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,3 g, hiệu suất: 85,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,18(d, 2H), 7,45(d, 1H), 7,37-7,22(m, 7H), 6,62(s, 1H), 3,76-3,51(m, 2H), 3,49-3,31(m, 3H), 2,89-2,45(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,35-2,13(m, 1H), 1,70-

1,56(m, 3H), 0,88(s, 3H)

Bước 3: Điều chế *tert*-butyl (3R,4R)-4-metyl-3-(metyl(2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi *tert*-butyl (3R,4R)-3-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (100 mg, 0,3 mmol), paladi axetat (3,04 mg, 0,02 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetyl-xanthen (7,87 mg, 0,01 mmol), 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin (53,26 mg, 0,2 mmol) và xesi cacbonat (184 mg, 0,6 mmol) được hòa tan trong dioxan (1,0 mL), và hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ 120°C bằng cách sử dụng thiết bị vi sóng trong 30 phút. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (75,0 mg, hiệu suất: 65,0%).

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,93(d, 2H), 7,64(d, 1H), 7,31-7,22(m, 4H), 7,20-7,16(m, 4H), 6,98(d, 2H), 6,12(d, 1H), 3,50(s, 2H), 3,32-3,31(m, 1H), 3,15(s, 4H), 2,72(t, 1H), 2,68(s, 3H), 2,69(s, 4H), 2,65(d, 1H), 2,51(s, 1H), 2,43(s, 1H), 2,35(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,20(s, 1H), 1,85(s, 1H), 1,56(s, 1H), 0,89(d, 3H)

Bước 4: Điều chế *tert*-butyl (3R,4R)-4-metyl-3-(metyl(2-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi *tert*-butyl (3R,4R)-4-metyl-3-(metyl(2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (100 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong metanol (3,0 mL), kali hydroxit (16 mg, 0,4 mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong 12 giờ, metanol được loại bỏ, và nước và dietyl ete được bổ sung. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (80,0 mg, hiệu suất: 88,0%).

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,58(d, 2H), 7,32-7,29(m, 4H), 7,24-7,22(m, 1H), 6,94(d, 2H), 6,77(d, 1H), 6,56(d, 1H), 3,50(s, 2H), 3,33-3,30(m, 1H), 3,15(s, 4H), 2,72(t, 1H), 2,70(s, 4H), 2,67(d, 1H), 2,52(s, 1H), 2,45(s, 1H), 2,37(s, 3H), 2,29(s, 3H), 2,23(s, 1H), 1,87(s, 1H), 1,57(s, 1H), 0,88(d, 3H)

Bước 5: Điều chế N4-metyl-N2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-N4-((3R,4R)-4-

methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin

Sau khi *tert*-butyl (3R, 4R)-4-metyl-3-(metyl(2-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (70,0 mg, 0,1 mmol) được hòa tan trong metanol, lượng dư paladi cacbon 10% khối lượng được bổ sung và được thay thế bằng khí hydro. Sau khi khuấy trong 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (65,0 mg, hiệu suất: 98,0%).

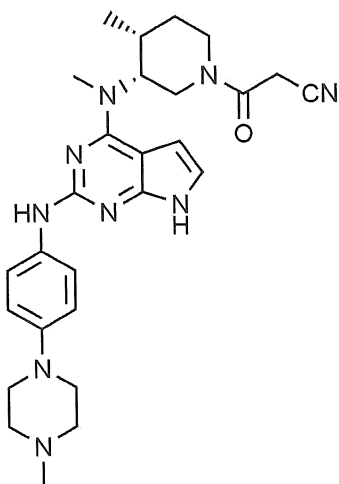
¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,71(d, 2H), 6,94(d, 2H), 6,93(d, 1H), 6,47(d, 1H), 3,37-3,33(m, 2H), 3,16(s, 4H), 2,74(t, 1H), 2,72(s, 4H), 2,66(d, 1H), 2,54(s, 1H), 2,42(s, 1H), 2,36(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,24(s, 1H), 1,88(s, 1H), 0,99(d, 3H)

Bước 6: Điều chế 1-((3R,4R)-4-metyl-3-(metyl(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Triethylamin (40,0 μL, 0,3 mmol) được bổ sung vào N4-metyl-N2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)-N4-((3R, 4R)-4-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (40 mg, 0,1 mmol) được hòa tan trong diclometan (1,0 mL), và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, acryloyl clorua (8,0 μL, 0,1 mmol) được bổ sung, sau đó khuấy trong 2 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,0 mg, hiệu suất: 23,0%).

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,16(d, 2H), 7,09(s, 1H), 6,98(d, 2H), 6,83-6,39(m, 2H), 6,345-6,19(m, 1H), 5,77-5,65(m, 1H), 4,76(s, 1H), 3,81-3,77(m, 2H), 3,68-3,63(m, 2H), 3,36(s, 3H), 3,22(s, 4H), 2,64(s, 4H), 2,37(s, 3H), 2,24(s, 1H), 1,64(s, 1H), 1,59(s, 1H), 0,99-0,97(m, 3H)

Ví dụ 28: Điều chế 3-((3R,4R)-4-metyl-3-(metyl(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril



Bước 1: Điều chế 2,4-diclo-7-tosyl-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin

2,4-diclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (3,0 g, 15,9 mmol) và 4-toluensulfonyl clorua (3,7 g, 23,9 mmol) được hòa tan trong axeton (20,0 mL). Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, dung dịch natri hydroxit 2M (12,0 mL) được bổ sung từng giọt từ từ, sau đó khuấy trong 2 giờ, và sau đó được rửa và được lọc bằng axeton để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,9 g, hiệu suất: 80,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,12(d, 2H), 7,76(d, 1H), 7,37(d, 2H), 6,68(d, 1H), 2,43(s, 3H)

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl (3R, 4R)-3-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)-4-metylpiperidin-1-carboxylat

2,4-diclo-7-tosyl-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin (1,5 g, 5,1 mmol) và (3R, 4R)-1-benzyl-N,4-dimetylpiperidin-3-amin (965,0 mg, 5,1 mmol) được hòa tan trong etanol(20,0 mL). N,N-diisopropyletylamin (4,2 g, 30,6 mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,3 g, hiệu suất: 85,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,18(d, 2H), 7,45(d, 1H), 7,37-7,22(m, 7H), 6,62(s, 1H), 3,76-3,51(m, 2H), 3,49-3,31(m, 3H), 2,89-2,45(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,35-2,13(m, 1H), 1,70-1,56(m, 3H), 0,88(s, 3H)

Bước 3: Điều chế *tert*-butyl (3R,4R)-4-metyl-3-(metyl(2-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7-tosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi *tert*-butyl (3R,4R)-3-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-

yl)(metyl)amino)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (100 mg, 0,3 mmol), paladi axetat (3,04 mg, 0,02 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetyl xanthen (7,87 mg, 0,01 mmol), 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin (53,26 mg, 0,2 mmol) và xesi cacbonat (184 mg, 0,6 mmol) được hòa tan trong dioxan (1,0 mL), hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ 120°C bằng cách sử dụng thiết bị vi sóng trong 30 phút. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (75,0 mg, hiệu suất: 65%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,93(d, 2H), 7,64(d, 1H), 7,31-7,22(m, 4H), 7,20-7,16(m, 4H), 6,98(d, 2H), 6,12(d, 1H), 3,50(s, 2H), 3,32-3,31(m, 1H), 3,15(s, 4H), 2,72(t, 1H), 2,68(s, 3H), 2,69(s, 4H), 2,65(d, 1H), 2,51(s, 1H), 2,43(s, 1H), 2,35(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,20(s, 1H), 1,85(s, 1H), 1,56(s, 1H), 0,89(d, 3H)

Bước 4: Điều chế *tert*-butyl (3R,4R)-4-metyl-3-(metyl(2-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi *tert*-butyl (3R,4R)-4-metyl-3-(metyl(2-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (100,0 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong metanol (3,0 mL), kali hydroxit (16,0 mg, 0,4 mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong 12 giờ, metanol được loại bỏ, và nước và dietyl ete được bổ sung. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được 80,0 mg (hiệu suất: 88,0%) hợp chất nêu ở đề mục này (80,0 mg, hiệu suất: 88,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,58(d, 2H), 7,32-7,29(m, 4H), 7,24-7,22(m, 1H), 6,94(d, 2H), 6,77(d, 1H), 6,56(d, 1H), 3,50(s, 2H), 3,33-3,30(m, 1H), 3,15(s, 4H), 2,72(t, 1H), 2,70(s, 4H), 2,67(d, 1H), 2,52(s, 1H), 2,45(s, 1H), 2,37(s, 3H), 2,29(s, 3H), 2,23(s, 1H), 1,87(s, 1H), 1,57(s, 1H), 0,88(d, 3H)

Bước 5: Điều chế N4-metyl-N2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-N4-((3R,4R)-4-metylpiperidin-[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin

Sau khi *tert*-butyl (3R,4R)-4-metyl-3-(metyl(2-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (70,0 mg, 0,1 mmol) được hòa tan

trong metanol, lượng dư paladi cacbon 10% khối lượng được bổ sung và được thay thế bằng khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ, được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (65,0 mg, hiệu suất: 98,0%).

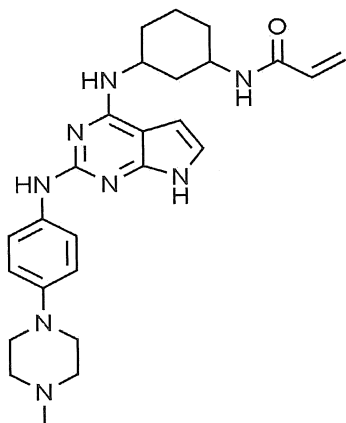
^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,71(d, 2H), 6,94(d, 2H), 6,93(d, 1H), 6,47(d, 1H), 3,37-3,33(m, 2H), 3,16(s, 4H), 2,74(t, 1H), 2,72(s, 4H), 2,66(d, 1H), 2,54(s, 1H), 2,42(s, 1H), 2,36(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,24(s, 1H), 1,88(s, 1H), 0,99(d, 3H)

Bước 6: Điều chế 3-((3R,4R)-4-metyl-3-(metyl 2-(4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-7-yl)-3-oxopropionitril

Sau khi N4-metyl-N2-(4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)-N4-((3R,4R)-4-metylpipezidin-[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (50,0 mg, 0,1 mmol) và axit 2-xyanoaxetic (20,1 mg, 0,1 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran, 1-[bis(dimetylaminometyl)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxyhexafluorophosphat (89,9 mg, 0,1 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (30,6 μL , 0,2 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 20 giờ và sau đó nước và dietyl ete được bổ sung. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,0 mg, hiệu suất: 20,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,49(d, 2H), 6,93(d, 2H), 6,91(d, 1H), 6,49(d, 1H), 4,09-4,01(dd, 1H), 3,89-3,82(m, 1H), 3,72-3,60(m, 1H), 3,58-3,52(m, 1H), 3,34(s, 3H), 3,16(s, 4H), 2,64(s, 4H), 2,46(s, 1H), 2,35(s, 3H), 2,19(s, 2H), 1,89-1,75(m, 1H), 1,69-1,55(m, 2H), 1,13-1,09(m, 3H)

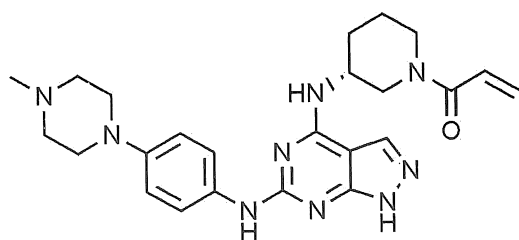
Ví dụ 29: Điều chế N-(3-(2-(4-(4-metylpipezazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)cyclohexyl)acrylamit



Hợp chất nêu ở đề mục này (4,0 mg, hiệu suất: 17,4%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc *tert*-butyl (3-aminocyclohexyl)carbonat được sử dụng thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,55(d, 2H), 6,94(d, 2H), 6,92(d, 1H), 6,84-6,69(m, 1H), 6,47-6,30(m, 1H), 6,28-6,23(m, 1H), 5,65-5,63(m, 1H), 4,45(s, 1H), 3,16(s, 4H), 3,09-2,98(m, 3H), 2,64-2,61(m, 4H), 2,33(s, 3H), 2,08-2,01(m, 1H), 1,92-1,91(m, 1H), 1,75-1,62(m, 2H)

Ví dụ 30: Điều chế (R)-1-(3-(6-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((6-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi 4,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (1,0 g, 5,3 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL), N,N-diisopropyletylamin (695 μL , 7,9 mmol) và *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat (1,3 g, 6,35 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,2 g, hiệu suất: 62,9%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,11(s, 1H), 4,26-4,07(m, 1H), 3,98-3,90(m, 1H), 3,70-3,65(m, 1H), 3,16-3,10(m, 2H), 2,10-2,05(m, 1H), 1,87-1,75(m, 1H), 1,71-1,58(m, 2H), 1,45-1,34(m, 9H)

Bước 2: Điều chế (R)-6-clo-N-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua

Dung dịch axit clohydric 6N (5,0 mL, lượng dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào *tert*-butyl (R)-3-((6-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (500,0 mg, 1,4 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp

phản ứng được cô và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không phân tách.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,17(s, 1H), 4,55-4,51(m, 1H), 3,68-3,65(m, 2H), 3,16-2,92(m, 2H), 2,21-2,10(m, 2H), 1,98-1,83(m, 2H)

Bước 3: Điều chế (R)-1-(3-((6-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi (R)-6-clo-N-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua (421,0 mg, 1,5 mmol) được hòa tan trong diclometan (10,0 mL), triethylamin (608,8 μL , 4,4 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C , và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Acryloyl clorua (124,2 μL , 1,5 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (130,0 mg, hiệu suất: 29,3%).

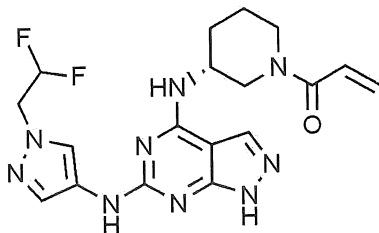
^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,10(s, 1H), 6,88-6,77(m, 1H), 6,19-6,16(m, 1H), 5,76-5,64(m, 1H), 4,47-4,24(m, 2H), 4,10(d, 1H), 3,98(d, 1H), 3,21-3,06(m, 1H), 2,17(s, 1H), 1,94-1,91(m, 1H), 1,83-1,79(m, 1H), 1,67-1,64(m, 1H)

Bước 4: Điều chế (R)-1-(3-(6-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

(R)-1-(3-((6-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (30,0 mg, 0,10 mmol) và 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin (12,5 mg, 0,07 mmol) được hòa tan trong 2-butanol (2,0 mL). Axit trifloaxetic (6,0 μL , 0,08 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và sau đó dung môi được cô. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N được hòa tan trong metanol. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,6 mg, hiệu suất: 24,4%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,88(m, 1H), 7,59-7,53(m, 2H), 6,96-6,91(m, 2H), 6,90-6,49(m, 1H), 6,31-6,05(m, 1H), 5,84-5,48(m, 1H), 4,43-4,20(m, 1H), 4,07-4,05(m, 1H), 3,18-3,13(m, 4H), 2,75-2,73(m, 2H), 2,62-2,54(m, 5H), 2,32(s, 3H), 2,17-2,10(m, 1H), 1,99-1,88(m, 1H), 1,80-1,67(m, 2H)

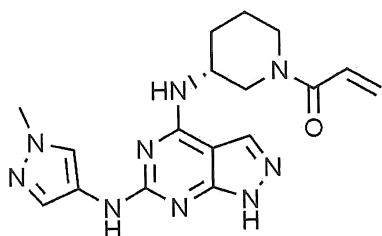
Ví dụ 31: Điều chế (R)-1-(3-(6-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (9,3 mg, hiệu suất: 28,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,12-8,5(m, 1H), 7,91(s, 1H), 7,65-7,55(m, 1H), 6,89-6,50(m, 1H), 6,27-6,07(m, 2H), 5,80-5,55(m, 1H), 4,58-4,45(m, 2H), 4,28-4,20(m, 1H), 4,11-4,03(m, 1H), 3,20-3,16(m, 2H), 2,75-2,69(m, 1H), 2,20-2,15(m, 1H), 1,94-1,80(m, 1H), 1,78-1,62(m, 2H)

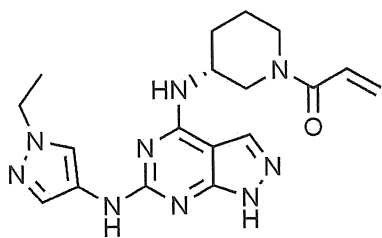
Ví dụ 32: Điều chế (R)-1-(3-(6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (5,2 mg, hiệu suất: 12,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,95(d, 2H), 7,55(s, 1H), 6,86-6,56(m, 1H), 6,26-6,07(m, 1H), 5,79-5,53(m, 1H), 4,26-4,20(m, 1H), 4,09(d, 2H), 3,82(s, 3H), 3,22-3,16(m, 1H), 2,23-2,17(m, 1H), 1,96-1,92(m, 1H), 1,80-1,71(m, 1H), 1,67-1,60(m, 2H)

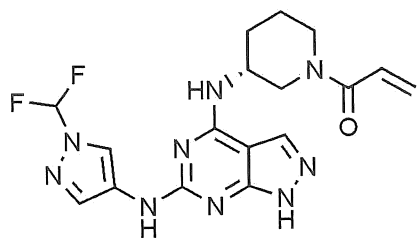
Ví dụ 33: Điều chế (R)-1-(3-(6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,5 mg, hiệu suất: 17,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,99(d, 1H), 7,91(s, 1H), 7,57(d, 1H), 6,86-6,57(m, 1H), 6,26-6,07(m, 1H), 5,79-5,54(m, 1H), 4,27-4,21(m, 1H), 4,14-4,07(m, 2H), 3,45-3,36(m, 1H), 3,22-3,16(m, 2h), 2,20-2,17(m, 1H), 1,97-1,94(m, 1H), 1,80-1,72(m, 1H), 1,68-1,61(m, 2H), 1,46-1,41(d, 3H)

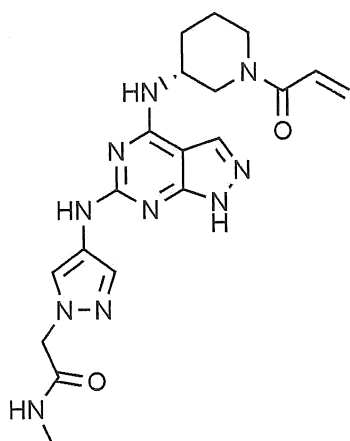
Ví dụ 34: Điều chế (R)-1-(3-(6-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (6,5 mg, hiệu suất: 14,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc 1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,42(s, 1H), 7,93(d, 1H), 7,79(d, 1H), 7,50-7,26(m, 1H), 6,85-6,61(m, 1H), 6,26-6,07(m, 1H), 5,79-5,55(m, 1H), 4,29-4,21(m, 1H), 4,09-4,04(m, 2H), 3,50-3,44(m, 1H), 2,21-2,17(m, 1H), 1,94-1,80(m, 1H), 1,71-1,66(m, 3H)

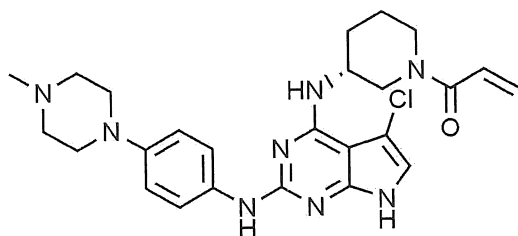
Ví dụ 35: Điều chế (R)-2-(4-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylxetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này (12,4 mg, hiệu suất: 26,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc 2-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylxetamit được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,10(d, 1H), 7,91(s, 1H), 7,65-7,59(m, 1H), 6,84-6,60(m, 1H), 6,26-6,07(m, 1H), 5,78-5,55(m, 1H), 4,79-4,77(m, 2H), 4,28-4,21(m, 1H), 4,07-4,05(m, 1H), 3,49-3,13(m, 2H), 2,76(d, 3H), 2,17-2,13(m, 1H), 1,94-1,82(m, 1H), 1,80-1,61(m, 3H)

Ví dụ 36: Điều chế (R)-1-(3-(5-clo-2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: Điều chế 2,4,5-triclo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin

Sau khi 2,4-diclo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (3,0 g, 16,0 mmol) và N-closuxinimit (2,6 g, 19,2 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20,0 mL), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 8 giờ. Lóp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,6 g, hiệu suất: 72,5%).

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,07(s, 1H), 7,94(s, 1H)

Bước 2: Điều chế (R)-*tert*-butyl 3-((2,5-diclo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-

1-carboxylat

Sau khi 2,4,5-triclo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (2,6 g, 11,6 mmol) được hòa tan trong etanol (25,0 mL), N,N-diisopropyletylamin (3,0 mL, 17,4 mmol) và *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat (2,8 g, 13,9 mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,5 g, hiệu suất: 77,4%).

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 6,96(s, 1H), 6,09(bs, 1H), 4,14(bs, 1H), 3,60-3,30(m, 4H), 1,98-1,15(m, 13H)

Bước 3: Điều chế (R)-2,5-diclo-N-(piperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua

Dung dịch axit clohydric 6N (15,0 mL, lượng dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào (R)-*tert*-butyl 3-((2,5-diclo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (3,5 g, 9,0 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không phân tách.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12,2(bs, 1H), 9,53-9,51(m, 1H), 9,10-9,08(m, 1H), 7,34(s, 1H), 6,63-6,61(m, 1H), 4,48-4,47(m, 1H), 3,29-3,27(m, 1H), 3,17-3,14(m, 1H), 3,08-3,02(m, 1H), 2,71-2,69(m, 1H), 1,95-1,94(m, 1H), 1,85-1,84(m, 1H), 1,79-1,72(m, 2H)

Bước 4: Điều chế (R)-1-(3-((2,5-diclo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi (R)-2,5-diclo-N-(piperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua (3,4 g, 10,5 mmol) được hòa tan trong dung dịch của tetrahydrofuran : nước cất được trộn theo tỷ lệ 3:1, natri bicacbonat (2,6 g, 31,4 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Acryloyl clorua (1,3 mL, 10,5 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,7 g, hiệu suất: 87,1%).

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12,1(bs, 1H), 7,34-7,32(m, 1H), 6,81-6,79(m, 1H),

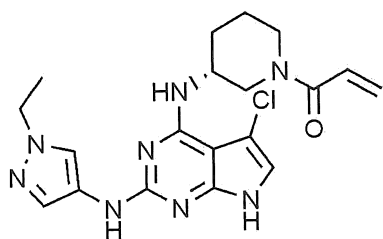
6,42-6,40(m, 1H), 5,68-5,59(m, 1H), 4,16-3,33(m, 4H), 3,10-3,02(m, 1H), 1,94-1,83(m, 2H), 1,66-1,50(m, 2H)

Bước 5: Điều chế (R)-1-(3-(5-clo-2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

(R)-1-(3-((2,5-diclo-7H-pyrido [2,3-d] pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (200,0 mg, 0,6 mmol) và 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin (75,0 mg, 0,4 mmol) được hòa tan trong 2-butanol (15,0 mL). Axit trifloaxetic (36,0 μ L, 0,5 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và sau đó dung môi được cô. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N được hòa tan trong metanol, và cần được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4 mg, hiệu suất: 9,6%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,56-7,51(m, 2H), 6,95-6,91(m, 2H), 6,86-6,49(m, 2H), 6,26-6,04(m, 1H), 5,79-5,43(m, 1H), 4,39-4,25(m, 1H), 3,93-3,80(m, 1H), 3,70-3,63(m, 2H), 3,50-3,31(m, 1H), 3,13-3,12(m, 4H), 2,67-2,66(m, 4H), 2,37(s, 3H), 2,08-2,02(m, 1H), 1,91-1,84(m, 2H), 1,66-1,59(m, 1H)

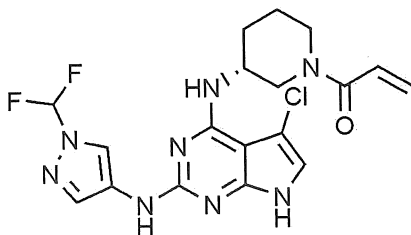
Ví dụ 37: Điều chế (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (33,1 mg, hiệu suất: 23,5%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,94-7,91(m, 1H), 7,54-7,50(m, 1H), 6,85-6,52(m, 2H), 6,25-6,06(m, 1H), 5,78-5,48(m, 1H), 4,39-4,28(m, 1H), 4,10(q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,91-3,82(m, 1H), 3,71-3,60(m, 2H), 3,44-3,31(m, 1H), 2,09-2,01(m, 1H), 1,88-1,84(m, 2H), 1,66-1,59(m, 1H), 1,43(t, $J = 7,0$ Hz, 3H)

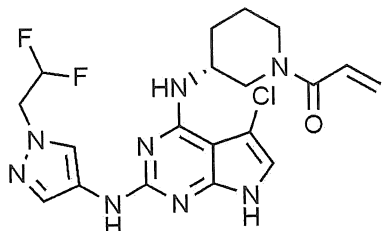
Ví dụ 38: Điều chế (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (6,6 mg, hiệu suất: 26,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,38-8,36(m, 1H), 7,76-7,73(m, 1H), 7,50-7,21(m, 1H), 6,85-6,50(m, 2H), 6,24-6,06(m, 1H), 5,78-5,51(m, 1H), 4,36-4,27(m, 1H), 3,86-3,62(m, 3H), 3,50-3,45(m, 1H), 2,10-2,08(m, 1H), 1,89-1,87(m, 2H), 1,70-1,60(m, 1H)

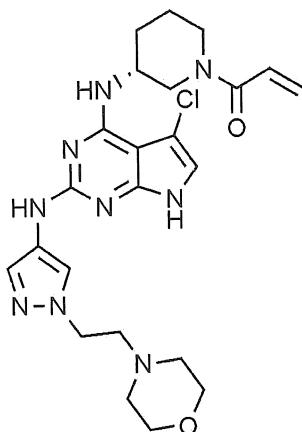
Ví dụ 39: Điều chế (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (54,7 mg, hiệu suất: 32,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,08-8,00(m, 1H), 7,62-7,55(m, 1H), 6,85-6,52(m, 2H), 6,25-5,99(m, 2H), 5,78-5,49(m, 1H), 4,47-4,44(m, 2H), 4,34-4,27(m, 1H), 3,88-3,86(m, 1H), 3,65-3,62(m, 2H), 3,44-3,40(m, 1H), 2,10-2,07(m, 1H), 1,85-1,84(m, 2H), 1,70-1,59(m, 1H)

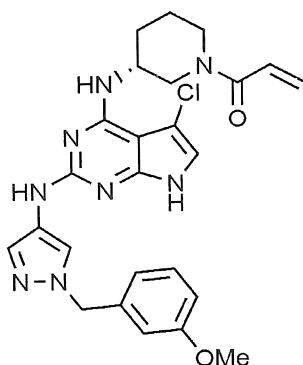
Ví dụ 40: Điều chế (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (5,2 mg, hiệu suất: 18,4%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97-7,94(m, 1H), 7,57-7,55(m, 1H), 6,85-6,55(m, 1H), 6,25-6,05(m, 1H), 5,78-5,48(m, 1H), 4,34-4,21(m, 4H), 3,95-3,80(m, 1H), 3,75-3,60(m, 6H), 2,79(t, $J=6,5\text{Hz}$, 3H), 2,60-2,40(m, 4H), 2,09-2,06(m, 1H), 1,67-1,59(m, 1H), 2,03-2,00(m, 2H)

Ví dụ 41: Điều chế (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-(3-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

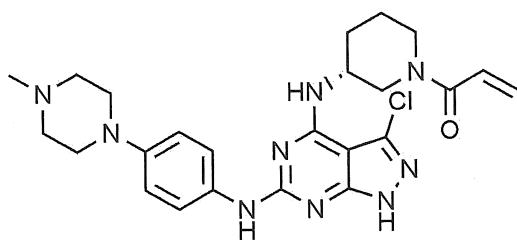


Hợp chất nêu ở đề mục này (4,4 mg, hiệu suất: 15,4%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 1-(3-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,03-7,92(m, 1H), 7,57-7,53(m, 1H), 7,23-7,21(m, 1H), 6,86-6,45(m, 6H), 6,24-6,00(m, 1H), 5,80-5,45(m, 1H), 5,27-5,25(m, 2H), 4,30-4,18(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,70-3,40(m, 3H), 1,84-1,79(m, 2H), 1,63-1,59(m, 1H)

Ví dụ 42: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-

d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: Điều chế 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo [3,4-d] pyrimidin

4,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (5,0 g, 26,5 mmol) và N-closuxinimit (5,3 g, 39,7 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50,0 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,3 g, hiệu suất: 56,0%).

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((3,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (3,3 g, 14,8 mmol) được hòa tan trong etanol (50 mL), N,N-diisopropyletylamin (3,9 mL, 22,2 mmol) và *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat (3,1 g, 15,6 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 3 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,3 g, hiệu suất: 75,8%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 4,30-4,25(m, 1H), 3,76-3,74(m, 1H), 3,52-3,51(m, 2H), 3,45-3,40(m, 1H), 2,00-1,98-(m, 1H), 1,92-1,85(m, 1H), 1,80-1,75(m, 1H), 1,65-1,60(m, 1H), 1,45-1,34(m, 9H)

Bước 3: Điều chế (R)-3,6-diclo-N-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Dung dịch axit clohydric 6N (30,0 mL, lượng dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào *tert*-butyl (R)-3-((3,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (4,3 g, 11,2 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không phân tách.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 4,40-4,36(m, 1H), 3,44-3,40(m, 1H), 2,99-2,96(m, 1H),

2,74-2,66(m, 2H), 2,10-2,04(m, 1H), 1,89-1,81(m, 1H), 1,76-1,68(m, 1H)

Bước 4: Điều chế (R)-1-(3-((3,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi (R)-3,6-diclo-N-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (4,0 g, 12,4 mmol) được hòa tan trong dung dịch của tetrahydrofuran và nước cất được trộn ở tỷ lệ 3:1, natri bicacbonat (3,1 g, 3,7 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ -20°C và sau đó được khuấy trong 30 phút. Acryloyl clorua (4,1 mL, 13,0 mmol) được bổ sung từng giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng và sau đó được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 30 phút. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,0 g, hiệu suất: 95,2%).

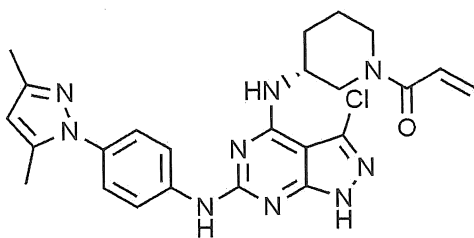
¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 6,86-6,78(m, 1H), 6,22-6,17(m, 1H), 5,78-5,68(m, 1H), 4,55-4,03(m, 3H), 3,71-3,66(m, 1H), 3,58-3,50(m, 1H), 2,12-2,00(m, 1H), 1,93-1,84(m, 2H), 1,73-1,68(m, 1H)

Bước 5: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

(R)-1-(3-((3,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (30,0 mg, 0,09 mmol) và 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin (11,2 mg, 0,06 mmol) được hòa tan trong 2-butanol (2,0 mL). Axit trifloaxetic (5,6 μL, 0,07 mmol) được bổ sung vào chất phản ứng, sau đó phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và sau đó dung môi được cô. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N được hòa tan trong metanol. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15,0 mg, hiệu suất: 51,7%).

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,57-7,52(m, 2H), 6,92-6,90(m, 2H), 6,83-6,50(m, 1H), 6,28-6,07(m, 1H), 5,80-8,51(m, 1H), 4,40-3,88(m, 3H), 3,66-3,39(m, 2H), 3,13(s, 4H), 2,63(s, 4H), 2,35(s, 3H), 2,08-2,00(m, 1H), 1,91-1,84(m, 2H), 1,63-1,60(m, 1H)

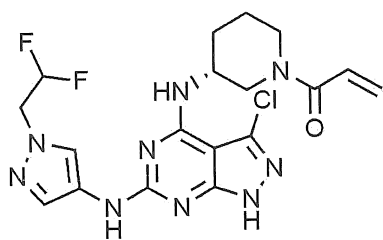
Ví dụ 43: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(4-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (6,1 mg, hiệu suất: 21,0%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 4-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)anilin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,91-7,87(m, 2H), 7,30-7,28(m, 2H), 6,89-6,62(m, 1H), 6,27-6,10(m, 1H), 6,03(s, 1H), 5,79-5,58(m, 1H), 4,43-4,34(m, 1H), 4,01-3,87(m, 2H), 3,70-3,42(m, 2H), 2,20(s, 6H), 2,15-2,11(m, 1H), 1,95-1,85(m, 2H), 1,70-1,64(m, 1H)

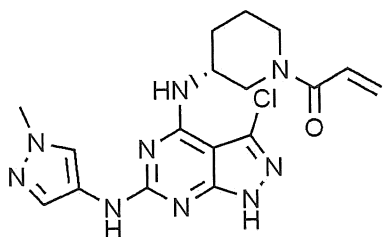
Ví dụ 44: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (10,1 mg, hiệu suất: 37,4%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,08-8,04(m, 1H), 7,65-7,61(m, 1H), 6,86-6,60(m, 1H), 6,27-6,01(m, 2H), 5,80-5,48(m, 1H), 4,58-4,30(m, 4H), 3,95-3,82(m, 1H), 3,65-3,38(m, 2H), 2,09-2,05(m, 1H), 1,92-1,85(m, 2H), 1,73-1,65(m, 1H)

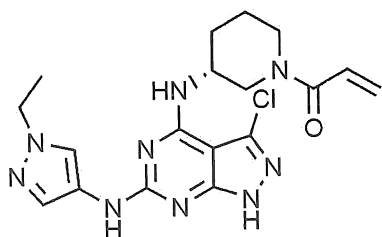
Ví dụ 45: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (10,1 mg, hiệu suất: 35,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,92(s, 1H), 7,55(s, 1H), 6,86-6,56(m, 1H), 6,26-6,10(m, 1H), 5,79-5,57(m, 1H), 4,43-4,29(m, 2H), 3,98-3,56(m, 5H), 3,46-3,41(m, 1H), 2,15-2,10(m, 1H), 1,91-1,86(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H)

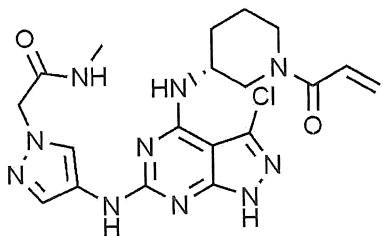
Ví dụ 46: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (11,2 mg, hiệu suất: 38,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,96(s, 1H), 7,57(s, 1H), 6,86-6,56(m, 1H), 6,27-7,09(m, 1H), 5,80-5,56(m, 1H), 4,42-4,29(m, 2H), 4,14-4,09(m, 2H), 3,97-3,86(m, 1H), 3,66-3,41(m, 2H), 2,10-2,05(m, 1H), 1,93-1,86(m, 2H), 1,70-1,60(m, 1H), 1,43(s, 3H)

Ví dụ 47: Điều chế (R)-2-(4-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylxetamit

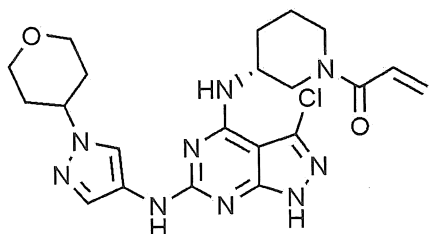


Hợp chất nêu ở đề mục này (11,9 mg, hiệu suất: 37,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 2-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-metyl axetamit được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,06-8,02(m, 1H), 7,64-7,60(m, 1H), 6,85-6,60(m, 1H),

6,26-6,09(m, 1H), 5,79-5,50(m, 1H), 4,78(s, 2H), 4,42-4,32(m, 2H), 3,96-3,88(m, 1H), 3,81-3,41(m, 2H), 2,74(s, 3H), 2,25-2,10(m, 1H), 1,92-1,84(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H)

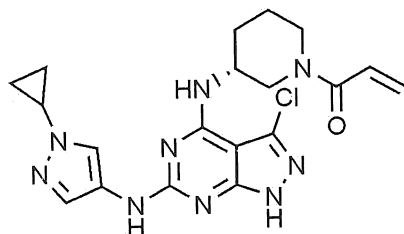
Ví dụ 48: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (79,3 mg, hiệu suất: 80,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,03(s, 1H), 7,59(s, 1H), 6,86-6,62(m, 1H), 6,27-6,09(m, 1H), 5,87-5,58(m, 1H), 4,38-4,32(m, 3H), 4,11-3,86(m, 4H), 3,59-3,44(m, 3H), 2,15-2,00(m, 5H), 1,92-1,87(m, 2H), 1,66-1,64(m, 1H)

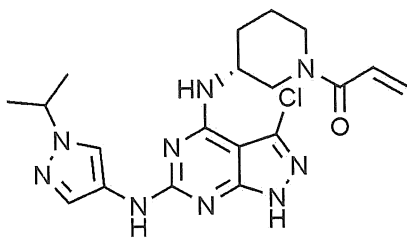
Ví dụ 49: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (20,2 mg, hiệu suất: 39,4%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 1-xyclo-1H-propyl-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,00(s, 1H), 7,54(s, 1H), 6,86-6,61(m, 1H), 6,26-6,10(m, 1H), 5,79-5,58(m, 1H), 4,37-4,30(m, 1H), 3,97-3,85(m, 1H), 3,57(s, 1H), 3,45(s, 1H), 2,11(s, 1H), 1,87-1,67(m, 2H), 1,66(s, 1H), 1,32-1,28(m, 2H), 1,05(d, 4H)

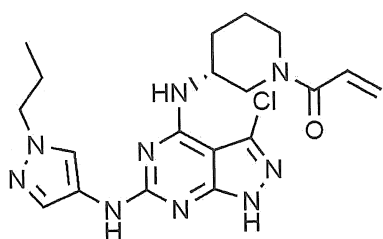
Ví dụ 50: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (5 mg, hiệu suất: 17,0%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 1-isopropyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,58(s, 1H), 6,86-6,67(m, 1H), 6,26-6,09(m, 1H), 5,80-5,57(m, 1H), 4,47-4,31(m, 2H), 3,97-3,85(m, 2H), 3,59-3,45(m, 1H), 2,10-2,00(m, 1H), 1,91-1,87(m, 2H), 1,73-1,66(m, 1H), 1,48(s, 6H)

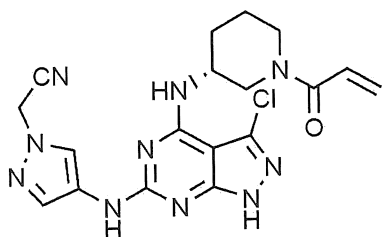
Ví dụ 51: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (47,7 mg, hiệu suất: 48,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 1-propyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,96(s, 1H), 7,57(s, 1H), 6,87-6,63(m, 1H), 6,27-6,10(m, 1H), 5,80-5,57(m, 1H), 4,43-4,30(m, 2H), 4,11-3,87(m, 3H), 3,66-3,44(m, 2H), 2,15-2,00(s, 1H), 1,90-1,84(m, 5H), 1,70-1,65(m, 1H), 0,90-0,87(m, 3H)

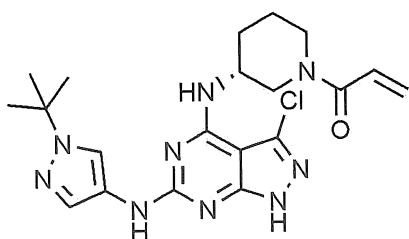
Ví dụ 52: Điều chế (R)-2-(4-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)axetonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (52,8 mg, hiệu suất: 53,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 2-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)axetonitril được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,16-8,10(m, 1H), 7,68-7,63(m, 1H), 6,85-6,65(m, 1H), 6,28-6,10(m, 1H), 5,81-5,58(m, 1H), 5,30-5,26(m, 2H), 4,58-4,39(m, 2H), 3,96-3,82(m, 1H), 3,68-3,44(m, 2H), 2,15-2,05(m, 1H), 1,89-1,85(m, 2H), 1,75-1,69(m, 1H)

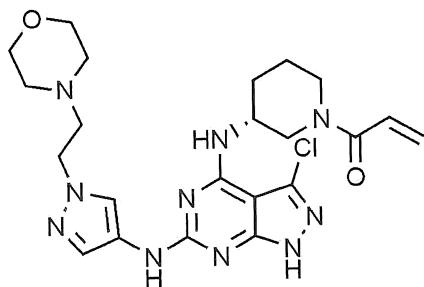
Ví dụ 53: Điều chế (R)-1-(3-(6-(1-*tert*-butyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (27,3 mg, hiệu suất: 51,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,05(s, 1H), 7,61(s, 1H), 6,85-6,61(m, 1H), 6,26-6,09(m, 1H), 5,79-5,58(m, 1H), 4,37-4,31(m, 1H), 3,97-3,84(m, 1H), 3,62-3,47(m, 1H), 2,09-2,07(m, 1H), 1,97-1,84(m, 2H), 1,56(s, 9H), 1,34-1,28(m, 3H)

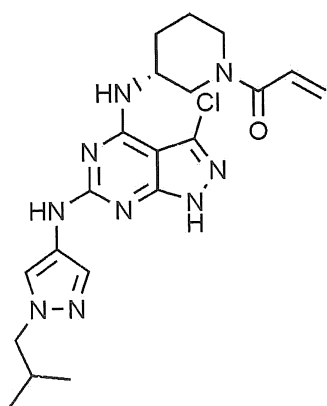
Ví dụ 54: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (42,0 mg, hiệu suất: 69,0%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,98(s, 1H), 7,61(s, 1H), 6,85-6,62(m, 1H), 6,27-6,10(m, 1H), 5,80-5,56(m, 1H), 4,40-4,35(m, 2H), 4,28-4,22(m, 2H), 3,92-3,85(m, 1H), 3,66(s, 4H), 3,51-3,42(m, 2H), 2,79(t, 2H), 2,48(s, 4H), 2,13-2,07(m, 1H), 1,91-1,86(m, 2H), 1,65-1,23(m, 2H)

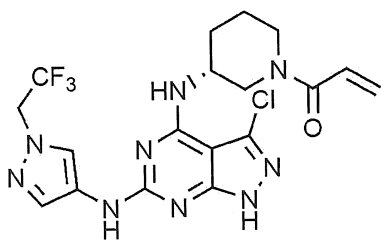
Ví dụ 55: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (12,6 mg, hiệu suất: 23,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 1-isobutyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,95(s, 1H), 7,58(s, 1H), 6,87-6,62(m, 1H), 6,28-6,11(m, 1H), 5,81-5,57(m, 1H), 4,44-4,29(m, 2H), 3,67-3,94(m, 1H), 3,88(d, 2H), 3,65-3,41(m, 2H), 2,15-2,11(m, 2H), 1,93-1,87(m, 2H), 1,65-1,63(m, 1H), 0,91-0,90(d, 6H)

Ví dụ 56: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

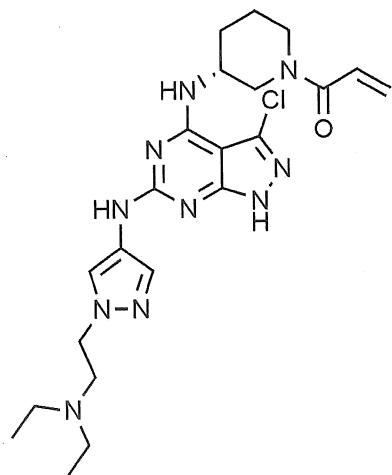


Hợp chất nêu ở đề mục này (55,8 mg, hiệu suất: 56,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,16-8,10(m, 1H), 7,68-7,63(m, 1H), 6,87-6,65(m, 1H),

6,28-6,10(m, 1H), 5,81-5,59(m, 1H), 4,93-4,91(m, 2H), 4,78-4,29(m, 2H), 3,95-3,54(m, 2H), 3,44-3,38(m, 1H), 2,09-2,05(m, 1H), 1,89-1,75(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H)

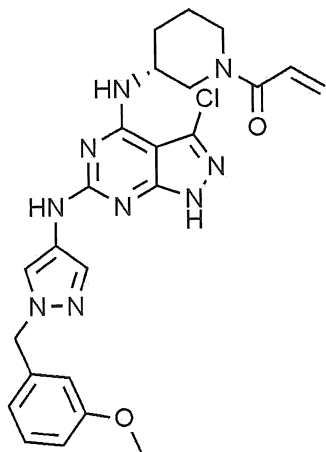
Ví dụ 57: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(2-(diethylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (27,8 mg, hiệu suất: 47,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 1-(2-(diethylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8,03(s, 1H), 7,64(s, 1H), 6,86-6,12(m, 1H), 6,26-6,10(m, 1H), 5,80-5,56(m, 1H), 4,43-4,30(m, 3H), 3,97-3,86(m, 2H), 3,42(d, 4H), 3,21-3,17(m, 2H), 2,86-2,83(m, 2H), 2,10(s, 1H), 2,03-2,01(m, 2H), 1,67(s, 1H), 1,61-1,15(m, 6H)

Ví dụ 58: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(3-metoxymethyl)phenyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

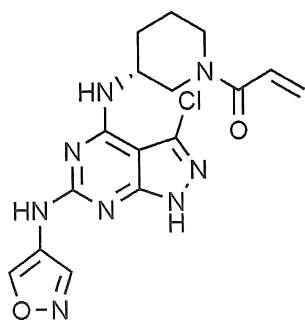


Hợp chất nêu ở đề mục này (23,4 mg, hiệu suất: 38,4%) được điều chế theo cùng cách như

trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 1-(3-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,04(s, 1H), 7,61(s, 1H), 7,25(t, 1H), 6,85-6,59(m, 4H), 6,24-6,08(m, 1H), 5,77-5,56(m, 1H), 4,33-4,23(m, 3H), 3,75(s, 3H), 3,67-3,44(m, 2H), 2,03(s, 1H), 1,88-1,80(m, 2H), 1,63-1,60(m, 1H)

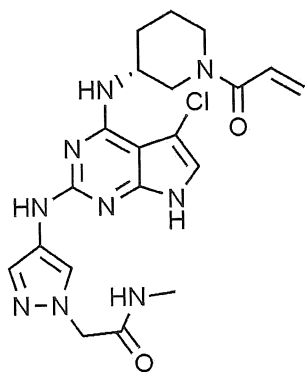
Ví dụ 59: Điều chế (R)-1-(3-(3-clo-6-(isoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (23,1 mg, hiệu suất: 49,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc isoxazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,04(s, 1H), 8,49(s, 1H), 6,85-6,62(m, 1H), 6,27-6,11(m, 1H), 5,80-5,58(m, 1H), 4,37-4,29(m, 2H), 3,97-3,95(m, 1H), 3,68-3,48(m, 2H), 2,10(s, 1H), 1,95-1,84(m, 2H), 1,66-1,65(m, 1H)

Ví dụ 60: Điều chế (R)-2-(4-(((4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-5-clo-7H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-methylacetamit

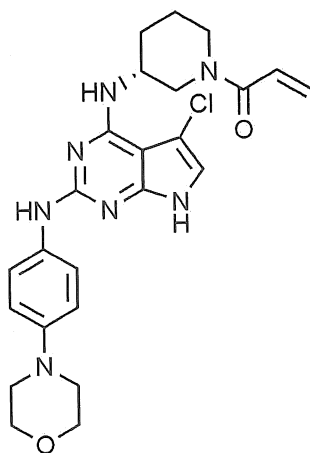


Hợp chất nêu ở đề mục này (5,9 mg, hiệu suất: 22,8%) được điều chế theo cùng cách như

trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 2-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylxetamit được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,98-8,05(m, 1H), 7,57-7,62(m, 1H), 6,52-6,86(m, 2H), 6,07-6,24(m, 1H), 5,50-5,77(m, 1H), 4,76-4,78(m, 2H), 4,25-4,50(m, 2H), 3,83-3,90(m, 1H), 3,78-3,80(m, 1H), 3,59-3,68(m, 1H), 3,39-3,48(m, 1H), 2,75(s, 3H), 1,95-2,01(m, 1H), 1,85-1,87(m, 1H), 1,58-1,68(m, 1H)

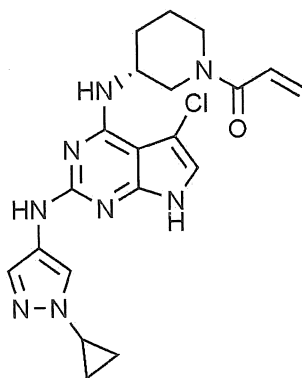
Ví dụ 61: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-((4-morpholinophenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,4 mg, hiệu suất: 27,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 4-morpholinoanilin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,51-7,55(m, 2H), 6,89-6,90(m, 2H), 6,46-6,85(m, 2H), 6,03-6,25(m, 1H), 5,45-5,80(m, 1H), 3,96-4,18(m, 1H), 3,88-3,94(m, 1H), 3,80-3,82(m, 4H), 3,70-3,78(m, 1H), 3,53-3,66(m, 1H), 3,41-3,50(m, 1H), 3,35-3,40(m, 1H), 3,00-3,05(m, 4H), 1,97-2,02(m, 1H), 1,83-1,85(m, 1H), 1,59-1,65(m, 1H)

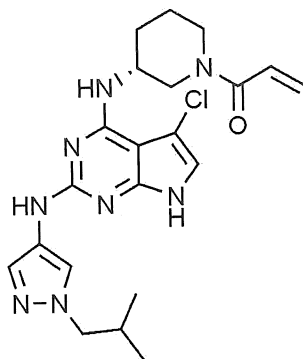
Ví dụ 62: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,2 mg, hiệu suất: 29,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 1-xyclo-1H-propyl-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpipezazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97-7,93(m, 1H), 7,49-7,45(m, 1H), 6,84-6,52(m, 2H), 6,24-6,06(m, 1H), 5,77-5,50(m, 1H), 4,31-4,27(m, 1H), 3,93-3,37(m, 5H), 2,08-2,05(m, 1H), 1,80-1,90(m, 1H), 1,55-1,70(m, 1H), 1,03-0,98(m, 4H)

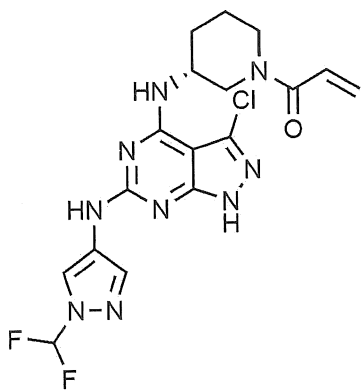
Ví dụ 63: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (4,9 mg, hiệu suất: 19,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 1-isobutyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpipezazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,93-7,88(m, 1H), 7,55-7,51(m, 1H), 6,89-6,53(m, 2H), 6,26-6,07(m, 1H), 5,79-5,51(m, 1H), 4,38-3,42(m, 7H), 2,18-2,08(m, 3H), 1,90-1,84(m, 1H), 1,70-1,55(m, 1H)

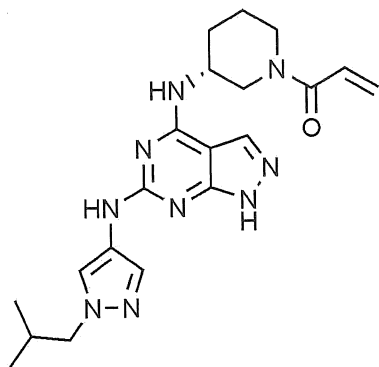
Ví dụ 64: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (24,0 mg, hiệu suất: 36,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,40(s, 1H), 7,79(d, 1H), 7,50-7,24(m, 1H), 6,85-6,60(m, 1H), 6,26-6,06(m, 1H), 5,80-5,54(m, 1H), 4,29-4,20(m, 1H), 4,08-4,04(m, 2H), 3,52-3,42(m, 1H), 2,21-2,15(m, 1H), 1,96-1,80(m, 2H), 1,70-1,63(m, 1H)

Ví dụ 65: Điều chế (R)-1-(3-(((6-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

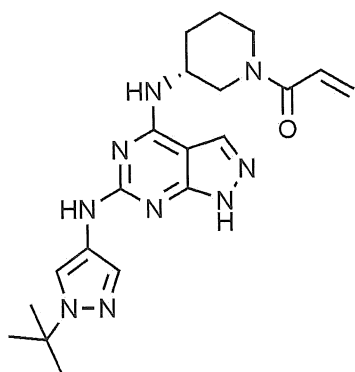


Hợp chất nêu ở đề mục này (26,0 mg, hiệu suất: 49,1%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc 1-isobutyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,99(m, 2H), 7,58(d, 1H), 6,72-6,60(m, 1H), 6,25-6,13(m, 1H), 5,73-5,61(m, 1H), 4,45-4,27(m, 2H), 3,69-3,94(m, 1H), 3,87(d, 2H), 3,68-3,41(m, 2H), 2,17-2,13(m, 2H), 1,93-1,89(m, 2H), 1,67-1,64(m, 1H), 0,92-0,90(d, 6H)

Ví dụ 66: Điều chế (R)-1-(3-(((6-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-

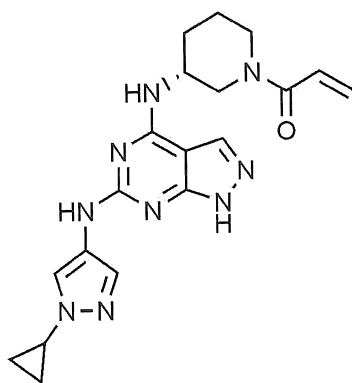
d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (27,0 mg, hiệu suất: 50,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc 1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,07(d, 1H), 8,06(d, 1H), 7,90(d, 1H), 6,84-6,57(m, 1H), 6,25-6,08(m, 1H), 5,80-5,59(m, 1H), 4,42-4,34(m, 1H), 3,98-3,83(m, 1H), 3,62-3,50(m, 1H), 2,12-2,09(m, 1H), 1,99-1,85(m, 2H), 1,57(s, 9H), 1,35-1,29(m, 3H)

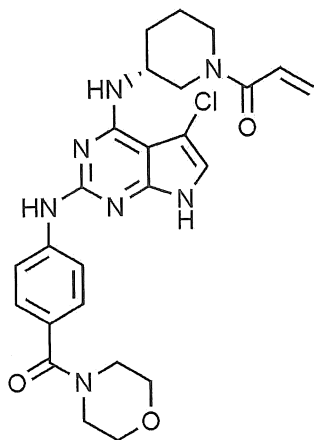
Ví dụ 67: Điều chế (R)-1-(3-(((6-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



Hợp chất nêu ở đề mục này (26,0 mg, hiệu suất: 50,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc 1-cyclo-1H-propyl-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,02(d, 1H), 8,00(s, 1H), 7,91(d, 1H), 6,81-6,51(m, 1H), 6,27-6,12(m, 1H), 5,78-5,53(m, 1H), 4,26-4,10(m, 1H), 3,98-3,84(m, 1H), 3,56(s, 1H), 3,48(s, 1H), 2,18(s, 1H), 1,89-1,65(m, 2H), 1,67(s, 1H), 1,32-1,21(m, 2H), 1,04(d, 4H)

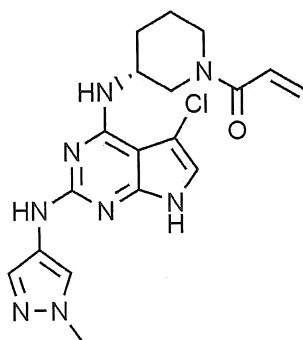
Ví dụ 68: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-((4-(morpholin-4-cacbonyl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (2,5 mg, hiệu suất: 8,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc (4-aminophenyl)(morpholino)metanon được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,85-7,81(m, 2H), 7,36-7,34(m, 2H), 6,86-6,54(m, 2H), 6,26-6,04(m, 1H), 5,79-5,47(m, 1H), 4,38-4,31(m, 1H), 3,93-3,46(12H), 2,10-1,95(m, 2H), 1,88-1,86(m, 1H), 1,67-1,59(m, 1H)

Ví dụ 69: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

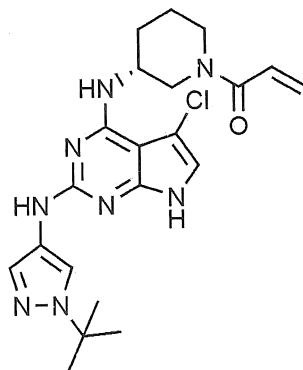


Hợp chất nêu ở đề mục này (2,1 mg, hiệu suất: 9,3%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,92-7,87(m, 1H), 7,52-7,45(m, 1H), 6,83-6,51(m, 2H), 6,25-6,06(m, 1H), 5,78-5,49(m, 1H), 4,60-4,50(m, 1H), 4,39-4,27(m, 1H), 3,93-3,45(m, 6H), 2,10-

2,02(m, 2H), 1,88-1,86(m, 1H), 1,68-1,59(m, 1H)

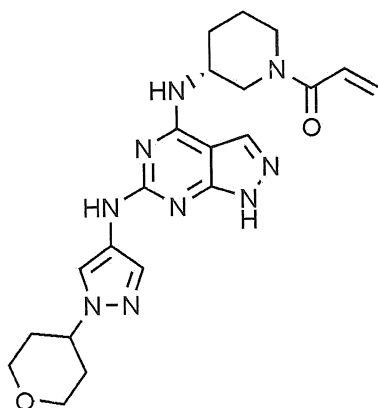
Ví dụ 70: Điều chế (R)-1-(3-((2-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-clo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (5,1 mg, hiệu suất: 20,4%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,04-8,02(m, 1H), 7,58-7,56(m, 2H), 6,82-6,55(m, 2H), 6,23-6,05(m, 1H), 5,78-5,50(m, 1H), 4,35-3,62(m, 4H), 3,54-3,44(m, 1H), 2,08-2,00(m, 2H), 1,95-1,78(m, 1H), 1,88-1,85(m, 1H), 1,56(s, 9H)

Ví dụ 71: Điều chế (R)-1-(3-((6-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

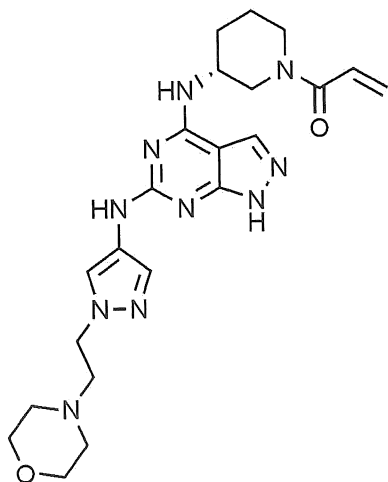


Hợp chất nêu ở đề mục này (22,0 mg, hiệu suất: 39,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,05(d, 1H), 7,91(s, 1H), 7,60(d, 1H), 6,86-6,57(m, 1H),

6,26-6,06(m, 1H), 5,79-5,54(m, 1H), 4,31-4,21(m, 1H), 4,10-4,04(m, 4H), 3,59-3,53(m, 2H), 3,18(t, 1H), 2,20-2,17(m, 1H), 2,03(s, 4H), 1,95-1,93(m, 1H), 1,79-1,70(m, 1H), 1,56-32(m, 2H)

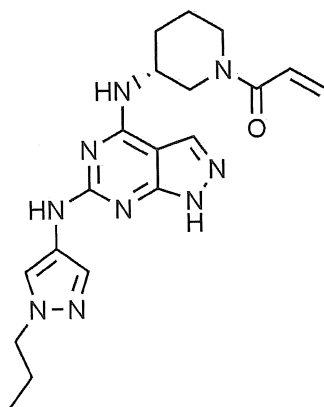
Ví dụ 72: Điều chế (R)-1-(3-((6-((1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (21,0 mg, hiệu suất: 35,0%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc 1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,01(d, 1H), 7,91(s, 1H), 7,60(d, 1H), 6,85-6,58(m, 1H), 6,27-6,07(m, 1H), 5,79-5,54(m, 1H), 4,22-4,21(m, 2H), 4,11-4,05(m, 2H), 3,66(s, 4H), 3,43-3,43(m, 1H), 2,79(t, 1H), 2,48(s, 4H), 2,20-2,17(m, 1H), 1,79-1,67(m, 1H), 1,66-1,64(m, 1H), 1,63-1,61(m, 2H)

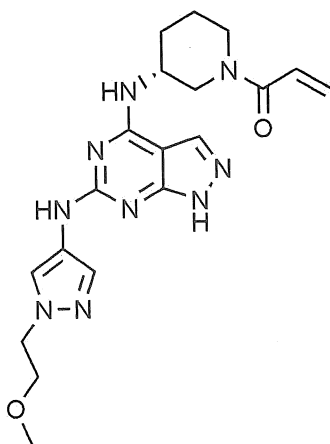
Ví dụ 73: Điều chế (R)-1-(3-((6-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (21,0 mg, hiệu suất: 43,1%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc 1-propyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,99(d, 1H), 7,90(s, 1H), 7,57(d, 1H), 6,86-6,59(m, 1H), 6,27-6,08(m, 1H), 5,79-5,55(m, 1H), 4,27-4,21(m, 1H), 4,05-4,03(m, 2H), 3,44-3,16(m, 2H), 2,19-2,17(m, 1H), 1,95-1,93(m, 1H), 1,84-1,80(m, 2H), 1,79-1,67(m, 1H), 1,65-1,60(m, 2H), 0,91-0,90(m, 3H)

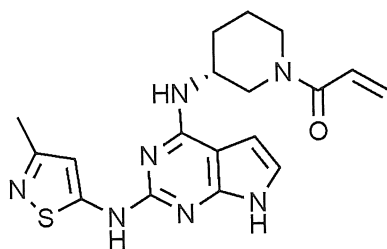
Ví dụ 74: Điều chế (R)-1-(3-(((6-((1-(2-metoxyletyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (20,7 mg, hiệu suất: 37,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc 1-(2-metoxyletyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,02(d, 1H), 7,91(s, 1H), 7,59(d, 1H), 6,85-6,57(m, 1H), 6,26-6,07(m, 1H), 5,79-5,53(m, 1H), 4,26-4,22(m, 3H), 4,07-4,05(m, 3H), 3,72-3,70(m, 2H), 3,48-3,44(m, 1H), 3,40-3,22(m, 2H), 2,19-2,17(m, 1H), 2,01-1,95(m, 1H), 1,80-1,71(m, 1H), 1,67-1,56(m, 2H)

Ví dụ 75: Điều chế (R)-1-(3-((2-((3-methylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: Điều chế 2,4-diclo-7-tosyl-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin

Sau khi 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (3,0 g, 16,0 mmol) được hòa tan trong axeton (20,0 mL), 4-metylbenzensulfonyl clorua (4,6 g, 23,9 mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, dung dịch natri hydroxit 2M (12,0 mL) được bổ sung từng giọt từ từ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,9 g, hiệu suất: 80,0%).

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8,12(d, 2H), 7,76(d, 1H), 7,37(d, 2H), 6,68(d, 1H), 2,43(s, 3H)

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi 2,4-diclo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (500,0 mg, 1,5 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL), N,N-diisopropyletylamin (382,0 μL , 2,2 mmol) và *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat (322,0 mg, 1,6 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (681,0 mg, hiệu suất: 92,0%).

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8,10(d, 1H), 7,39(d, 1H), 7,31-7,23(m, 4H), 4,17-4,13(m, 1H), 3,70-3,60(m, 1H), 3,45-3,35(m, 3H), 2,40(s, 3H), 1,95-1,85(m, 1H), 1,70-1,65(m, 1H), 1,60-1,55(m, 2H), 1,40-1,37(m, 9H)

Bước 3: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi *tert*-butyl (R)-3-((2-clo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (300,0 mg, 0,6 mmol) được hòa tan trong *tert*-butanol khan (2,0 mL), 3-metylisothiazol-5-amin (67,7 mg, 0,6 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (27 mg, 0,03 mmol), 2'-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (28,3 mg, 0,06 mmol), và kali cacbonat (163,9 mg, 1,2 mmol) được bổ sung vào đó. Sau đó, hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp

chất nêu ở đề mục này (223,0 mg, hiệu suất: 64,5%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,04(d, 2H), 7,35-7,28(m, 3H), 6,72(s, 1H), 6,59(s, 1H), 4,40-4,28(m, 1H), 4,05-3,80(m, 2H), 3,20-2,80(m, 2H), 2,36(s, 3H), 2,33(s, 3H), 2,15-2,12(m, 1H), 2,00-1,80(m, 1H), 1,75-1,67(m, 2H), 1,10-1,00(m, 9H)

Bước 4: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (R)-3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (122,0 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong metanol (1,0 mL). Kali hydroxit (23,5 mg, 0,4 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (60,0 mg, hiệu suất: 66,5%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6,84(s, 1H), 6,53(s, 1H), 6,48(s, 1H), 4,50-4,25(m, 1H), 4,10-3,90(m, 1H), 3,80-3,70(m, 1H), 3,20-2,70(m, 2H), 2,31(s, 3H), 2,25-2,15(m, 1H), 1,90-1,80(m, 1H), 1,75-1,70(m, 2H), 1,64-1,23(m, 9H)

Bước 5: Điều chế (R)-N2-(3-metylisothiazol-5-yl)-N4-(piperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin hydroclorua

Dung dịch axit clohydric 6N (2,0 mL, dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào *tert*-butyl (R)-3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (60,0 mg, 0,14 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không phân tách.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6,84(s, 1H), 6,53(s, 1H), 6,48(s, 1H), 4,50-4,25(m, 1H), 4,10-3,90(m, 1H), 3,80-3,70(m, 1H), 3,20-2,70(m, 2H), 2,31(s, 3H), 2,25-2,15(m, 1H), 1,90-1,80(m, 1H), 1,75-1,70(m, 2H)

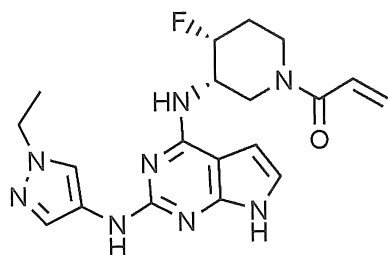
Bước 6: Điều chế (R)-1-(3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi (R)-N2-(3-metylisothiazol-5-yl)-N4-(piperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-

2,4-diamin hydroclorua (34,5 mg, 0,07 mmol) được hòa tan trong dung dịch của tetrahydrofuran : nước cất được trộn theo tỷ lệ 3:1 (2,5 mL), natri bicacbonat (16,8 mg, 0,07 mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ -20°C và sau đó được khuấy trong 30 phút. Acryloyl clorua (6,3 μ L, 0,07 mmol) được bổ sung từng giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,0 mg, hiệu suất: 8,6%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6,85(s, 1H), 6,84-6,48(m, 3H), 6,27-6,05(m, 1H) 5,78-5,55(m, 1H), 4,59-4,49(m, 1H), 4,17-4,07(m, 1H), 3,25-3,15(m, 2H), 2,31(s, 3H), 2,27-2,15(m, 1H), 2,03-1,89(m, 2H), 1,79-1,59(m, 1H)

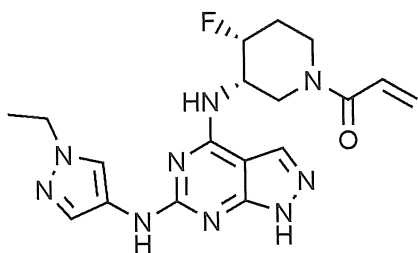
Ví dụ 76: Điều chế 1-((3S,4R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (15,5 mg, hiệu suất: 36,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin, và *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,89(d, 1H), 7,50(d, 1H), 6,85-6,75(m, 2H), 6,46(s, 1H), 6,28-6,14(m, 1H), 5,81-5,62(m, 1H), 5,12-5,02(m, 1H), 4,80-4,30(m, 2H), 4,09-4,03(m, 3H), 3,51-3,43(m, 1H), 3,14-3,05(m, 1H), 2,21-2,18(m, 1H), 1,96-1,85(m, 1H), 1,43-1,39(m, 3H)

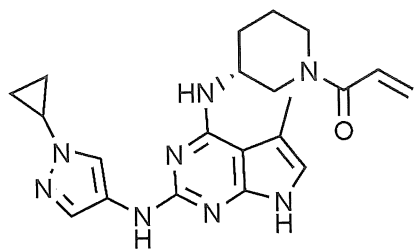
Ví dụ 77: Điều chế 1-((3S,4R)-3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,1 mg, hiệu suất: 20,0%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc sử dụng 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin, và *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(m, 2H), 7,54(d, 1H), 6,86-6,60(m, 1H), 6,29-6,15(m, 1H), 5,81-5,79(m, 1H), 5,09(d, 1H), 4,72-4,25(m, 2H), 4,13-4,03(m, 3H), 3,57-3,45(m, 1H), 3,21-3,08(m, 1H), 2,22-2,18(m, 1H), 1,94-1,86(m, 1H), 1,50-1,40(m, 3H)

Ví dụ 78: Điều chế (R)-1-(3-((2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((2-clo-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi 2,4-diclo-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (300,0 mg, 1,5 mmol) được hòa tan trong etanol (10 mL), N,N-diisopropyletylamin (695,0 μL , 2,2 mmol) và *tert*-butyl-(R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat (356,9 mg, 1,8 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (461,6 mg, hiệu suất: 85,3%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6,84(s, 1H), 4,57-4,50(m, 1H), 3,63-3,61(m, 1H), 3,44-3,34(m, 1H), 3,03-2,93(m, 2H), 2,42(s, 3H), 2,17-2,15(m, 1H), 2,09-2,06(m, 1H), 1,98-1,86(m, 2H), 1,50-1,30(m, 9H)

Bước 2: Điều chế (R)-2-clo-5-metyl-N-(piperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua

Dung dịch axit clohydric 6N (2,0 mL, dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào *tert*-butyl-(R)-3-((2-clo-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (461,6 mg, 1,3 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không phân tách.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6,84(s, 1H), 4,57-4,50(m, 1H), 3,63-3,61(m, 1H), 3,44-3,34(m, 1H), 3,03-2,93(m, 2H), 2,42(s, 3H), 2,17-2,15(m, 1H), 2,09-2,06(m, 1H), 1,98-1,86(m, 2H)

Bước 3: Điều chế (R)-1-(3-((2-clo-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi (R)-2-clo-5-metyl-N-(piperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua (387,8 mg, 1,3 mmol) được hòa tan trong dung dịch của tetrahydrofuran : nước cất được trộn theo tỷ lệ 3:1 (4 mL), natri bicacbonat (323,4 mg, 3,9 mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ -20°C và sau đó được khuấy trong 30 phút. Acryloyl clorua (121,4 μL , 1,4 mmol) được bổ sung từng giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (210,4 mg, hiệu suất: 61,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6,88-6,76(m, 2H), 6,24-6,14(m, 1H), 5,78-5,65(m, 1H), 4,34-4,27(m, 1H), 4,20-3,62(m, 3H), 3,26-3,16(m, 1H), 2,37(d, 3H), 2,11-2,00(m, 1H), 1,89-1,84(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H)

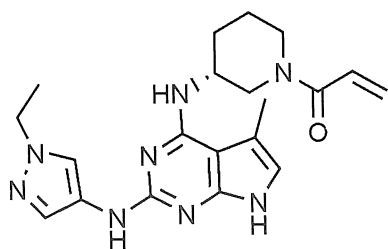
Bước 4: Điều chế (R)-1-(3-((2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

(R)-1-(3-((2-clo-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (30,0 mg, 0,09 mmol) và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin (9,6 mg, 0,08 mmol) được hòa tan trong 2-butanol (2,0 mL). Axit trifloaxetic (5,8 μL , 0,08 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ, và sau đó dung môi được cô. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N được hòa tan trong

metanol, và cần được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,6 mg, hiệu suất: 11,3%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,95(d, 1H), 7,49(s, 1H), 6,90-6,48(m, 2H), 6,26-6,05(m, 1H), 5,49-5,50(m, 1H), 4,33-4,31(m, 1H), 4,03-3,80(m, 2H), 3,54-3,38(m, 3H), 2,32(s, 3H), 2,13-2,06(m, 1H), 1,95-1,85(m, 2H), 1,75-1,67(m, 1H), 1,04-0,92(m, 4H)

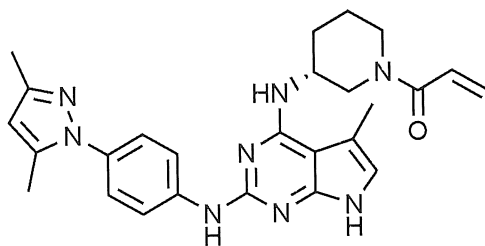
Ví dụ 79: Điều chế (R)-1-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (2,8 mg, hiệu suất: 8,43%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 78, ngoại trừ việc 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 78.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,91(d, 1H), 7,51(d, 1H), 6,90-6,48(m, 2H), 6,27-6,05(d, 1H), 5,80-5,50(d, 1H), 4,36-4,32(d, 2H), 4,15-4,09(m, 2H), 4,00-3,56(m, 3H), 2,32(s, 3H), 2,15-2,11(m, 1H), 1,94-1,85(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H), 1,44-1,40(m, 3H)

Ví dụ 80: Điều chế (R)-1-(3-((2-((4-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)amino)-5-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

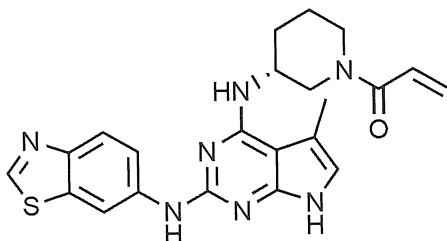


Hợp chất nêu ở đề mục này (7,1 mg, hiệu suất: 25,1%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 78, ngoại trừ việc 4-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)anilin được sử dụng thay vì 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 78.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,86-7,82(m, 2H), 7,25-7,23(m, 2H), 6,85-6,54(m, 2H),

6,26-6,01(m, 2H), 5,78-5,48(m, 1H), 4,36-4,34(m, 2H), 3,84-3,82(m, 1H), 3,48-3,39(m, 2H), 2,35(s, 3H), 2,22(s, 6H), 2,18-2,15(m, 1H), 1,92-1,83(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H)

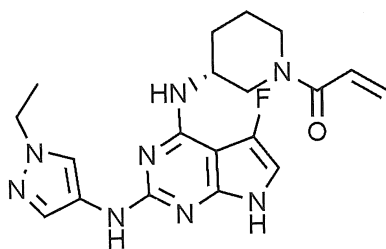
Ví dụ 81: Điều chế (R)-1-(3-((2-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-5-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (2,6 mg, hiệu suất: 10,0%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 78, ngoại trừ việc benzo[d]thiazol-6-amin được sử dụng thay vì 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 78.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,98(s, 1H), 8,79-8,73(m, 1H), 7,88-7,86(m, 1H), 7,68-7,57(m, 1H), 6,85-6,56(m, 3H), 6,30-5,97(m, 1H), 5,79-5,34(m, 1H), 4,37-4,27(m, 1H), 4,02-3,85(m, 1H), 3,60-3,48(m, 2H), 2,89-2,77(m, 1H), 2,35(s, 3H), 2,15-2,00(m, 1H), 1,92-1,86(m, 1H), 1,77-1,67(m, 2H)

Ví dụ 82: Điều chế (R)-1-(3-(((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: Điều chế 2,4-diclo-5-flo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin

Sau khi 2,4-diclo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin (200 mg, 1,06 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5,0 mL), 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan bis(tetrafloborat) (561,6 mg, 1,6 mmol) và axit axetic (1 mL) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C và được khuấy trong 24 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (170,0 mg, hiệu suất: 80,1%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,36(s, 1H)

Bước 2: Điều chế 2,4-diclo-5-flo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin

Sau khi 2,4-diclo-5-flo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin (100,0 mg, 0,5 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,0 mL), natri hydrua (29,1 mg, 0,7 mmol) được bổ sung vào đó và sau đó được khuấy trong 30 phút. 2-(clometoxy)etyltrimetylsilan (127,0 μL , 0,7 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (138,7 mg, hiệu suất: 85,1%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,56(s, 1H), 5,59(s, 2H), 3,57(t, 2H), 0,90(t, 2H), 0,00(s, 9H)

Bước 3: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((2-clo-5-flo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi 2,4-diclo-5-flo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin (138,7 mg, 0,4 mmol) được hòa tan trong etanol (100 ml), N,N-diisopropyletylamin (107,8 μL , 0,6 mmol) và *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat (123,9 mg, 0,6 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (109,2 mg, hiệu suất: 53,2%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,01(s, 1H), 5,44(s, 2H), 4,25-4,20(m, 1H), 3,93-3,90(m, 1H), 3,66-3,60(m, 1H), 3,53(t, 2H), 3,20-3,13(m, 2H), 2,05-2,00(m, 1H), 1,80-1,77(m, 2H), 1,60-1,57(m, 1H), 1,50-1,38(m, 9H), 0,88(t, 2H), 0,00(s, 9H)

Bước 4: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi *tert*-butyl (R)-3-((2-clo-5-flo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (109,2 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong *tert*-butanol khan (2,0 mL), 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin (20,2 mg, 0,2 mmol), *tris*(dibenzylidenaxeton)dipaladi (8,3 mg, 0,01 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-

triisopropylbiphenyl (8,7 mg, 0,02 mmol) và kali cacbonat (50,3 mg, 0,4 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (67,0 mg, hiệu suất: 65,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,96(s, 1H), 7,58(s, 1H) 6,63(s, 1H), 5,42(s, 2H), 4,59-4,55(m, 1H), 4,22-4,11(m, 3H), 3,82-3,80(m, 1H), 3,70-3,41(m, 3H), 3,20-2,92(m, 1H), 2,04-2,00(m, 1H), 1,77-1,70(m, 2H), 1,57-1,25(m, 13H), 0,90(t, 2H), 0,00(s, 9H)

Bước 5: Điều chế (R)-N2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-flo-N4-(piperidin-3-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin hydroclorua

Dung dịch axit clohydric 6N (3,0 mL, dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào *tert*-butyl (R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (67,0 mg, 0,15 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 70°C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không phân tách.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,05-7,40(m, 3H), 6,90-6,40(m, 1H), 6,30-6,03(m, 1H), 5,85-5,55(m, 1H), 4,70-2,90(m, 7H), 2,15-2,00(m, 1H), 1,95-1,70(m, 2H), 1,69-1,55(m, 1H), 1,50-1,35(m, 3H)

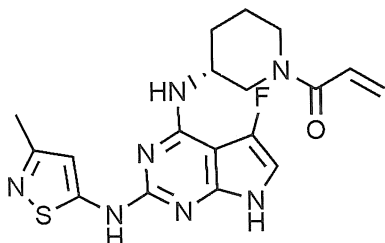
Bước 6: Điều chế (R)-1-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi (R)-N2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-flo-N4-(piperidin-3-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin hydroclorua (67,5 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong dung dịch của tetrahydrofuran : nước cất được trộn theo tỷ lệ 3:1 (4,0 ml), natri bicacbonat (44,7 mg, 0,5 mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ -20°C và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Acryloyl clorua (15,1 μL , 0,2 mmol) được bổ sung từng giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,3 mg, hiệu suất: 6,1%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,97(m, 1H), 7,57-7,45(m, 1H), 6,90-6,40(m, 1H), 6,27-6,05(m, 1H), 5,79-5,48(m-2H), 4,23-4,01(m, 4H), 3,93-3,83(m, 2H), 2,99-2,97(m, 1H),

2,15-2,00(m, 1H), 1,91-1,75(m, 2H), 1,70-1,61(m, 1H), 1,44-1,37(m, 3H)

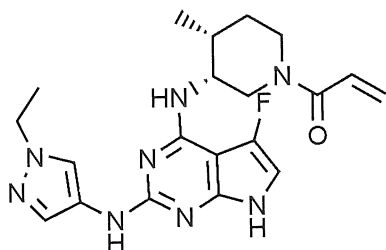
Ví dụ 83: Điều chế (R)-1-(3-((5-2-((3-methylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (2,0 mg, hiệu suất: 1,4%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 82, ngoại trừ việc 3-methylisothiazol-5-amin được sử dụng thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 82.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,75-7,6(m, 1H), 6,85-6,63(m, 2H), 6,30-6,05(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,57-4,45(m, 1H), 4,27-4,15(m, 1H), 3,90-3,86(m, 2H), 3,70-3,54(m, 1H), 2,32(s, 3H), 2,25-2,20(m, 1H), 2,16-2,00(m, 1H), 1,89-1,72(m, 2H), 1,65-1,50(m, 3H)

Ví dụ 84: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: Điều chế 2,4-diclo-5-flo-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin

Sau khi 2,4-diclo-7H- pyrolo[2,3-d]pyrimidin (200 mg, 1,06 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5,0 mL), 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan bis (tetrafloborat) (561,6 mg, 1,6 mmol) và axit axetic (1 mL) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C và được khuấy trong 24 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (170,0 mg, hiệu suất: 80,1%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,36(s, 1H)

Bước 2: Điều chế 2,4-diclo-5-flo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Sau khi 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (369,4 mg, 1,8 mmol) được hòa tan trong diclometan (30,0 mL), 4-dimethylaminopyridin (43,8 mg, 0,4 mmol) và triethylamin (499,8 mg, 3,6 mmol) được bổ sung vào đó và sau đó được khuấy trong 30 phút. 4-metylbenzensulfonyl clorua (393,1 mg, 2,1 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (363,0 mg, hiệu suất 56,2%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,07(d, 1H), 7,92(s, 1H), 7,45(d, 1H), 2,42(s, 3H)

Bước 3: Điều chế *tert*-butyl (3R,4R)-3-((2-clo-5-flo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-carboxylat

Sau khi 2,4-diclo-5-flo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (100,0 mg, 0,3 mmol) được hòa tan trong etanol (3 mL), N,N-diisopropyletylamin (72,5 μL , 2,2 mmol) và *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-metylpiperidin-1-carboxylat (89,3 mg, 0,3 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (121,0 mg, hiệu suất: 81,7%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,01(d, 1H), 7,44-7,40(m, 3H), 4,59-4,50(m, 1H), 4,48-4,03(m, 3H), 2,98-2,82(m, 2H), 2,41(s, 3H), 2,10-2,00(m, 1H), 1,70-1,61(m, 1H), 1,58-1,36(m, 4H), 1,00-0,80(m, 9H)

Bước 4: Điều chế *tert*-butyl (3R,4R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-carboxylat

Sau khi *tert*-butyl (3R,4R)-3-((2-clo-5-flo-7-tosyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (100,0 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong *tert*-butanol khan (2,0 mL), 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin (21,3 mg, 0,2 mmol), *tris*(dibenzylidenaxeton)dipaladi (8,5 mg, 0,01 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (8,9 mg, 0,2 mmol) và kali cacbonat (51,5 mg, 0,4 mmol) được bổ sung vào đó, sau đó phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục

này (58,3 mg, hiệu suất: 51,1%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,55(s, 1H), 7,94(d, 1H), 7,62(s, 1H), 7,30(d, 1H), 7,02(s, 1H), 4,60-4,55(m, 1H), 4,21-4,07(m, 4H), 2,95-2,78(m, 2H), 2,34(s, 3H), 2,06-2,00(m, 1H), 1,57-1,32(m, 8H), 0,98-0,86(m, 9H)

Bước 5: Điều chế *tert*-butyl (3R,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (3R,4R)-3-[(2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7-tosyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-carboxylat (58,3 mg, 0,1 mmol) được hòa tan trong metanol (2,0 mL). Kali hydroxit (10,7 mg, 0,2 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 5 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28,6 mg, hiệu suất: 65,5%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,90(s, 1H), 7,55(s, 1H), 6,50(s, 1H), 4,59-4,50(m, 1H), 4,27-4,07(m, 3H), 3,16-2,85(m, 2H), 2,07-2,00(s, 1H), 1,63-1,61(m, 1H), 1,46-1,28(m, 7H), 1,15-1,00(m, 9H)

Bước 6: Điều chế N2-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-flo-N4-((3R,4R)-4-methylpiperidin-3-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin hydroclorua

Dung dịch axit clohydric 6N (2,0 mL, dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào *tert*-butyl (3R,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-carboxylat (28,6 mg, 0,06 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không phân tách.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,96-7,88(m, 1H), 7,69-7,63(m, 2H), 4,22-4,20(m, 2H), 4,10-4,05(m, 1H), 3,66-3,63(m, 1H), 3,16-3,11(m, 1H), 2,32-2,20(m, 1H), 1,98-1,94(m, 1H), 1,78-1,73(m, 1H) 1,48-1,46(m, 3H), 1,30-1,25(m, 1H), 1,15-1,05(m, 4H)

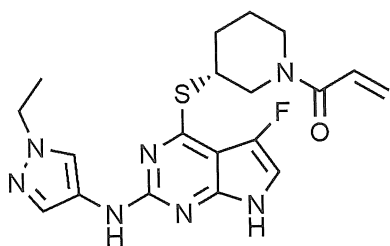
Bước 7: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi N2-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-flo-N4-((3R,4R)-4-methylpiperidin-3-yl)-7H-

pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin hydroclorua (22,5 mg, 0,06 mmol) được hòa tan trong dung dịch của tetrahydrofuran : nước cất được trộn theo tỷ lệ 3:1 (4,0 ml), natri bicacbonat (14,4 mg, 0,2 mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ -20°C và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Acryloyl clorua (5,1 μ L, 0,07 mmol) được bổ sung từng giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng và sau đó được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,5 mg, hiệu suất: 14,9%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,01-7,80(m, 1H), 7,72-7,58(m, 2H), 6,86-6,35(m, 1H), 6,20-6,00(m, 1H), 5,85-5,45(m, 1H), 4,58-4,30(m, 2H), 4,22-4,14(m, 2H), 3,84-3,83(m, 2H), 2,95-2,78(m, 1H), 2,18-2,12(m, 1H), 1,70-1,65(m, 1H), 1,46-1,41(m, 3H), 1,31-1,28(m, 1H), 0,95-0,88(m, 3H)

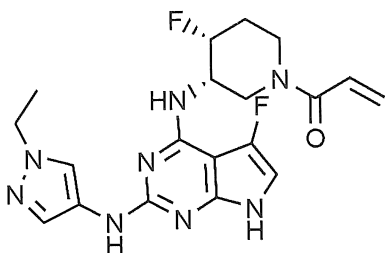
Ví dụ 85: Điều chế (R)-1-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-fluoro-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (4,1 mg, hiệu suất: 19,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 84, ngoại trừ việc *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay vì *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-methylpiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 84.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,09-8,05(m, 1H), 7,85-7,50(m, 2H), 6,85-6,60(m, 1H), 6,28-6,11(m, 1H), 5,80-5,58(m, 1H), 4,60-4,00(m, 4H), 3,80-3,50(m, 2H), 3,48-3,38(m, 1H), 2,10-2,00(m, 1H), 1,90-1,75(m, 2H), 1,72-1,58(m, 1H), 1,50-1,40(m, 3H)

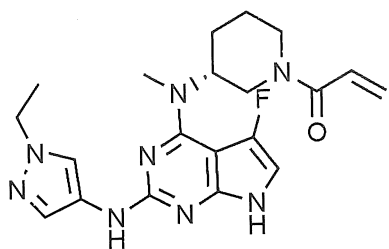
Ví dụ 86: Điều chế 1-((3S,4R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-fluoro-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,9 mg, hiệu suất: 22,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 84, ngoại trừ việc *tert*-butyl (3R, 4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay vì *tert*-butyl (3R, 4R)-3-amino-4-metylpiiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 84.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,98(m, 1H), 7,57-7,41(m, 2H), 6,95-6,85(m, 1H), 6,27-6,15(m, 1H), 5,89-5,81(m, 1H), 5,07-4,97(m, 1H), 4,58-4,40(m, 1H), 4,22-4,06(m, 2H), 3,87-3,84(m, 1H), 3,44-3,34(m, 1H), 3,00-2,98(m, 1H), 2,20-2,15(m, 1H), 1,93-1,85(m, 1H), 1,46-1,33(m, 3H)

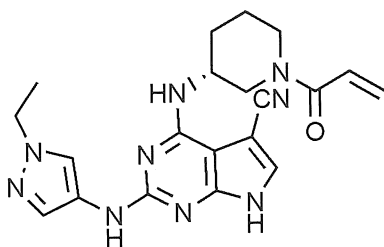
Ví dụ 87: Điều chế (R)-1-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,9 mg, hiệu suất: 22,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 84, ngoại trừ việc *tert*-butyl (R)-3-(metylamino)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay vì *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-metylpiiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 84.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,95-7,61(m, 3H), 6,85-6,80(m, 1H), 6,25-6,05(m, 1H), 5,75-5,60(m, 1H), 4,68-4,58(m, 1H), 4,22-4,12(m, 3H), 3,85-3,75(m, 1H), 3,16-3,07(m, 3H), 2,70-2,55(m, 1H), 2,00-1,97(m, 1H), 1,69-1,65(m, 2H), 1,44-1,33(m, 3H)

Ví dụ 88: Điều chế (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril



Bước 1: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((2-clo-5-xyano-7H-pyrولو[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi 2,4-diclo-7H-pyrولو[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril (300,0 mg, 1,4 mmol) được hòa tan trong etanol (3,0 mL), N,N-diisopropyletylamin (369,8 μ L, 2,1 mmol) và *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat (425,2 mg, 2,1 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (308 mg, hiệu suất: 57,7%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,83(m, 1H), 4,35-4,20(m, 1H), 3,73-3,59(m, 2H), 3,56-3,52(m, 1H), 2,13-2,02(m, 1H), 1,89-1,78(m, 2H), 1,70-1,60(m, 1H), 1,35-1,15(m, 9H)

Bước 2: Điều chế (R)-2-clo-4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrولو[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril hydroclorua

Dung dịch axit clohydric 6N (5,0 mL, dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào *tert*-butyl (R)-3-((2-clo-5-xyano-7H-pyrولو[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (308,0 mg, 0,8 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không phân tách.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,83(m, 1H), 4,35-4,20(m, 1H), 3,73-3,59(m, 2H), 3,56-3,52(m, 1H), 2,13-2,02(m, 1H), 1,89-1,78(m, 2H), 1,70-1,60(m, 1H)

Bước 3: Điều chế (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-2-clo-7H-pyrولو[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril

Sau khi (R)-2-clo-4-(piperidin-3-ylamino)-7H-pyrولو[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril hydroclorua (252,8 mg, 0,8 mmol) được hòa tan trong dung dịch của tetrahydrofuran : nước cất được trộn theo tỷ lệ 3:1 (4,0 ml), natri bicacbonat (203,4 mg, 2,4 mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ -20°C và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Acryloyl clorua (68,9 μ L, 0,9 mmol) được

bổ sung từng giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfate, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (130,0 mg, hiệu suất: 48,6%).

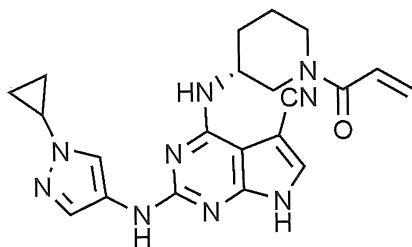
^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,83(d, 1H), 6,84-6,75(m, 1H), 6,20-6,13(m, 1H), 5,74-5,64(m, 1H), 4,41-4,03(m, 2H), 3,94-3,65(m, 2H), 3,44-3,34(m, 1H), 2,15-2,10(m, 1H), 1,89-1,83(m, 2H), 1,80-1,75(m, 1H)

Bước 4: Điều chế (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril

(R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-2-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril (30,0 mg, 0,09 mmol) và 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin (7,8 mg, 0,07 mmol) được hòa tan trong 2-butanol (2,0 mL). Axit trifloaxetic (6,4 μL , 0,08 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ, và sau đó dung môi được cô. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N được hòa tan trong metanol, và cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,5 mg, hiệu suất: 19,6%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,95(d, 1H), 7,56-7,50(m, 2H), 6,90-6,52(m, 1H) 6,25-6,04(m, 1H), 5,78-5,50(m, 1H), 4,35-4,25(m, 1H), 4,14-4,11(m, 2H), 3,93-3,85(m, 1H), 3,80-3,65(m, 1H), 3,59-3,28(m, 2H), 2,23-2,13(m, 1H), 1,90-1,79(m, 2H), 1,68-1,66(m, 1H), 1,44-1,36(m, 3H)

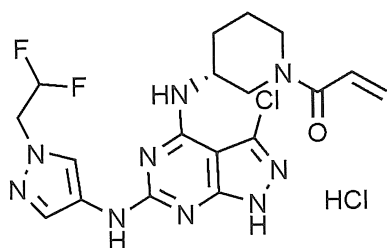
Ví dụ 89: Điều chế (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (2,8 mg, hiệu suất: 8,43%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 88, ngoại trừ việc 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 88.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,00(s, 1H), 7,53-7,51(m, 2H), 6,85-6,51(m, 1H), 6,24-6,04(m, 1H), 5,77-5,50(m, 1H), 4,41-3,95(m, 2H), 3,85-3,45(m, 2H), 2,15-2,10(m, 1H), 1,87-1,80(m, 3H), 1,70-1,67(m, 1H), 1,05-1,04(m, 4H)

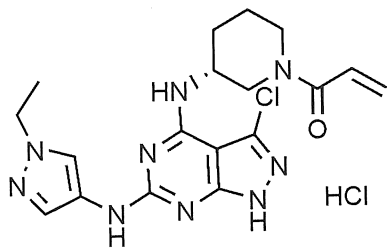
Ví dụ 90: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on hydroclorua



Sau khi (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (Ví dụ 44) (30,0 mg, 0,07 mmol) được hòa tan trong etyl axetat, dung dịch axit clohydric 2,0N (3,0 mL, dư) được hòa tan trong diethyl ete được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28,0 mg, hiệu suất: 82,3%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,10-8,04(m, 1H), 7,68-7,63(m, 1H), 6,87-6,50(m, 1H), 6,28-6,15(m, 2H), 6,04-5,80(m, 1H), 4,58-4,53(m, 3H), 4,36-4,30(m, 1H), 4,05-,3,90(m, 2H), 3,44-3,40(m, 1H) 2,15-2,13(m, 1H), 1,98-1,86(m, 2H), 1,66-1,64(m, 1H)

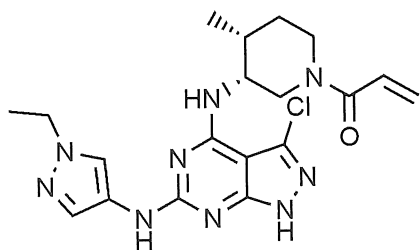
Ví dụ 91: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on hydroclorua



Hợp chất nêu ở đề mục này (2,8 mg, hiệu suất: 8,43%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 90, ngoại trừ việc (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (ví dụ 46) được sử dụng thay vì (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on trong ví dụ 90.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,07(s, 1H), 7,96(s, 1H), 6,86-6,81(m, 1H), 6,27-6,15(m, 1H) 5,81-5,58(m, 1H) 4,37-4,30(m, 2H), 4,11-4,06(m, 2H), 3,92-3,82(m, 1H), 3,43-3,39(m, 2H), 2,15-2,10(m, 1H), 1,90-1,80(m, 2H), 1,70-1,63(m, 1H), 1,46-1,40(m, 3H)

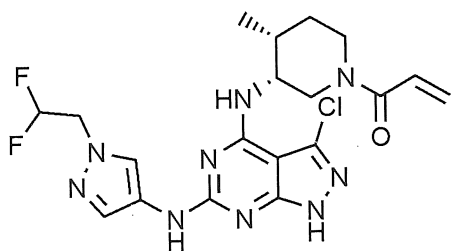
Ví dụ 92: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (5,7 mg, hiệu suất: 26,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiiperazin-1-yl)anilin, và *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-metylpiiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,96(s, 1H), 7,59(s, 1H), 6,90-6,46(m, 1H), 6,20-6,01(m, 1H), 5,77-5,42(m, 1H), 4,68-4,58(m, 2H), 4,46-4,39(m, 2H), 4,16-4,13(m, 2H), 3,16-3,12(m, 1H), 2,89-2,85(m, 1H), 2,25-2,15(m, 1H), 1,76-1,74(m, 1H), 1,46-1,44(m, 3H), 1,05(d, 3H)

Ví dụ 93: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

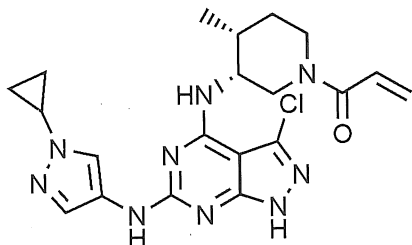


Hợp chất nêu ở đề mục này (31,5 mg, hiệu suất: 66,4%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-metylpiiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiiperidin-1-carboxylat, và 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,05(s, 1H), 7,65(s, 1H), 6,90-6,45(m, 1H), 6,30-6,01(m,

2H), 5,77-5,42(m, 1H), 4,67-4,39d(m, 5H), 3,16-2,84(m, 1H), 2,25-2,15(m, 1H), 1,76-1,73(m, 1H), 1,49-1,41(m, 1H), 1,30-1,25(m, 1H), 1,04(d, 3H)

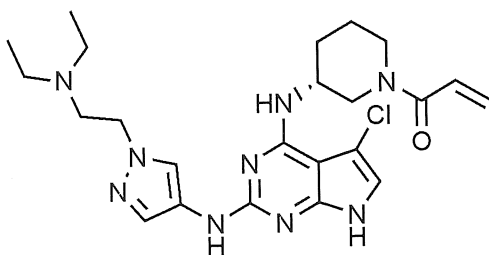
Ví dụ 94: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (30,0 mg, hiệu suất: 66,1%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-metylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,99(s, 1H), 7,57(s, 1H), 6,89-6,43(m, 1H), 6,20-6,01(m, 1H), 5,77-5,42(m, 1H), 4,69-4,10(m, 3H), 3,60-3,58(m, 1H), 3,39-3,37(m, 1H), 3,15-2,85(m, 1H), 2,23-2,19(m, 1H), 1,76-1,74(m, 1H), 1,46-1,41(m, 1H), 1,08-1,00(m, 7H)

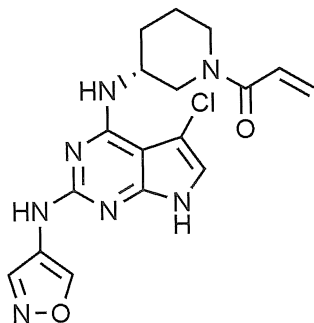
Ví dụ 95: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-(2-(diethylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (4,5 mg, hiệu suất: 18,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 1-(2-(diethylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98-7,92(m, 1H), 7,58-7,56(m, 1H), 6,82-6,55(m, 2H), 6,25-6,06(m, 1H), 5,78-5,50(m, 1H), 4,34-3,40(m, 7H), 3,00-2,97(m, 2H), 2,68-2,61(m, 4H), 2,08-2,02(m, 2H), 1,90-1,87(m, 1H), 1,67-1,59(m, 1H), 1,08-1,02(m, 6H)

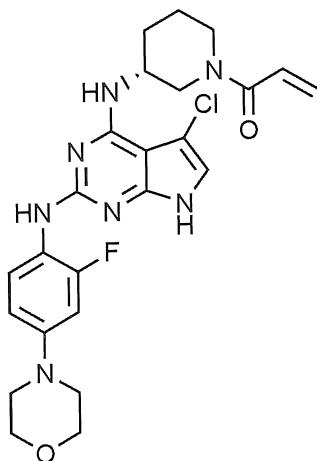
Ví dụ 96: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (8,3 mg, hiệu suất: 42,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc isoxazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9,03(s, 1H), 8,48(s, 1H), 6,90-6,53(m, 2H), 6,25-6,08(m, 1H), 5,78-5,50(m, 1H), 4,40-4,20(m, 2H), 3,90-3,70(m, 2H), 3,60-3,40(m, 1H), 2,13-2,00(m, 2H), 1,92-1,73(m, 1H), 1,72-1,55(m, 1H)

Ví dụ 97: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

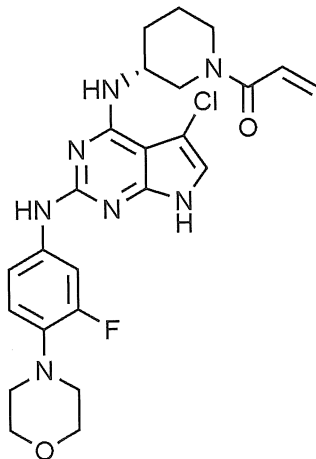


Hợp chất nêu ở đề mục này (11,4 mg, hiệu suất: 45,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 2-flo-4-morpholinoanilin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,90(m, 1H), 7,08-6,51(m, 4H), 6,25-6,05(m, 1H), 5,80-5,45(m, 1H), 4,35-4,10(m, 2H), 3,85-3,70(m, 4H), 3,65-3,35(m, 3H), 3,25-3,00(m, 4H),

2,15-1,95(m, 1H), 1,90-1,70(m, 1H), 1,63-1,54(m, 2H)

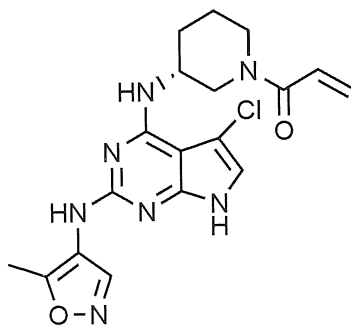
Ví dụ 98: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-((3-flo-4-morpholinophenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (6,9 mg, hiệu suất: 27,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 3-flo-4-morpholinoanilin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,72(m, 1H), 7,27-7,18(m, 1H), 6,98-6,90(m, 1H), 6,87-6,50(m, 2H), 6,28-6,00(m, 1H), 5,80-5,43(m, 1H), 4,48-3,90(m, 2H), 3,85-3,77(m, 4H), 3,76-3,58(m, 2H), 3,52-3,33(m, 1H), 3,02-2,95(m, 4H), 2,15-2,00(m, 1H), 1,90-1,75(m, 2H), 1,70-1,55(m, 1H)

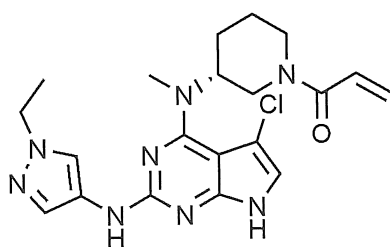
Ví dụ 99: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-((5-metylisoxazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,6 mg, hiệu suất: 37,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc 5-metylisoxazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,75-8,65(m, 1H), 6,90-6,50(m, 2H), 6,25-6,04(m, 1H), 5,80-5,52(m, 1H), 4,35-4,20(m, 1H), 3,90-3,60(m, 2H), 3,55-3,35(m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,16-2,05(m, 1H), 1,90-1,75(m, 2H), 1,70-1,60(m, 1H)

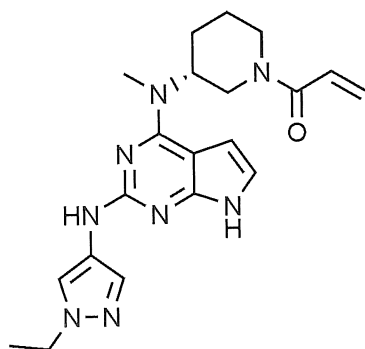
Ví dụ 100: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (9,1 mg, hiệu suất: 42,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-(metylamino)piperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,75(m, 1H), 7,48(s, 1H), 6,90-6,60(m, 1H), 6,40-6,10(m, 2H), 5,80-5,60(m, 1H), 4,70-4,50(m, 2H), 4,20-4,00(m, 3H), 3,70-3,60(m, 1H), 3,30-3,20(m, 3H), 2,20-2,10(m, 3H), 2,10-1,90(m, 2H), 1,65-1,50(m, 2H), 1,45-1,35(m, 1H)

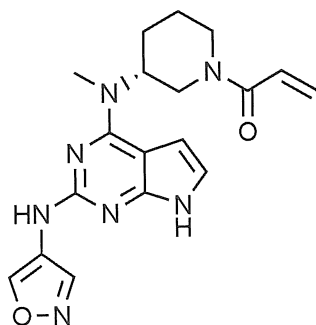
Ví dụ 101: Điều chế (R)-1-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (8,2 mg, hiệu suất: 41,4%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-(metylamino)piperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 9,09(s, 1H), 7,77(s, 1H), 7,46(s, 1H), 6,66-6,61(m, 2H), 6,34-6,31(m, 3H), 5,67-5,65(m, 1H), 4,76-4,75(m, 2H), 4,15-4,07(m, 3H), 3,28(s, 3H), 3,07-2,98(m, 1H), 2,81-2,50(m, 1H), 2,10-1,87(m, 5H), 1,69-1,63(m, 1H)

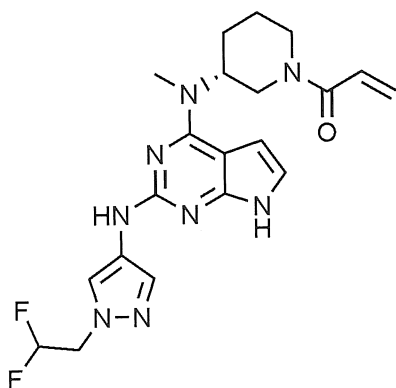
Ví dụ 102: Điều chế (R)-1-(3-((2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (8,7 mg, hiệu suất: 47,3%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-(metylamino)piperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và isoxazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,94(s, 1H), 8,47(s, 1H), 6,83-6,74(m, 2H), 6,52-6,51(m, 1H), 6,27-6,17(m, 1H), 5,79-5,66(m, 1H), 4,60(s, 1H), 4,14(s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,03-2,02(m, 3H), 1,61-1,60(m, 4H)

Ví dụ 103: Điều chế (R)-1-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

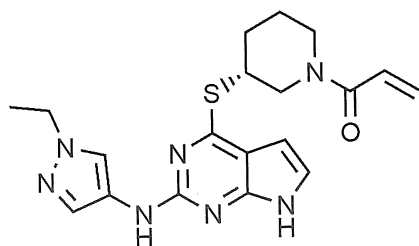


Hợp chất nêu ở đề mục này (8,7 mg, hiệu suất: 40,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-(metylamino)piperidin-1-carboxylat thay vì

tert-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97-7,96(m, 1H), 7,57-7,56(m, 1H), 6,85-6,79(m, 2H), 6,49-6,48(m, 1H), 6,27-6,10(m, 2H), 5,80-5,62(m, 1H), 4,73-4,60(m, 1H), 4,45-4,44(m, 2H), 4,17-4,14(m, 1H), 3,30(s, 3H), 3,11-2,93(m, 2H), 2,03-2,02(m, 3H), 1,70-1,60(m, 2H)

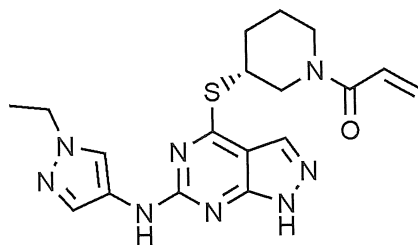
Ví dụ 104: Điều chế (R)-1-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (5,9 mg, hiệu suất: 29,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,59-7,58(m, 1H), 6,92-6,90(m, 1H), 6,85-6,45(m, 1H), 6,28-6,02(m, 2H), 5,80-5,43(m, 1H), 4,66-4,25(m, 1H), 4,20-4,00(m, 3H), 3,90-3,45(m, 2H), 3,40-3,20(m, 1H), 2,25-2,15(m, 1H), 1,90-1,75(m, 2H), 1,70-1,60(m, 1H), 1,50-1,40(m, 3H)

Ví dụ 105: Điều chế (R)-1-(3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

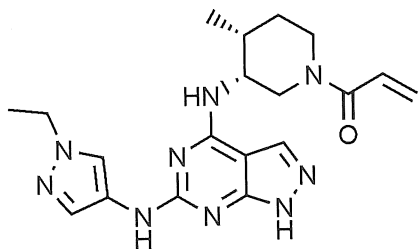


Hợp chất nêu ở đề mục này (8,4 mg, hiệu suất: 42,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-

methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,10(m, 1H), 7,83(s, 1H), 7,64(s, 1H), 6,90-6,50(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,60-6,35(m, 1H), 4,30-4,00(m, 3H), 3,90-3,35(m, 3H), 2,28-2,20(m, 1H), 1,97-1,80(m, 2H), 1,77-1,65(m, 1H), 1,50-1,40(m, 3H)

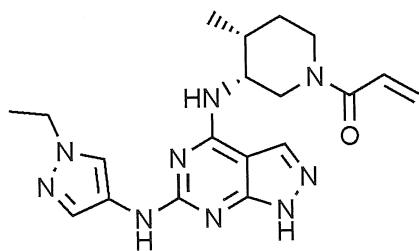
Ví dụ 106: Điều chế 1-((3R,4R)-3-(((6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (8,2 mg, hiệu suất: 41,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-methylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,05-7,90(m, 2H), 7,60-7,55(m, 1H), 6,88-6,33(m, 1H), 6,20-5,90(m, 1H), 5,75-5,30(m, 1H), 4,70-4,35(m, 3H), 4,20-4,10(m, 2H), 4,04-2,80(m, 1H), 2,25-2,10(m, 1H), 1,90-1,75(m, 1H), 1,70-1,40(m, 5H), 1,10-1,00(m, 3H)

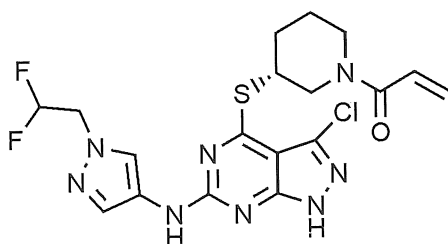
Ví dụ 107: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (5,7 mg, hiệu suất: 28,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-methylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,89(s, 1H), 7,56(s, 1H), 6,88-6,30(m, 3H), 6,30-5,30(m, 2H), 4,60-4,30(m, 3H), 4,20-4,10(m, 2H), 3,95-3,35(m, 1H), 2,98-2,13(m, 2H), 1,88-1,55(m, 2H), 1,50-1,40(m, 3H), 1,10-1,00(m, 3H)

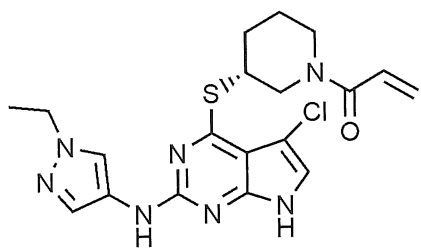
Ví dụ 108: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (9,3 mg, hiệu suất: 39,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-(2,2-difluoetyl)-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,05(m, 1H), 7,75-7,68(m, 1H), 6,88-6,45(m, 1H), 6,30-6,00(m, 2H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,65-4,30(m, 3H), 4,28-4,00(m, 1H), 3,92-3,60(m, 2H), 3,50-3,31(m, 1H), 2,25-2,18(m, 1H), 1,95-1,80(m, 2H), 1,73-1,65(m, 1H)

Ví dụ 109: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

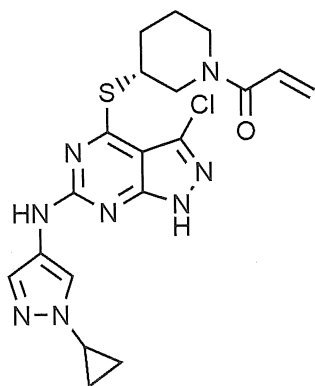


Hợp chất nêu ở đề mục này (8,2 mg, hiệu suất: 37,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 36, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 36.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,60-7,58(m, 1H), 6,90-6,88(m, 1H), 6,87-6,50(m, 1H), 6,26-6,08(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,70-4,30(m, 1H), 4,25-4,15(m, 3H), 3,92-

3,80(m, 1H), 3,70-3,15(m, 2H), 2,25-2,18(m, 1H), 1,95-1,75(m, 2H), 1,73-1,65(m, 1H), 1,50-1,40(m, 3H)

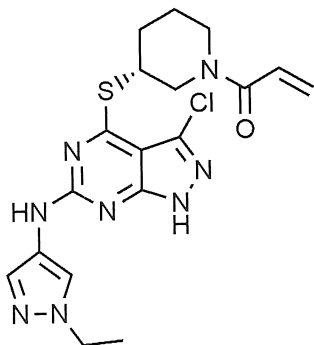
Ví dụ 110: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (4,4 mg, hiệu suất: 19,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8,13-8,00(m, 1H), 7,65-7,55(m, 1H), 6,88-6,45(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,82-5,50(m, 1H), 4,68-4,50(m, 1H), 4,40-4,20(m, 1H), 4,10-3,97(m, 1H), 3,92-3,80(m, 1H), 3,48-3,31(m, 1H), 2,28-2,15(m, 1H), 2,08-2,00(m, 1H), 1,95-1,80(m, 2H), 1,75-1,60(m, 1H), 1,13-1,00(m, 4H)

Ví dụ 111: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

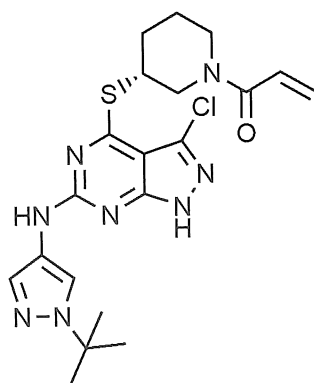


Hợp chất nêu ở đề mục này (7,5 mg, hiệu suất: 34,5%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì

tert-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,10-7,93(m, 1H), 7,70-7,60(m, 1H), 6,88-6,50(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,65-3,30(m, 6H), 2,28-2,20(m, 1H), 2,08-2,00(m, 1H), 1,95-1,80(m, 2H), 1,78-1,62(m, 1H), 1,50-1,40(m, 3H)

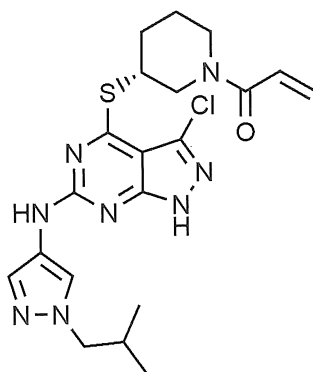
Ví dụ 112: Điều chế (R)-1-(3-((6-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (10,3 mg, hiệu suất: 44,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,05(m, 1H), 7,72-7,65(m, 1H), 6,88-6,50(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,70-3,30(m, 4H), 2,28-2,20(m, 1H), 2,08-1,98(m, 1H), 1,97-1,80(m, 2H), 1,78-1,66(m, 1H), 1,59(s, 9H)

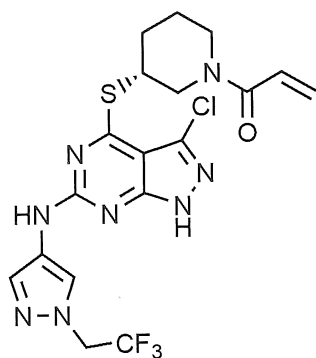
Ví dụ 113: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (4,7 mg, hiệu suất: 20,4%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-isobutyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,10-7,95(m, 1H), 7,72-7,65(m, 1H), 6,88-6,50(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,70-3,35(m, 6H), 2,28-2,10(m, 2H), 2,08-1,98(m, 1H), 1,97-1,80(m, 2H), 1,78-1,66(m, 1H), 0,92-0,85(m, 6H)

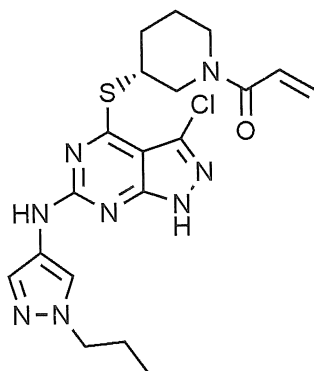
Ví dụ 114: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (10,1 mg, hiệu suất: 41,5%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,22-8,10(m, 1H), 7,80-7,70(m, 1H), 6,88-6,50(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,82-5,50(m, 1H), 4,90-4,85(m, 2H), 4,45-3,30(m, 4H), 2,28-2,15(m, 1H), 2,08-1,99(m, 1H), 1,97-1,80(m, 2H), 1,78-1,65(m, 1H)

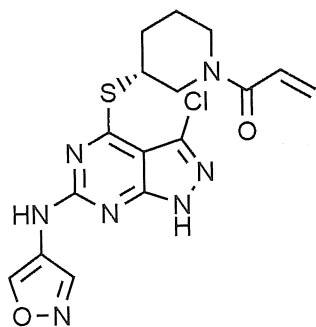
Ví dụ 115: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (9,8 mg, hiệu suất: 43,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-propyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,10-7,95(m, 1H), 7,70-7,60(m, 1H), 6,90-6,50(m, 1H), 6,30-6,05(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,42-4,20(m, 1H), 4,10-4,00(m, 2H), 3,95-3,60(m, 2H), 3,50-3,30(m, 1H), 2,28-2,20(m, 1H), 2,08-1,80(m, 4H), 1,77-1,50(m, 2H), 0,96-0,81(m, 3H)

Ví dụ 116: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-(isoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

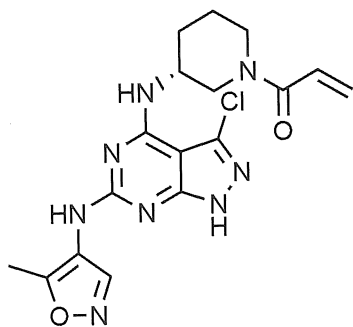


Hợp chất nêu ở đề mục này (9,8 mg, hiệu suất: 48,1%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và isoxazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,20-9,10(m, 1H), 8,56(s, 1H), 6,90-6,53(m, 1H), 6,30-

6,10(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,70-3,62(m, 5H), 2,00-1,80(m, 1H), 1,79-1,65(m, 2H), 1,63-1,55(m, 1H)

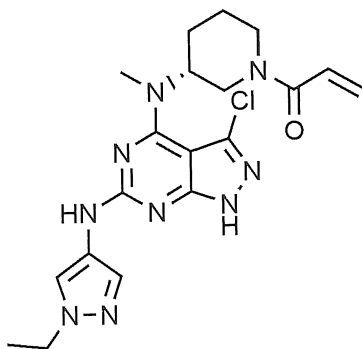
Ví dụ 117: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-(isoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (4,2 mg, hiệu suất: 20,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc 5-metylisoxazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,70-8,66(m, 1H), 6,84-6,61(m, 1H), 6,26-6,11(m, 1H), 5,79-5,59(m, 1H), 4,32-4,28(m, 1H), 3,96-3,84(m, 2H), 3,63-3,43(m, 2H), 2,40(s, 3H), 2,10-2,04(m, 1H), 1,92-1,83(m, 2H), 1,65-1,63(m, 1H)

Ví dụ 118: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

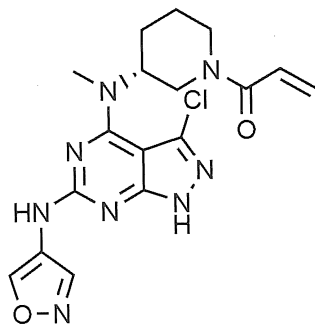


Hợp chất nêu ở đề mục này (9,5 mg, hiệu suất: 44,3%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc *tert*-butyl (R)-3-(metylamino)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,91(s, 1H), 7,57-7,55(m, 1H), 6,83-6,67(m, 1H), 6,24-

6,13(m, 1H), 5,77-5,64(m, 1H), 4,74-4,52(m, 2H), 4,11-4,09(m, 3H), 3,24(s, 3H), 3,10-2,62(m, 2H), 2,00-1,92(m, 3H), 1,63-1,62(m, 1H), 1,43(t, 3H)

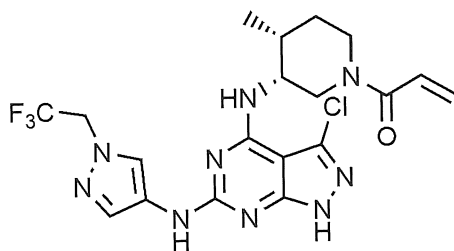
Ví dụ 119: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-(isoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (8,7 mg, hiệu suất: 43,3%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-(metylamino)piperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và isoxazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,03(s, 1H), 8,51(s, 1H), 6,84-6,72(m, 1H), 6,24-6,16(m, 1H), 5,78-5,67(m, 1H), 4,82-4,56(m, 2H), 4,21-4,13(m, 1H), 3,31(s, 3H), 3,11-2,99(m, 1H), 2,05-1,94(m, 3H), 1,61-1,60(m, 2H)

Ví dụ 120: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

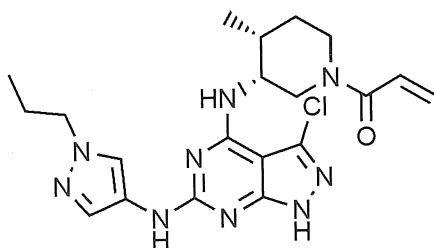


Hợp chất nêu ở đề mục này (8,1 mg, hiệu suất: 33,4%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng 1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin, và *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-metylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,11(s, 1H), 7,67(s, 1H), 6,86-6,42(m, 1H), 6,20-6,02(m,

1H), 5,77-5,42(m, 1H), 4,66-4,38(m, 2H), 4,21-4,11(m, 1H), 3,39-3,35(m, 1H), 3,12-2,85(m, 1H), 2,19-2,14(m, 2H), 2,08-2,00(m, 1H), 1,76-1,74(m, 1H), 1,61-1,56(m, 1H), 1,05-1,04(d, $J=5$ Hz, 3H)

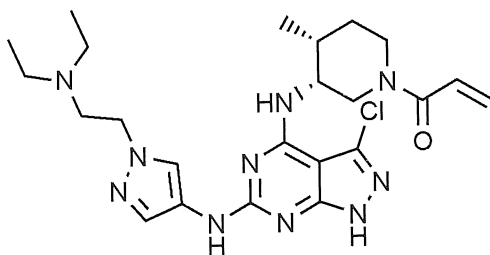
Ví dụ 121: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,1 mg, hiệu suất: 32,1%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng 1-propyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin, và *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-metylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,95(s, 1H), 7,57(s, 1H), 6,86-6,42(m, 1H), 6,19-6,01(m, 1H), 5,77-5,42(m, 1H), 4,68-4,12(m, 3H), 4,08-4,05(m, 2H), 3,40-3,36(m, 1H), 3,12-2,84(m, 1H), 2,20-2,17(m, 1H), 1,87-1,83(m, 2H), 1,76-1,74(m, 1H), 1,61-1,56(m, 1H), 1,05-1,04(d, $J=5$ Hz, 3H), 0,95-0,89(m, 3H)

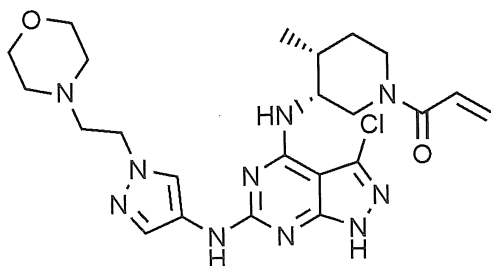
Ví dụ 122: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(2-(diethylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (6,4 mg, hiệu suất: 25,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng 1-(2-(diethylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin, và *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-metylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,02(s, 1H), 7,64(s, 1H), 6,87-6,43(m, 1H), 6,20-6,02(m, 1H), 5,77-5,42(m, 1H), 4,71-4,20(m, 5H), 3,39-3,35(m, 1H), 3,15-3,00(m, 3H), 2,90-2,85(m, 1H), 2,78-2,63(m, 4H), 2,20-2,17(m, 1H), 1,78-1,75(m, 1H), 1,61-1,58(m, 1H), 1,45-1,41(m, 1H), 1,13-1,10(m, 4H), 1,05-1,04(d, $J = 5$ Hz, 3H)

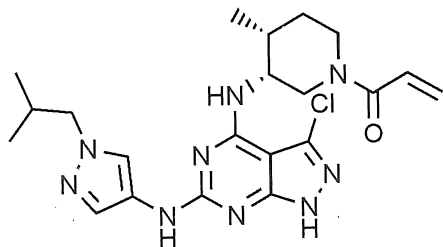
Ví dụ 123: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (12,4 mg, hiệu suất: 48,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng 1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin, và *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-metylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,00(s, 1H), 7,63(s, 1H), 6,87-6,44(m, 1H), 6,21-6,02(m, 1H), 5,76-5,42(m, 1H), 4,70-4,24(m, 5H), 3,69-3,63(m, 4H), 3,40-3,38(m, 1H), 3,12-2,85(m, 1H), 2,81-2,75(m, 2H), 2,50-2,45(m, 4H), 2,19-2,17(m, 1H), 2,03-2,02(m, 1H), 1,76-1,74(m, 1H), 1,44-1,40(m, 1H), 1,05-1,04(d, $J = 5$ Hz, 3H)

Ví dụ 124: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

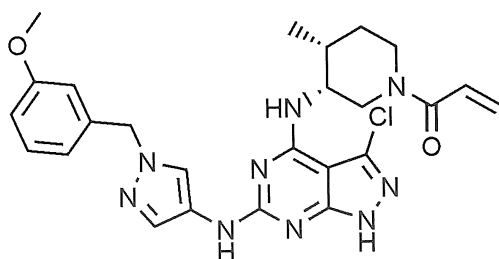


Hợp chất nêu ở đề mục này (8,3 mg, hiệu suất: 36,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng 1-isobutyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin, và *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-metylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-

3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,94(s, 1H), 7,60(s, 1H), 6,87-6,43(m, 1H), 6,20-6,02(m, 1H), 5,78-5,42(m, 1H), 4,69-4,11(m, 3H), 3,90-3,89(d, $J = 5$ Hz, 2H), 3,40-3,35(m, 1H), 3,14-2,83(m, 1H), 2,18-2,11(m, 2H), 1,75-1,73(m, 1H), 1,48-1,41(m, 1H), 1,05-1,04(d, $J = 5$ Hz, 3H), 0,94-0,93(d, $J = 5$ Hz, 6H)

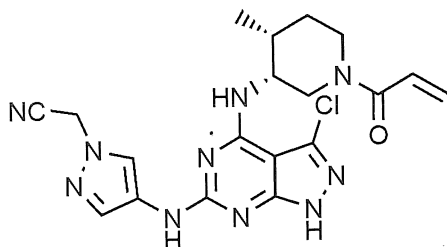
Ví dụ 125: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(3-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (9,8 mg, hiệu suất: 37,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng 1-(3-metoxymethyl)-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin, và *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-methylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,99(s, 1H), 7,60(s, 1H), 7,28-7,25(m, 1H), 6,88-6,80(m, 3H), 6,87-6,43(m, 1H), 6,19-6,00(m, 1H), 5,75-5,38(m, 1H), 5,27(s, 2H), 4,71-4,11(m, 3H), 3,76(s, 3H), 3,32-3,30(m, 1H), 3,14-2,83(m, 1H), 2,18-2,06(m, 1H), 1,75-1,72(m, 1H), 1,60-1,58(m, 1H), 1,02-1,01(d, $J = 5$ Hz, 3H)

Ví dụ 126: Điều chế 2-(4-(((4-(((3R,4R)-1-acryloyl-4-methylpiperidin-3-yl)amino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)axetonitril

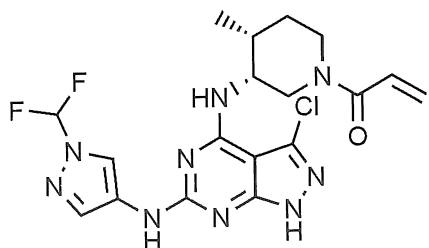


Hợp chất nêu ở đề mục này (4,1 mg, hiệu suất: 18,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng 2-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl) axetonitril thay vì 4-(4-

methylpiperazin-1-yl)anilin, và *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-methylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,12(s, 1H), 7,69(s, 1H), 6,87-6,42(m, 1H), 6,18-6,01(m, 1H), 5,77-5,41(m, 1H), 5,28(s, 2H), 4,76-4,10(m, 3H), 3,41-3,37(m, 1H), 3,15-2,84(m, 1H), 2,20-2,19(m, 1H), 1,76-1,74(m, 1H), 1,50-1,41(m, 1H), 1,05-1,04(d, $J = 5$ Hz, 3H)

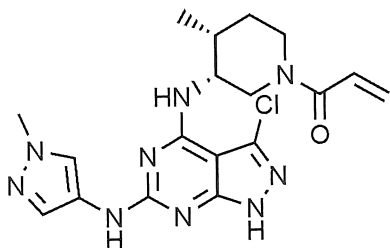
Ví dụ 127: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (10,2 mg, hiệu suất: 45,1%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng 1-diflometyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin, và *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-methylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,40(s, 1H), 7,79(s, 1H), 7,40(t, $J = 60$ Hz, 1H), 6,87-6,41(m, 1H), 6,19-6,00(m, 1H), 5,76-5,41(m, 1H), 4,75-4,11(m, 3H), 3,41-3,37(m, 1H), 3,13-2,82(m, 1H), 2,20-2,19(m, 1H), 1,76-1,74(m, 1H), 1,47-1,40(m, 1H), 1,05-1,04(d, $J = 5$ Hz, 3H)

Ví dụ 128: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

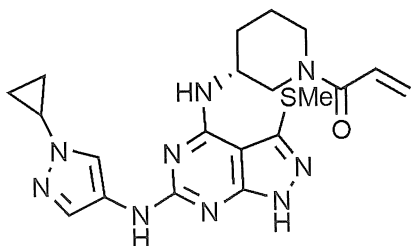


Hợp chất nêu ở đề mục này (8,0 mg, hiệu suất: 38,5%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 42, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-methylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 4-

(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 42.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,91(s, 1H), 7,58(s, 1H), 6,87-6,41(m, 1H), 6,19-6,00(m, 1H), 5,77-5,40(m, 1H), 4,69-4,38(m, 3H), 3,85(s, 3H), 3,40-3,37(m, 1H), 3,12-2,83(m, 1H), 2,20-2,17(m, 1H), 2,03-2,02(m, 1H), 1,75-1,73(m, 1H), 1,50-1,40(m, 1H), 1,05-1,04(d, $J = 5$ Hz, 3H)

Ví dụ 129: Điều chế (R)-1-(3-(((6-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-(((6-clo-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-carboxylat

Sau khi 4,6-diclo-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (300,0 mg, 1,3 mmol) được hòa tan trong ethanol (3 mL), N,N-diisopropyletylamin (333,4 μL , 1,9 mmol) và *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat (383,4 mg, 1,9 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (403,2 mg, hiệu suất: 79,4%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 4,77-4,59(m, 1H), 4,30-4,25(m, 1H), 3,86-3,65(m, 2H), 3,54-3,51(m, 1H), 2,59(s, 3H), 2,05-1,92(m, 2H), 1,75-1,66(m, 2H), 1,43-1,22(m, 9H)

Bước 2: Điều chế (R)-6-clo-3-(methylthio)-N-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua

Dung dịch axit clohydric 6N (2,0 mL, lượng dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào *tert*-butyl (R)-3-(((6-clo-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino) piperidin-1-carboxylat (403,2 mg, 1,0 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không phân tách.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 4,60-4,57(m, 1H), 3,64-3,61(m, 1H), 3,44-3,34(m, 1H),

3,16-2,97(m, 1H), 2,62(s, 3H), 2,20-2,07(m, 2H), 1,98-1,80(m, 2H)

Bước 3: Điều chế (R)-1-(3-((6-clo-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi (R)-6-clo-3-(methylthio)-N-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua (339,6 mg, 1,0 mmol) được hòa tan trong dung dịch của tetrahydrofuran : nước cất được trộn theo tỷ lệ 3:1 (4 ml), natri bicacbonat (255,3 mg, 1,1 mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ -20°C và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Acryloyl clorua (86,4 μ L, 1,1 mmol) được bổ sung từng giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng và sau đó được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (207,0 mg, hiệu suất 58,1%).

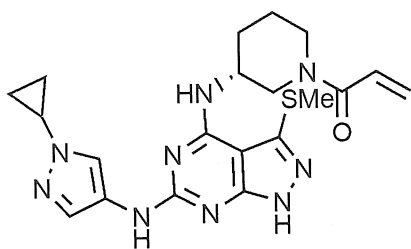
^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6,83-6,72(m, 1H), 6,22-6,12(m, 1H), 5,78-5,62(m, 1H), 4,79-4,26(m, 1H), 4,10-4,02(m, 1H), 3,80-3,60(m, 3H), 2,57(d, 3H), 2,11-1,93(m, 2H), 1,88-1,72(m, 2H)

Bước 4: Điều chế (R)-1-(3-(((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

(R)-1-(3-((6-clo-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (30,0 mg, 0,09 mmol) và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin (9,6 mg, 0,08 mmol) được hòa tan trong 2-butanol (2,0 mL). Axit trifloaxetic (5,2 μ L, 0,07 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ, và sau đó dung môi được cô. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N được hòa tan trong metanol. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,9 mg, hiệu suất: 58,9%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,00(s, 1H), 7,54(s, 1H), 6,86-6,52(m, 1H), 6,25-6,05(m, 1H), 5,78-5,50(m, 1H), 4,36-4,30(m, 1H), 4,20-4,11(m, 1H), 3,90-3,74(m, 2H), 3,65-3,58(m, 2H), 2,52(s, 3H), 2,08-2,05(m, 1H), 1,93-1,85(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H), 1,07-1,00(m, 4H)

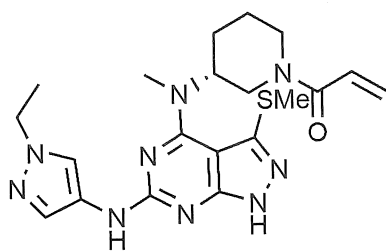
Ví dụ 130: Điều chế (R)-1-(3-(((6-(isoxazol-4-ylamino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (9,8 mg, hiệu suất: 48,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 129, ngoại trừ việc isoxazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 129.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,10-9,00(m, 1H), 8,52-8,45(m, 1H), 6,90-6,50(m, 1H), 6,30-6,02(m, 1H), 5,80-5,50(m, 1H), 4,40-4,25(m, 1H), 4,20-3,40(m, 4H), 2,51(s, 3H), 2,10-1,98(m, 1H), 1,97-1,60(m, 3H)

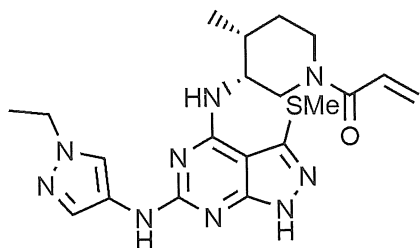
Ví dụ 131: Điều chế (R)-1-(3-(((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (6,4 mg, hiệu suất: 28,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 129, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-(metylamino)piperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 129.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,98-7,90(m, 1H), 7,60-7,50(m, 1H), 6,85-6,57(m, 1H), 6,22-6,05(m, 1H), 5,77-5,55(m, 1H), 4,70-4,40(m, 2H), 4,20-4,05(m, 3H), 3,40-2,60(m, 5H), 2,54(s, 3H), 2,10-1,85(m, 3H), 1,70-1,50(m, 1H), 1,45-1,35(m, 3H)

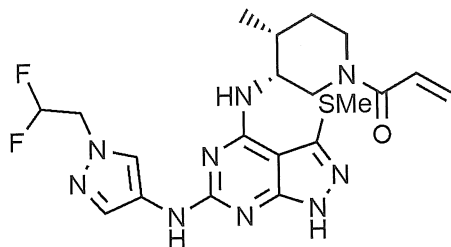
Ví dụ 132: Điều chế 1-(((3R,4R)-3-(((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (10,1 mg, hiệu suất: 45,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 129, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-methylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 129.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,15-7,90(m, 1H), 7,62-7,55(m, 1H), 6,90-6,38(m, 1H), 6,20-5,90(m, 1H), 5,80-5,30(m, 1H), 4,80-4,35(m, 3H), 4,20-4,07(m, 2H), 3,40-3,20(m, 1H), 3,10-2,70(m, 1H), 2,54-2,40(m, 3H), 2,20-2,10(m, 1H), 1,80-1,70(m, 1H), 1,50-1,38(m, 4H), 1,10-0,98(m, 3H)

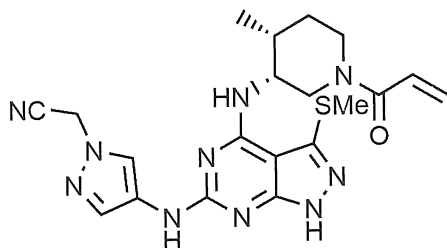
Ví dụ 133: Điều chế 1-((3R,4R)-3-(((6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (5,2 mg, hiệu suất: 21,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 129, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-methylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin thay vì 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 129.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,10-8,00(m, 1H), 7,70-7,62(m, 1H), 6,90-6,35(m, 1H), 6,30-5,90(m, 2H), 5,80-5,30(m, 1H), 4,75-4,35(m, 5H), 4,20-3,30(m, 1H), 3,10-2,80(m, 1H), 2,50-2,40(m, 3H), 2,20-2,10(m, 1H), 1,80-1,40(m, 2H), 1,10-1,00(m, 3H)

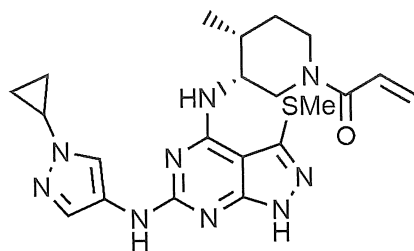
Ví dụ 134: Điều chế 2-(4-(((4-(((3R,4R)-1-acryloyl-4-methylpiperidin-3-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)axetonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (10,3 mg, hiệu suất: 45,5%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 129, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-methylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat, và 2-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)axetonitril thay vì 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 129.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,10(m, 1H), 7,72-7,62(m, 1H), 6,90-6,35(m, 1H), 6,20-5,90(m, 1H), 5,80-5,35(m, 1H), 5,28(s, 2H), 4,80-4,35(m, 3H), 4,20-3,30(m, 1H), 3,13-2,75(m, 1H), 2,50-2,40(m, 3H), 2,25-2,18(m, 1H), 1,80-1,40(m, 2H), 1,20-1,10(m, 3H)

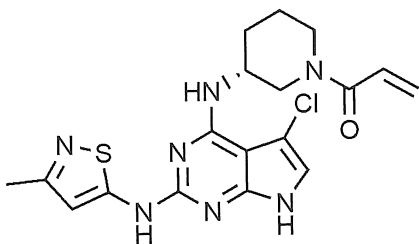
Ví dụ 135: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (5,2 mg, hiệu suất: 21,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 129, ngoại trừ việc *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-methylpiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 129.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,10-7,90(m, 1H), 7,60-7,50(m, 1H), 6,90-6,35(m, 1H), 6,20-5,95(m, 1H), 5,80-5,35(m, 1H), 4,80-4,10(m, 3H), 3,60-3,50(m, 1H), 3,40-2,75(m, 2H), 2,50-2,40(m, 3H), 2,25-2,18(m, 1H), 1,80-1,40(m, 2H), 1,10-1,00(m, 7H)

Ví dụ 136: Điều chế 3-((3S,4R)-3-((3-clo-6- (1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-4-flopiperidin-1-yl)-3-oxopropennitril



Bước 1: Điều chế 2,4,5-triclo-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin

2,4-diclo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (5,0 g, 26,6 mmol) và N-closuxinimit (5,3 g, 39,9 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50,0 mL) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,5 g, hiệu suất: 93,4%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,54(s, 1H)

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((2,5-diclo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-piperidin-1-carboxylat

Sau khi 2,4,5-triclo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (2,2 g, 9,9 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit, natri hydrua (262,0 mg, 10,9 mmol) được bổ sung từng giọt vào đó ở nhiệt độ 0°C . Sau khi khuấy trong 30 phút, (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan (1,7 mL, 9,89 mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và 30 phút. Sau đó, lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng natri sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,0 g, hiệu suất: 58,3%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,74(s, 1H), 5,60-5,59(m, 2H), 3,59-3,58(m, 2H), 0,91-0,89(m, 2H), 0,01(m, 9H)

Bước 3: Điều chế (R)-*tert*-butyl 3-((2,5-diclo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (R)-3-((2,5-diclo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-piperidin-1-carboxylat (2,0 g, 5,7 mmol), (R)-*tert*-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat (1,4 g, 3,97 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,5 mL, 5,96 mmol) được hòa tan trong etanol (30,0 mL), và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 105°C trong 7 giờ. Sau đó, cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu

được hợp chất nêu ở đề mục này (2,2 g, hiệu suất: 74,4%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,24(s, 1H), 5,48-5,43(m, 2H), 4,30-4,10(m, 1H), 3,80-3,50(m, 5H), 2,08-1,90(m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,69-1,60(m, 1H), 1,57-1,01(m, 10H), 0,90-0,81(m, 2H), 0,01(m, 9H)

Bước 4: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((5-clo-2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

(R)-*tert*-butyl 3-((2,5-diclo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (200,0 mg, 0,39 mmol), 3-metylisothiazol-5-amin (39,8 mg, 0,35 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (18,0 mg, 0,002 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (18,5 mg, 0,39 đương lượng), và kali cacbonat (118,0 mg, 0,86 đương lượng) được hòa tan trong *t*-butanol, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, sau đó khuấy ở nhiệt độ 105°C trong 24 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được lọc qua xelit trong khi hòa tan nó trong metanol và sau đó được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (120,0 mg, hiệu suất: 52,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,00(s, 1H), 6,56(s, 1H), 6,52-6,48(m, 2H), 4,55-4,20(m, 1H), 4,08-3,85(m, 1H), 3,70-3,50(m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,10-2,00(m, 2H), 1,98-1,55 (m, 3H), 1,50-1,10 (m, 9H), 0,91-0,83(m, 2H), 0,01(m, 9H)

Bước 5: Điều chế (R)-5-clo-N2-(3-metylisothiazol-5-yl)-N4-(piperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin

Sau khi *tert*-butyl (R)-3-((5-clo-2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (567,0 mg, 1,76 mmol) được hòa tan trong diclometan, axit trifloaxetic (1,5 mL) được bổ sung từng giọt vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 12 giờ. Sau khi sự biến mất của nguyên liệu ban đầu được xác định bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng natri bicacbonat và được chiết bằng etyl axetat và H_2O . Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (100,0 mg, hiệu suất : 29,0%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,05-6,92(m, 1H), 6,60-6,50(m, 1H), 4,40-4,20(m, 1H),

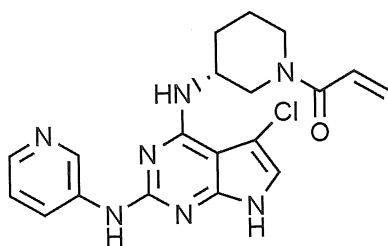
3,33-3,25(m, 1H), 2,98-2,90(m, 1H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 3H), 2,10-2,00(m, 1H), 1,90-1,72(m, 2H), 1,71-1,54(m, 2H)

Bước 6: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi (R)-5-clo-N2-(3-metylisothiazol-5-yl)-N4-(piperidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (40,0 mg, 0,11 mmol) được hòa tan trong dung dịch của tetrahydrofuran : H₂O được trộn với tỷ lệ 20:3, natri bicacbonat (27,7 mg, 0,33 đương lượng) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C và sau đó được khuấy trong 15 phút. Acryloyl clorua (8,9 μ L, 0,11 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,2 mg, hiệu suất 9,2%).

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 6,88-6,50(m, 3H), 6,35-6,02(m, 1H), 5,80-5,45(m, 1H), 4,60-4,50(m, 1H), 3,90-3,75(m, 2H), 3,65-3,50(m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,99-1,60(m, 4H)

Ví dụ 137: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-(pyridin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

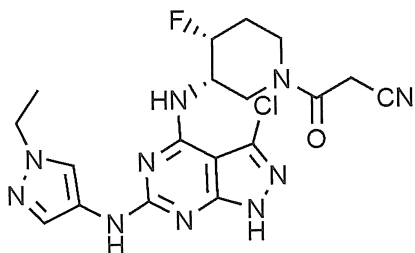


Hợp chất nêu ở đề mục này (33,1 mg, hiệu suất: 23,5%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 136, ngoại trừ việc pyridin-3-amin được sử dụng thay vì 3-metylisothiazol-5-amin trong ví dụ 136.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8,95-8,88(m, 1H), 8,35-8,23(m, 1H), 8,10-8,00(m, 1H), 7,38-7,27(m, 1H), 7,02-6,50(m, 2H), 6,30-6,00(m, 1H), 5,80-5,40(m, 1H), 4,70-4,55(m, 1H), 4,40-4,27(m, 1H), 3,90-3,40(m, 3H), 2,15-1,55(m, 4H)

Ví dụ 138: Điều chế 3-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-

d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)-3-oxopropannitril



Bước 1: Điều chế 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo [3,4-d]pyrimidin

4,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (5,0 g, 26,5 mmol) và N-closuxinimit (5,3 g, 39,7 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50,0 mL), và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,3 g, hiệu suất 56,0%).

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 13,07(s, 1H), 7,94(s, 1H)

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl (3S,4R)-3-((3,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-carboxylat

Sau khi 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (350,0 mg, 1,5 mmol) được hòa tan trong etanol (50 mL), N,N-diisopropyletylamin (391,8 μL , 2,3 mmol) và *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat (490,9 mg, 2,3 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (350,0 mg, hiệu suất: 57,7%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 5,10-5,00(m, 1H), 4,58-4,50(m, 1H), 3,85-3,80(m, 1H), 3,26-3,16(m, 3H), 2,10-1,89(m, 2H), 1,46(s, 9H)

Bước 3: Điều chế (3S,4R)-3-(3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (3S,4R)-3-((3,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-carboxylat (150,0 mg, 0,4 mmol) và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin (31,6 mg, 0,3 mmol) được hòa tan trong 2-butanol (3,0 mL). Axit trifloaxetic (26,2 μL , 0,3 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 5 giờ, và sau đó dung môi

được cô. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N được hòa tan trong metanol. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (49,8 mg, hiệu suất: 36,8%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H) 7,56(s, 1H), 5,10-5,00(m, 1H), 4,55-4,35(m, 1H), 4,16-4,09(m, 2H), 3,90-3,50(m, 2H), 3,16-2,95(m, 1H), 2,20-1,85(m, 3H), 1,46-1,22(m, 12H)

Bước 4: Điều chế 3-clo-N6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-N4-((3S,4R)-4-flopiperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin hydroclorua

Dung dịch axit clohydric 6N (2,0 mL, dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào (3S,4R)-3-(3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-carboxylat (45,0 mg, 0,09 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không phân tách.

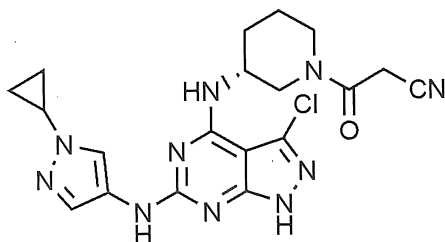
^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H) 7,56(s, 1H), 5,10-5,00(m, 1H), 4,55-4,35(m, 1H), 4,16-4,09(m, 2H), 3,90-3,50(m, 2H), 3,16-2,95(m, 1H), 2,20-1,85(m, 3H), 1,46-1,39(m, 3H)

Bước 5: Điều chế 3-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)-3-oxopropennitril

Sau khi axit 2-xyanoxetic (20,9 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,0 mL), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat (93,5 mg, 0,3 mmol), N,N-diisopropyletylamin (51,6 μL , 0,6 mmol) và 3-clo-N6-(1-etyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin hydroclorua (85,3 mg, 0,2 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô trong áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (60,0 mg, hiệu suất: 65,5%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,95(s, 1H), 7,61(s, 1H), 5,07-5,05(m, 1H), 4,49-4,37(m, 1H), 4,17-4,13(m, 2H), 3,59-3,40(m, 2H), 3,16-2,94(m, 1H), 2,80(s, 2H), 2,25-2,15(m, 1H), 2,10-1,90(m, 2H), 1,46-1,43(m, 3H)

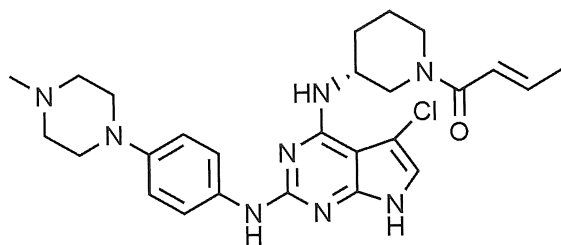
Ví dụ 139: Điều chế (R)-3-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,9 mg, hiệu suất: 35,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 138, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 138.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,50-4,00 (m, 3H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,20-2,01 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 3H), 1,72-7,60 (m, 3H)

Ví dụ 140: Điều chế (R,E)-1-(3-((5-clo-2-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)but-2-en-1-on

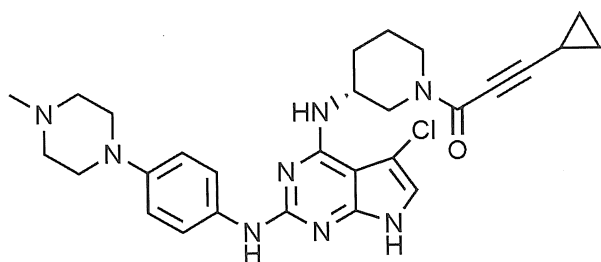


Hợp chất nêu ở đề mục này (11,6 mg, hiệu suất: 45,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 138, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin thay vì 4,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin, và axit (E)-but-2-enoic thay vì axit 2-xyanoaxetic trong ví dụ 138.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,65-7,50(m, 2H), 6,90-6,80(m, 2H), 6,78-6,70(m, 1H), 6,65-6,45(m, 1H), 6,20-6,10(m, 1H), 4,40-4,20(m, 1H), 3,85-3,40(m, 3H), 3,20-3,05(m, 4H), 2,70-2,55(m, 4H), 2,35(s, 3H), 2,10-1,50(m, 8H)

Ví dụ 141: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-

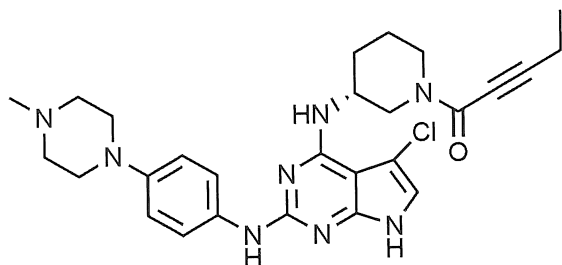
pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-xylopropylprop-2-yn-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,8 mg, hiệu suất: 29,3%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 138, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin thay vì 4,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopipepidin-1-carboxylat, 4-(4-metylpipepazin-1-yl)anilin thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin, và axit 3-xylopropylpropionic thay vì axit 2-xyanoaxetic trong ví dụ 138.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,60-7,50(m, 2H), 7,00-6,90(m, 2H), 6,80-6,70(m, 1H), 4,40-4,20(m, 2H), 4,10-3,80(m, 2H), 3,60-3,35(m, 1H), 3,20-3,10(m, 4H), 2,70-2,60(m, 4H), 2,36(s, 3H), 2,10-1,50(m, 4H), 1,15-0,40(m, 5H)

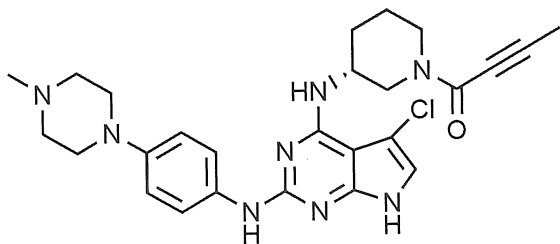
Ví dụ 142: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-((4-(4-metylpipepazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)pent-2-yn-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,5 mg, hiệu suất: 28,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 138, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin thay vì 4,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopipepidin-1-carboxylat, 4-(4-metylpipepazin-1-yl)anilin thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin, và axit pent-2-ynoic thay vì axit 2-xyanoaxetic trong ví dụ 138.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,60-7,50(m, 2H), 6,97-6,90(m, 2H), 6,80-6,70(m, 1H), 4,40-3,80(m, 4H), 3,60-3,40(m, 1H), 3,20-3,10(m, 4H), 2,70-2,60(m, 4H), 2,30(s, 3H), 2,12-1,45(m, 6H), 1,25-0,80(m, 3H)

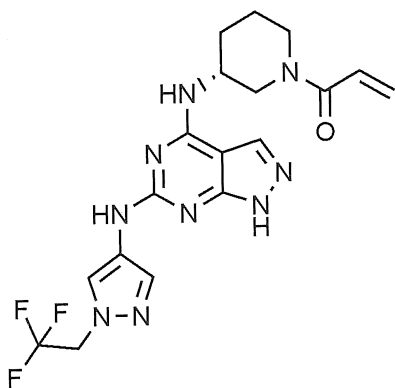
Ví dụ 143: Điều chế (R)-1-(3-((5-clo-2-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)but-2-yn-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (6,2 mg, hiệu suất: 24,3%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 138, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin thay vì 4,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin, và axit but-2-ynoic thay vì axit 2-xyanoaxetic trong ví dụ 138.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,60-7,50(m, 2H), 7,00-6,90(m, 2H), 6,78-6,70(m, 1H), 4,40-3,70(m, 4H), 3,60-3,40(m, 1H), 3,20-3,10(m, 4H), 2,70-2,60(m, 4H), 2,37(s, 3H), 2,15-1,55(m, 7H)

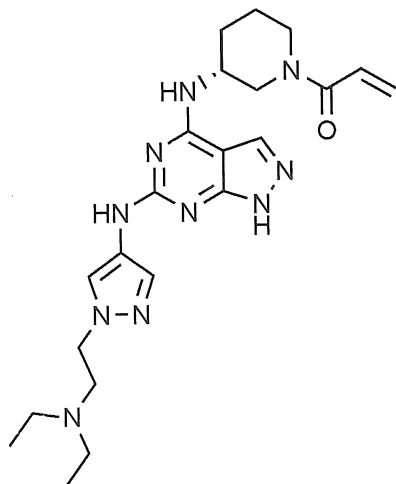
Ví dụ 144: Điều chế (R)-1-(3-(((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (5,3 mg, hiệu suất: 24,5%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc 1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 30.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,01 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,28-6,07 (m, 1H), 5,80-5,51 (m, 1H), 4,27-4,02 (m, 4H), 3,50-3,16 (m, 1H), 2,67-2,15 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,61-1,60 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 1H)

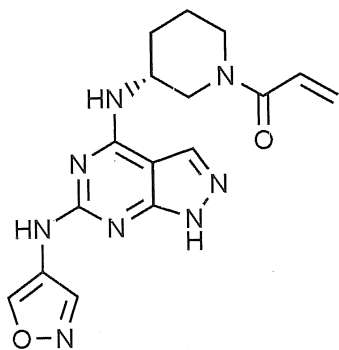
Ví dụ 145: Điều chế (R)-1-(3-(((6-((1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (4,9 mg, hiệu suất: 21,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc 1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin trong ví dụ 30.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8,03-7,99(m, 2H), 7,61-7,60(m, 1H), 6,85-6,58(m, 1H), 6,26-6,07(m, 1H), 5,79-5,54(m, 1H), 4,25-4,20(m, 3H), 4,08-4,05(m, 2H), 3,27-3,17(m, 1H), 3,06-2,99(m, 2H), 2,72-2,66(m, 4H), 2,20-2,15(m, 2H), 2,03-1,95(m, 1H), 1,80-1,66(m, 2H), 1,10(t, 6H)

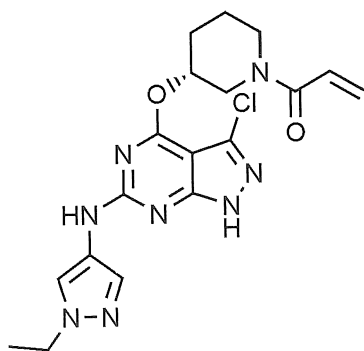
Ví dụ 146: Điều chế (R)-1-(3-(((6-(isoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,1 mg, hiệu suất: 39,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 30, ngoại trừ việc isoxazol-4-amin được sử dụng thay vì 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilin.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 9,07(s, 1H), 8,51-8,50(m, 1H), 7,94-7,92(m, 1H), 6,85-6,55(m, 1H), 6,27-6,09(m, 1H), 5,79-5,56(m, 1H), 4,27-4,04(m, 3H), 3,48-3,20(m, 2H), 2,20-2,16(m, 2H), 1,80-1,61(m, 2H)

Ví dụ 147: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: Điều chế 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo [3,4-d]pyrimidin

4,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (2,5 g, 13,3 mmol) và N-closuxinimit (2,7 g, 19,9 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (30,0 mL), và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,6 g, hiệu suất: 56,0%).

Bước 2: Điều chế 3,4,6-triclo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (1,3 g, 5,8 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10,0 mL), natri hydrua (207,1 mg, 8,6 đương lượng) được bổ sung và sau đó được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan (840,0 μL , 5,8 mmol), sau đó phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, nước được bổ sung vào và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô trên magie sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,6 g, hiệu suất: 81,0%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 5,69(s, 2H), 3,66(t, 2H), 0,92(t, 2H), -0,05(s, 9H)

Bước 3: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((3,6-diclo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl (R)-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (800,0 mg, 2,26 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10,0 mL) và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trong bể đá. Natri hydrua (303,2 mg, 4,52 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sau đó được khuấy trong 30 phút. Sau đó, 3,4,6-triclo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (1,3 g, 2,0 đương lượng) được bổ sung và sau đó được khuấy trong 2 giờ, nước được bổ sung vào và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô trên magie sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,3 g, hiệu suất: 67,7%).

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 5,64(s, 2H), 5,47-5,35(m, 1H), 4,02-4,00(m, 1H), 3,77-3,74(m, 2H), 3,64(t, 2H), 3,51-3,40(m, 1H), 3,21(s, 1H), 2,02-1,98(m, 2H), 1,61(s, 1H), 1,44-1,21(m, 10H), 0,92(t, 2H), -0,05(s, 9H)

Bước 4: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Sau khi *tert*-butyl (R)-3-((3,6-diclo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (250,0 mg, 0,48 mmol) được hòa tan trong *tert*-butanol (3,0 mL), 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin (64 mg, 0,53 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (44,9 mg, 0,024 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (23,8 mg, 0,048 mmol), và kali cacbonat (135,4 mg, 0,96 mmol) được bổ sung vào đó và sau đó được phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, nước được bổ sung vào và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô trên magie sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (182,0 mg, hiệu suất: 62,5%).

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,54(s, 1H), 7,30-7,06(m, 1H), 5,54(s, 1H), 5,21(s, 1H), 4,17-4,12(m, 2H), 3,98-3,68(m, 2H), 3,64(t, 2H), 3,46-3,45(m, 1H), 3,21-3,20(m, 1H), 2,12-1,96(m, 3H), 1,60-1,22(m, 13H), 0,92(t, 2H), -0,05(s, 9H)

Bước 5: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Sau khi *tert*-butyl (R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1-((2-

(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (182,0 mg, 0,30 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (2,0 mL), tetrabutylamoni florua (2,0 mL, lượng dư) được bổ sung vào đó và sau đó được khuấy trong 20 giờ. Sau đó nước được bổ sung và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô trên magie sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (126,0 mg, hiệu suất: 87,5%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,56 (s, 1H), 7,29-7,05(m, 1H), 5,19(s, 1H), 3,95-3,65(m, 2H), 3,64(t, 2H), 3,46-3,45(m, 1H), 3,23-3,20(m, 1H), 2,10-1,94(m, 3H), 1,59-1,20(m, 13H)

Bước 6: Điều chế (R)-3-clo-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin hydroclorua

Tert-butyl (R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (126,0 mg, 0,27 mmol) được hòa tan trong 1,4 dioxan (0,5 mL), sau đó bổ sung HCl 4N trong dioxan (3,0 mL, lượng dư). Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sản phẩm phản ứng được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (98,1 mg, hiệu suất: 100%).

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,58 (s, 1H), 7,25-7,06(m, 1H), 5,24(s, 1H), 3,94-3,64(m, 5H), 3,50-3,45(m, 1H), 3,25-3,20(m, 1H), 2,12-1,96(m, 3H), 1,60-1,22(m, 4H)

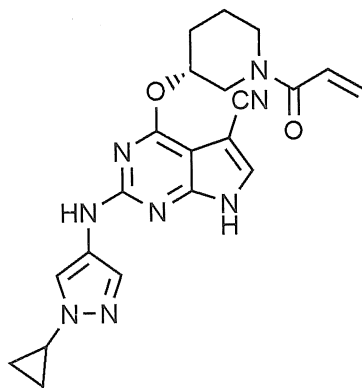
Bước 7: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi (R)-3-clo-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin hydroclorua (30,0 mg, 0,07 mmol) được hòa tan trong THF: H_2O = 3:1 (1,0/0,3 mL), natri bicacbonat (20,7 mg, 0,22 mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ -20°C và sau đó được khuấy trong 30 phút. Acryloyl clorua (8,0 μL , 0,8 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 1 giờ, nước được bổ sung vào và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô trên magie sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,9 mg, hiệu suất: 15,3%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,05(s, 1H), 7,62(s, 1H), 6,85-6,55(m, 1H), 6,17-6,04(m, 1H), 6,01-5,72(m, 1H), 5,61-5,44(m, 2H), 4,30-4,28(m, 1H), 4,17-4,13(m, 2H), 3,75-3,68(m,

2H), 2,09-2,01(m, 3H), 1,67-1,65(m, 1H), 1,47-1,44(m, 3H)

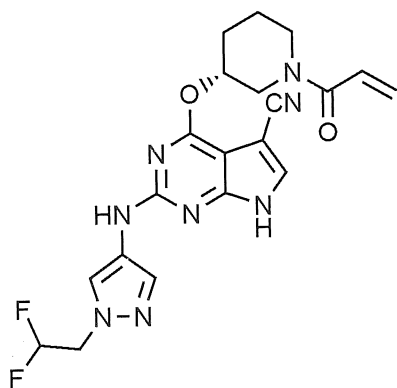
Ví dụ 148: Điều chế (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,8 mg, hiệu suất: 37,5%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 147, ngoại trừ việc sử dụng 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin, và 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril thay vì 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin trong ví dụ 147.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8,02-8,01(m, 1H), 7,58-7,55(m, 1H), 6,80-6,40(m, 1H), 6,13-5,92(m, 1H), 5,72-5,36(m, 2H), 4,70-4,10(m, 2H), 3,73-3,57(m, 3H), 2,13-2,07(m, 3H), 1,66-1,65(m, 1H), 1,09-1,01(m, 4H)

Ví dụ 149: Điều chế (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril

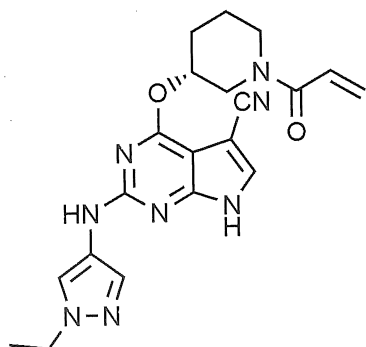


Hợp chất nêu ở đề mục này (9,0 mg, hiệu suất: 40,5%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 147, ngoại trừ việc sử dụng 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 147, và 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril thay vì

3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin trong bước 2.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,06(s, 1H), 7,67-7,58(m, 2H), 6,80-6,39(m, 1H), 6,14-6,11(m, 1H), 5,94-5,40(m, 1H), 5,37-5,35(m, 1H), 4,53-4,47(m, 2H), 4,23-4,17(m, 1H), 3,78-3,55(m, 2H), 3,30-3,23(m, 2H), 2,11-2,00(m, 3H), 1,65-1,64(m, 1H)

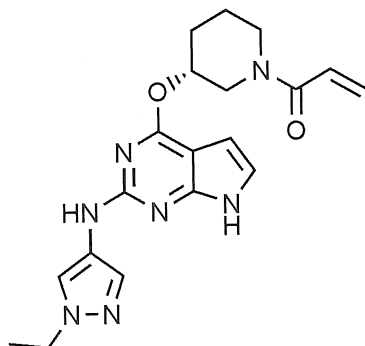
Ví dụ 150: Điều chế (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (4,3 mg, hiệu suất: 21,1%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 147, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-diclo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril thay vì 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin trong ví dụ 147.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,98(s, 1H), 7,60-7,57(m, 2H), 6,81-6,41(m, 1H), 6,13-5,92(m, 1H), 5,72-5,39(m, 2H), 4,25-4,09(m, 4H), 3,85-3,55(m, 3H), 2,20-2,00(m, 3H), 1,66-1,65(m, 1H), 1,46-1,44(m, 3H)

Ví dụ 151: Điều chế (R)-1-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

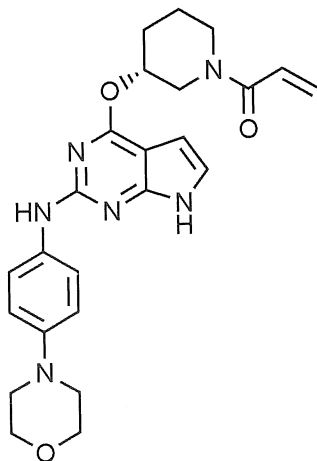


Hợp chất nêu ở đề mục này (5,9 mg, hiệu suất: 30,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 147, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-diclo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin thay vì 3,4,6-triclo-

1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin trong ví dụ 147.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,98-7,96(m, 1H), 7,57-7,55(m, 1H), 6,84-6,50(m, 2H), 6,25-6,05(m, 2H), 5,70-5,47(m, 2H), 4,16-4,12(m, 4H), 3,77-3,59(m, 2H), 2,03-1,92(m, 3H), 1,66-1,64(m, 1H), 1,47-1,44(m, 3H)

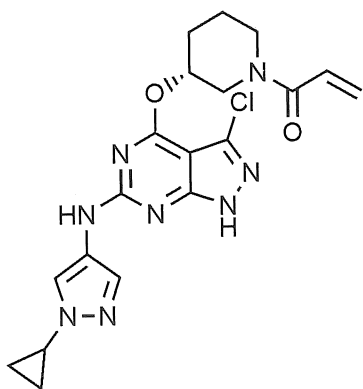
Ví dụ 152: Điều chế (R)-1-(3-((2-((4-morpholinophenyl)amino)-7H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,2 mg, hiệu suất: 32,3%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 147, ngoại trừ việc sử dụng 4-morpholinoanilin thay vì 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin, và 2,4-diclo-7H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin thay vì 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin trong ví dụ 147.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,57-7,55(m, 2H), 6,93-6,91(m, 2H), 6,84-6,83(m, 1H), 6,26-6,03(m, 2H), 6,00-5,75(m, 1H), 5,61-5,44(m, 1H), 5,35-5,34(m, 1H), 4,08-4,05(m, 2H), 3,83-3,81(m, 4H), 3,75-3,72(m, 2H), 3,05-3,04(m, 4H), 2,07-1,94(m, 3H), 1,70-1,60(m, 1H)

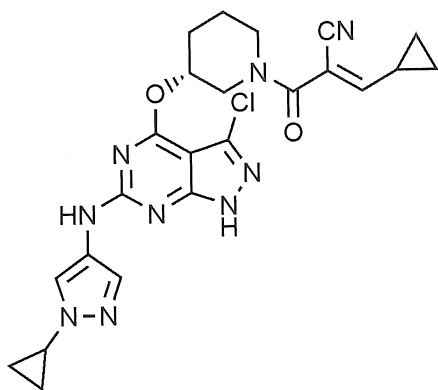
Ví dụ 153: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,5 mg, hiệu suất: 35,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 147, ngoại trừ việc 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 147.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,01(s, 1H), 7,58-7,57(m, 1H), 7,80-7,50(m, 1H), 6,17-6,01(m, 2H), 5,74-5,58(m, 1H), 4,32-4,29(m, 2H), 3,69-3,58(m, 3H), 2,07-1,99(m, 3H), 1,66-1,64(m, 1H), 1,09-1,00(m, 4H)

Ví dụ 154: Điều chế (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril



Bước 1: Điều chế (R)-3-clo-N-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này (102,5 mg, hiệu suất: 45,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 147, ngoại trừ việc 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 147.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,25(s, 1H), 7,88(s, 1H), 5,61(s, 1H), 3,73-3,71(m, 2H), 3,68-3,58(m, 1H), 3,52-3,49(m, 2H), 3,24-3,18(m, 1H), 2,26-2,19(m, 1H), 1,96-1,93(m, 1H),

1,19-1,13(m, 4H)

Bước 2: Điều chế (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi (R)-3-clo-N-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin hydroclorua (85,3 mg, 0,24 mmol), và axit 2-xyanoxetic (20,0 mg, 0,24 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (2,0 mL), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat (112,2 mg, 0,36 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (72,0 mg, hiệu suất 65,5%).

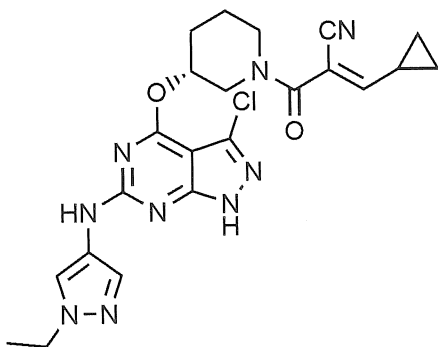
¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8,21(s, 1H), 7,84(s, 1H), 5,60(s, 1H), 3,73-3,71(m, 2H), 3,68-3,58(m, 1H), 3,51-3,48(m, 2H), 3,31(s, 2H), 3,23-3,15(m, 1H), 2,24-2,18(m, 1H), 1,94-1,90(m, 1H), 1,15-1,10(m 4H)

Bước 3: Điều chế (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril

Sau khi (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (50,0 mg, 0,12 mmol) được hòa tan trong metanol, piperidin (23,0 μL, 0,23 mmol) và xyclopropancarbaldehyt (13,2 μL, 0,18 mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,6 mg, hiệu suất 33,2%).

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8,07(s, 1H), 7,60(s, 1H), 6,27-6,24(m, 1H), 5,48(s, 1H), 4,57(s, 2H), 3,61-3,51(m, 2H), 2,12-2,01(m, 3H), 1,76-1,70(m, 3H), 1,13-1,03(m, 6H), 0,99-0,89(m, 3H)

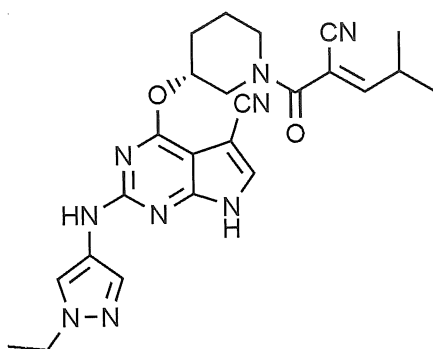
Ví dụ 155: Điều chế (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (11,2 mg, hiệu suất: 46,3%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 154, ngoại trừ việc 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 154.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,03(s, 1H), 7,62(s, 1H), 6,27-6,25(m, 1H), 5,49(s, 1H), 4,63-4,41(m, 2H), 3,65-3,45(m, 2H), 2,13-2,03(m, 4H), 1,69-1,59 (m, 3H), 1,32(s, 3H), 1,13-0,89(m, 4H)

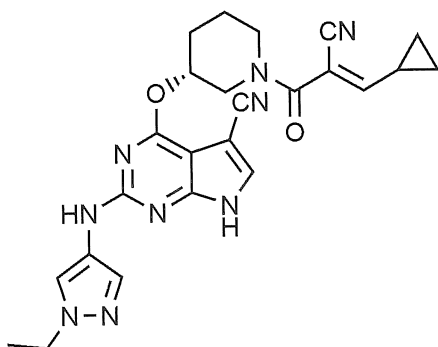
Ví dụ 156: Điều chế (R,E)-4-((1-(2-xyano-4-metylpen-2-enoyl)piperidin-3-yl)oxy)-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (4,5 mg, hiệu suất: 15,3%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 154, ngoại trừ việc sử dụng (R)-4-((1-(2-xyanoaxetyl)piperidin-3-yl)oxy)-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril thay vì (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril, và isobutyraldehyt thay vì xyclopropancarbaldehyt trong ví dụ 154.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,62-7,61(m, 2H), 6,92-6,52(m, 1H), 5,51(s, 1H), 4,50-3,90(m, 4H), 3,63-3,54(m, 1H), 3,02-2,81(m, 1H), 2,55-2,03(m, 4H), 1,72-1,71(m, 1H), 1,45(t, 3H), 1,16-1,15(m, 3H), 0,89-0,88(m, 3H)

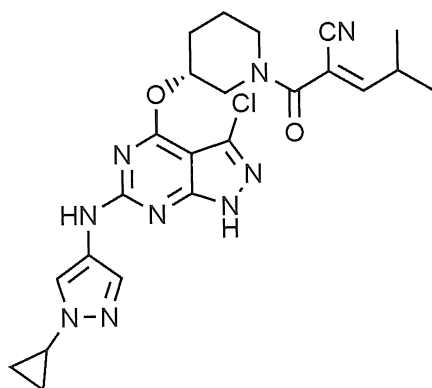
Ví dụ 157: Điều chế (R,E)-4-((1-(2-xyano-3-xyclopropylacryloyl)piperidin-3-yl)oxy)-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (5,3 mg, hiệu suất: 16,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 154, ngoại trừ việc (R)-4-((1-(2-xyanoaxetyl)piperidin-3-yl)oxy)-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril được sử dụng thay vì ((R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril trong ví dụ 154.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,98(s, 1H), 7,60-7,59(m, 2H), 6,69-6,22(m, 1H), 5,49-5,45(m, 1H), 4,56-4,44(m, 1H), 4,37-4,00(m, 3H), 3,51-3,00(m, 2H), 2,15-2,13(m, 3H), 1,33-1,32(m, 1H), 1,50-1,54(m, 3H), 1,01-0,89(m, 5H)

Ví dụ 158: Điều chế (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpen-2-enitril

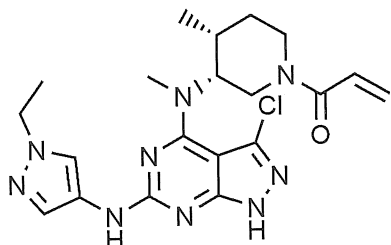


Hợp chất nêu ở đề mục này (11,8 mg, hiệu suất: 47,4%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 154, ngoại trừ việc isobutyraldehyt được sử dụng thay vì xyclopropanacetaldehyt trong ví dụ 154.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,07(s, 1H), 7,58-7,57(m, 1H), 6,80-6,60(m, 1H), 5,54(s,

1H), 4,38-3,90(m, 2H), 3,61-3,45(m, 3H), 3,02-2,60(m, 1H), 2,13-2,03(m, 3H), 1,73-1,72(m, 1H), 1,15-1,13(m, 4H), 1,07-1,04(m, 6H)

Ví dụ 159: Điều chế (1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: Điều chế 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

4,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (1,0 g, 5,3 mmol), và N-closuxinimit (1,0 g, 7,9 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (15,0 mL), và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Nước tinh khiết được bổ sung cho đến khi tinh thể được tạo ra và sau đó được khuấy trong 10 phút. Sau đó, nước tinh khiết được bổ sung cho đến khi thể hiện lượng lớn tinh thể, sau đó lọc trong khi rửa bằng nước tinh khiết. Chất rắn đã lọc được hòa tan trong lượng dư etyl axetat và diclometan, được xử lý bằng natri sulfat, được rửa bằng etyl axetat và được lọc. Lốp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,1 g, hiệu suất: 93,4%).

Bước 2: Điều chế N-((3R,4R)-1-benzyl-4-metylpiperidin-3-yl)-3,6-diclo-N-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Sau khi (3R,4R)-1-benzyl-N,4-dimetylpiperidin-3-amin dihydroclorua (195,5 mg, 0,6 mmol) được hòa tan trong etanol (5,0 ml), N,N-diisopropylethylamin (350,8 μ L, 2,0 mmol) được bổ sung từng giọt vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (50,0 mg, 0,4 mmol) được bổ sung, nhiệt độ được tăng lên đến 100°C và khuấy được thực hiện tiếp trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch được lọc dưới áp suất giảm, và cặn thu được được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (45,1 mg, hiệu suất: 24,9%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,32-7,21(m, 5H), 5,11-5,07(m, 1H), 3,69(s, 3H), 3,52-3,48(m, 2H), 2,98-2,70(m, 2H), 2,62-2,59(m, 1H), 2,25-2,14(m, 2H), 1,73-1,72(m, 2H), 0,95-

0,94(d, $J = 5$ Hz, 3H)

Bước 3: Điều chế N4-((3R,4R)-1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl)-3-clo-N6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-N4-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin

N-((3R,4R)-1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl)-3,6-diclo-N-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (54,5 mg, 0,1 mmol) và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin (11,5 mg, 0,1 mmol) được hòa tan trong 2-butanol (2,0 mL). Axit trifloaxetic (9,5 μ L, 0,1 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó phản ứng ở nhiệt độ 190°C trong 15 giờ, và sau đó chất phản ứng được cô. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N được hòa tan trong metanol, và cần được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,4 mg, hiệu suất: 16,1%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,91(s, 1H), 7,57(s, 1H), 7,35-7,21(m, 5H), 5,04-5,01(m, 1H), 4,16-4,11(m, 2H), 3,63(s, 3H), 3,54-3,50(m, 2H), 3,01-2,77(m, 2H), 2,68-2,59(m, 1H), 2,28-2,12(m, 2H), 1,76-1,74(m, 2H), 1,47-1,42(m, 3H), 0,95-0,94(d, $J = 5$ Hz, 3H)

Bước 4: Điều chế 3-clo-N6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-N4-metyl-N4-((3R,4R)-4-methylpiperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin

N4-((3R,4R)-1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl)-3-clo-N6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-N4-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin (10,4 mg, 0,02 mmol) được hòa tan trong metanol (1,0 mL), Pd/C (3,0 mg) được bổ sung vào và khí H_2 được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được lọc qua xelít. Dịch lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,0 mg, hiệu suất 100%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,91(s, 1H), 7,57(s, 1H), 5,04-5,01(m, 1H), 4,49-4,41(m, 2H), 3,54(s, 3H), 3,12-2,72(m, 2H), 2,68-2,59(m, 1H), 2,20-2,01(m, 2H), 1,60-1,58(m, 2H), 1,48-1,43(m, 3H), 0,90-0,89 (d, $J = 5$ Hz, 3H)

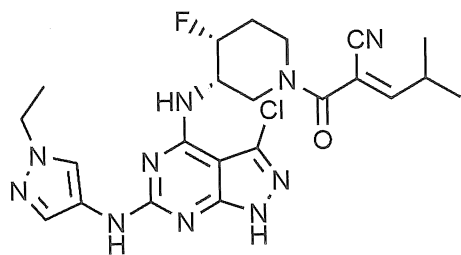
Bước 5: Điều chế 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

3-clo-N6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-N4-metyl-N4-((3R,4R)-4-methylpiperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin (9,0 mg, 0,02 mmol) được hòa tan trong dung dịch của tetrahydrofuran: H_2O được trộn với tỷ lệ 3:1 (1,0 mL), natri bicacbonat (5,8 mg, 0,07 mmol)

được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C và sau đó được khuấy trong 10 phút. Acryloyl clorua (1,9 μ L, 0,02 mmol) được bổ sung từng giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,7 mg, hiệu suất: 45,9%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,91(s, 1H), 7,57(s, 1H), 6,88-6,78(m, 1H), 6,24-6,20(m, 1H), 5,78-5,71(m, 1H), 4,99-4,92(m, 1H), 4,24-4,21(m, 1H), 4,16-4,11(m, 2H), 3,92-3,87(m, 1H), 3,60-3,56(m, 1H), 3,37(s, 3H), 2,44-2,42(m, 1H), 2,20-2,19(m, 1H), 1,81-1,78(m, 2H), 1,46-1,44(m, 3H), 1,07-1,06(d, $J = 5$ Hz, 3H)

Ví dụ 160: Điều chế (E)-2-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-cacbonyl)-4-metypent-2-ennitril



Bước 1: Điều chế 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

4,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (10,0 g, 53,0 mmol) và N-closuxinimit (10,6 g, 79,4 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (100,0 mL) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,6 g, hiệu suất: 56,0%).

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,07(s, 1H), 7,94(s, 1H)

Bước 2: Điều chế *tert*-butyl (3S,4R)-3-((3,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-carboxylat

Sau khi 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (700,0 mg, 3,0 mmol) được hòa tan trong etanol (100 mL), N,N-diisopropyletylamin (783,6 μ L, 4,6 mmol) và *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat (981,8 mg, 4,6 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử

lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (700,0 mg, hiệu suất: 57,7%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 5,10-5,00(m, 1H), 4,58-4,50(m, 1H), 3,85-3,80(m, 1H), 3,26-3,16(m, 3H), 2,10-1,89(m, 2H), 1,46(s, 9H)

Bước 3: Điều chế (3S,4R)-3-(3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-carboxylat

(3S,4R)-3-((3,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-carboxylat (300,0 mg, 0,8 mmol) và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin (63,2 mg, 0,6 mmol) được hòa tan trong 2-butanol (6,0 mL). Axit trifloaxetic (52,4 μL , 0,6 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 5 giờ, và sau đó dung môi được cô. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N được hòa tan trong metanol, và cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (99,6 mg, hiệu suất: 36,8%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H) 7,56(s, 1H), 5,10-5,00(m, 1H), 4,55-4,35(m, 1H), 4,16-4,09(m, 2H), 3,90-3,50(m, 2H), 3,16-2,95(m, 1H), 2,20-1,85(m, 3H), 1,46-1,22(m, 12H)

Bước 4: Điều chế 3-clo-N6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-N4-((3S,4R)-4-flopiperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin hydroclorua

Dung dịch axit clohydric 6N (4,0 mL, lượng dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào (3S,4R)-3-(3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-carboxylat (90,0 mg, 0,18 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không phân tách.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H) 7,56(s, 1H), 5,10-5,00(m, 1H), 4,55-4,35(m, 1H), 4,16-4,09(m, 2H), 3,90-3,50(m, 2H), 3,16-2,95(m, 1H), 2,20-1,85(m, 3H), 1,46-1,39(m, 3H)

Bước 5: Điều chế 3-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)-3-oxopropennitril

Sau khi axit 2-xyanoaxetic (41,8 mg, 0,4 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4,0 mL), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin 3-oxit hexaflophosphat (187,0 mg, 0,6 mmol), N,N-diisopropyletylamin (103,2 μ L, 1,2 mmol) và 3-clo-N6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-N4-((3S,4R)-4-flopiperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diamin hydroclorua (170,6 mg, 0,4 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (120,0 mg, hiệu suất: 65,5%).

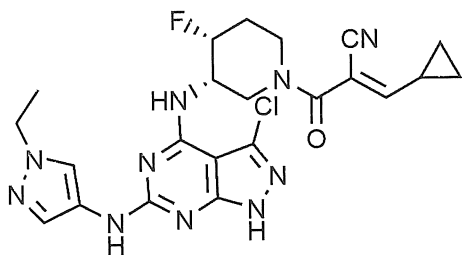
^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,95(s, 1H), 7,61(s, 1H), 5,07-5,05(m, 1H), 4,49-4,37(m, 1H), 4,17-4,13(m, 2H), 3,59-3,40(m, 2H), 3,16-2,94(m, 1H), 2,80(s, 2H), 2,25-2,15(m, 1H), 2,10-1,90(m, 2H), 1,46-1,43(m, 3H)

Bước 6: Điều chế (E)-2-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-enitril

Sau khi 3-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)-3-oxopropennitril (25,0 mg, 0,06 mmol) được hòa tan trong metanol, piperidin (11,1 μ L, 0,08 mmol) và isobutylaldehyt (67,7 mg, 0,08 mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,8 mg, hiệu suất: 17,1%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,98(s, 1H), 7,56(s, 1H), 6,71(d, 1H), 5,18-5,09(m, 1H), 4,82-4,60(m, 1H), 4,35-4,25(m, 1H) 4,16-4,12(m, 2H), 4,08-3,80(m, 1H), 3,70-3,50(m, 1H), 3,22-3,20(m, 1H), 2,85-2,65(m, 1H), 2,30-2,00(m, 1H), 1,89-1,74(m, 1H), 1,58-1,54(m, 3H), 1,19-1,13(m, 6H).

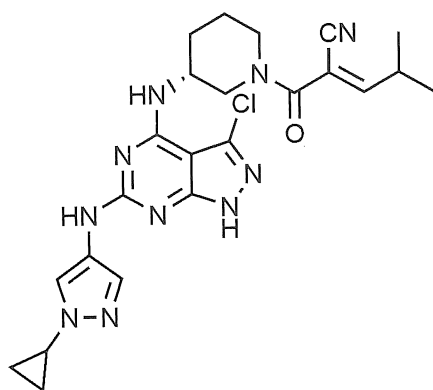
Ví dụ 161: Điều chế (E)-2-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (3,6 mg, hiệu suất: 12,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc xyclopropancarbaldéhyt được sử dụng thay vì isobutylaldehyt trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,01(s, 1H), 7,60(s, 1H), 6,70-6,55(m, 1H), 4,65-4,58(m, 1H), 4,16-4,11(m, 2H), 3,94-3,90(m, 1H), 3,51-3,44(m, 1H), 2,22-2,00(m, 2H), 1,89-1,58(m, 2H), 1,46-1,43(m, 3H), 1,28-1,18(m, 1H), 0,98-0,90(m, 4H)

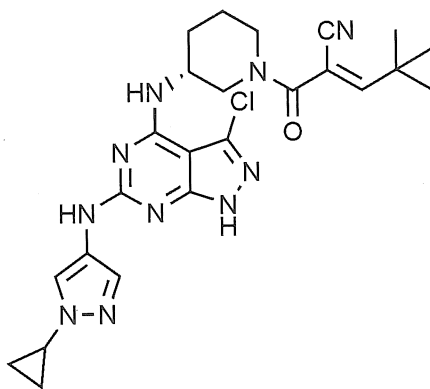
Ví dụ 162: Điều chế (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-ennitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,0 mg, hiệu suất: 28,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin, và *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,96(s, 1H), 7,54(s, 1H), 6,96-6,65(m, 1H), 3,64-3,60(m, 2H), 3,59-3,48(m, 1H), 2,20(s, 1H), 1,92(s, 1H), 1,91-1,88(m, 2H), 1,71-1,69(m, 2H), 1,606-1,59(m, 2H), 1,65-1,05(m, 6H), 0,92-0,89(m, 4H)

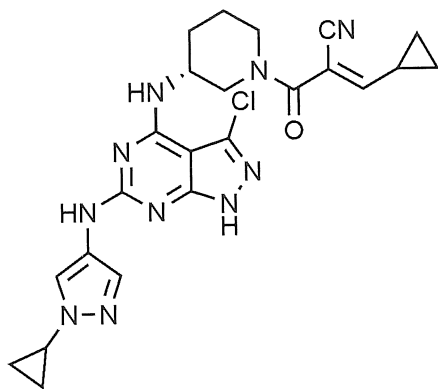
Ví dụ 163: Điều chế (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-4,4-dimetylpent-2-ennitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (9,7 mg, hiệu suất: 38,1%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, pivalaldehyt thay vì isobutyraldehyt, và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,98(s, 1H), 7,56(s, 1H), 6,92-6,62(m, 1H), 4,38(s, 1H), 3,61-3,55(m, 2H), 2,15(s, 1H), 2,19-1,99(m, 2H), 1,98-1,94(m, 1H), 1,89-1,82(m, 2H), 1,76-1,68(m, 1H), 1,39-1,31(m, 9H), 1,09-0,99(m, 4H)

Ví dụ 164: Điều chế (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril

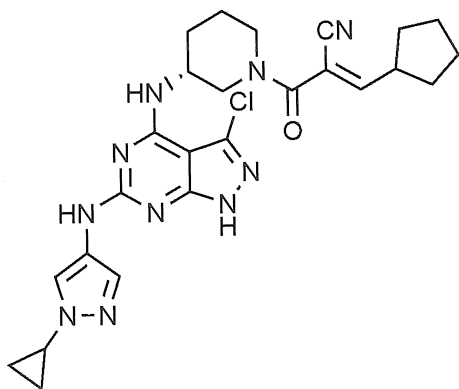


Hợp chất nêu ở đề mục này (11,6 mg, hiệu suất: 47,2%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, xyclopropan-carbaldehyt thay vì isobutyraldehyt, và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,99(s, 1H), 7,55(s, 1H), 6,65-6,34(m, 1H), 4,57(s, 1H),

4,35(s, 1H), 2,07(s, 1H), 2,06-1,99(m, 1H), 1,92-1,88(m, 2H), 1,85-1,83(m, 1H), 1,76(s, 1H), 1,52-1,48(m, 2H), 1,20-1,15(m, 2H), 1,08-1,03(m, 4H), 0,99-0,87(m, 4H)

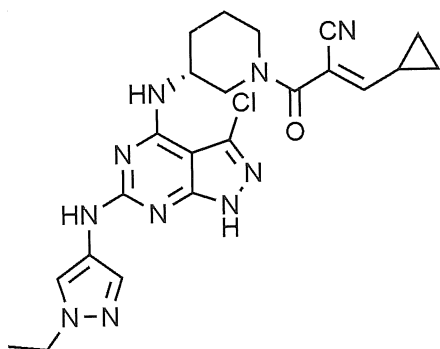
Ví dụ 165: Điều chế (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopentylacrylonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (8,7 mg, hiệu suất: 33,5%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, xyclopentancarbaldehyt thay vì isobutyraldehyt, và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,00-6,65 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,62-3,57 (m, 5H), 2,19-1,88 (m, 5H), 1,74-1,28 (m, 8H), 0,91-0,88 (m, 5H)

Ví dụ 166: Điều chế (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril

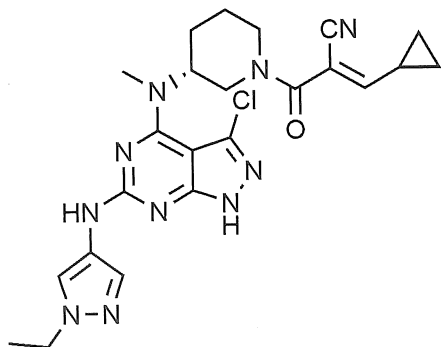


Hợp chất nêu ở đề mục này (8,9 mg, hiệu suất: 36,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, và xyclopropancarbaldehyt thay vì

isobutyraldehyt trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,58(s, 1H), 6,60-6,30(m, 1H), 4,36-4,35(m, 1H), 4,14-4,13(m, 2H), 3,79-3,47(m, 3H), 2,13-2,02(m, 2H), 1,95-1,89(m, 2H), 1,73-1,72(m, 2H), 1,48-1,40(m, 3H), 1,20-0,80(m, 4H)

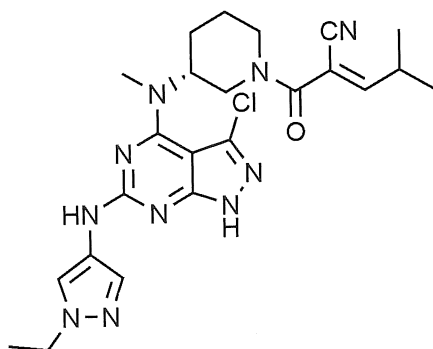
Ví dụ 167: Điều chế (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (6,1 mg, hiệu suất: 24,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-(metyl)amino)piperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, và xyclopropan-carbaldehyt thay vì isobutyraldehyt trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,94(s, 1H), 7,58(s, 1H), 6,50(s, 1H), 4,61-4,55(m, 2H), 4,14-3,98(m, 3H), 3,30-3,26(m, 3H), 2,19-2,03(m, 5H), 1,71-1,60(m, 2H), 1,45(t, 3H), 0,89-0,88(m, 4H)

Ví dụ 168: Điều chế (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-4-metyl-pent-2-enitril

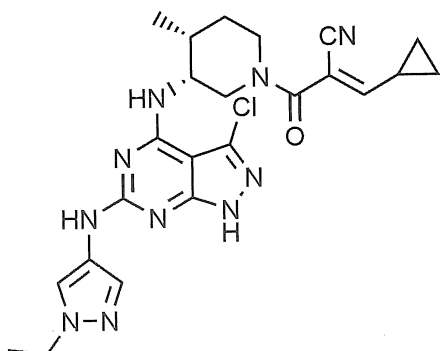


Hợp chất nêu ở đề mục này (4,9 mg, hiệu suất: 19,7%) được điều chế theo cùng cách như

trong ví dụ 160, ngoại trừ việc *tert*-butyl (R)-3-(methylamino)piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,95(s, 1H), 7,63-7,59(m, 1H), 6,90-6,60(m, 1H), 4,58-4,56(m, 2H), 4,15-4,12(m, 2H), 3,34(s, 3H), 3,23-3,20(m, 1H), 2,05-2,01(m, 3H), 1,97-1,94(m, 1H), 1,85-1,60(m, 2H), 1,45(t, 3H), 1,14-1,00(m, 6H)

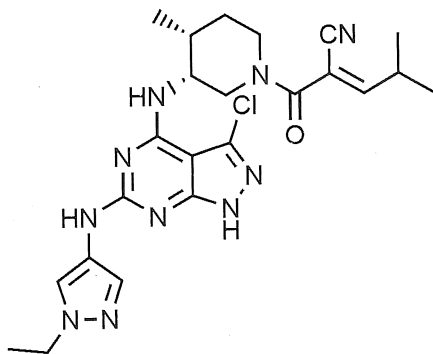
Ví dụ 169: Điều chế (E)-2-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (11,1 mg, hiệu suất: 44,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-metylpiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, và xyclopropanccarbaldehyt thay vì isobutyraldehyt trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,96(s, 1H), 7,60(s, 1H), 6,30-6,24(m, 1H), 4,64-4,63(m, 1H), 4,32-4,31(m, 1H), 4,15-4,13(m, 2H), 3,33-3,32(m, 1H), 2,98-2,96(m, 1H), 2,22-2,02(m, 3H), 1,90-1,57(m, 4H), 1,45(t, 3H), 1,08-1,00(m, 6H)

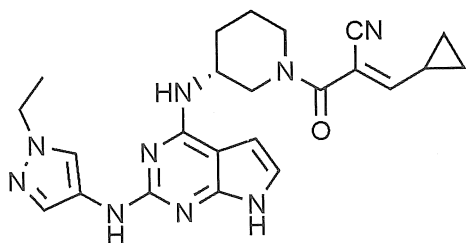
Ví dụ 170: Điều chế (E)-2-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-ennitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (10,7 mg, hiệu suất: 43,1%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-metylpiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,60-7,58(m, 1H), 6,70-6,40(m, 1H), 4,44-4,40(m, 2H), 4,15-4,13(m, 2H), 3,46-3,37(m, 1H), 3,09-3,08(m, 1H), 2,56-2,55(m, 1H), 2,23-2,20(m, 1H), 2,19-2,17(m, 1H), 1,89-1,80(m, 1H), 1,70-1,51(m, 2H), 1,45-1,40(m, 3H), 1,08-1,01(m, 5H), 0,91-0,88(m, 3H)

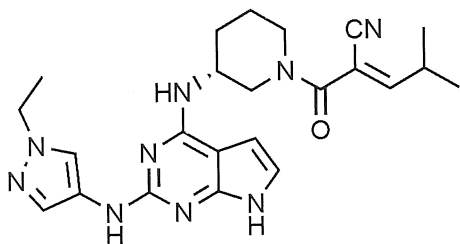
Ví dụ 171: Điều chế (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (8,9 mg, hiệu suất: 40,1%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-diclo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin thay vì 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, và xyclopropancarbaldehyt thay vì isobutyraldehyt trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,91(s, 1H), 7,54(s, 1H), 6,74(d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,57-6,14(m, 2H), 4,27-4,24(m, 1H), 4,14-4,11(m, 2H), 4,05-3,59(m, 3H), 2,15-2,10(m, 1H), 2,03-1,98(m, 2H), 1,82-1,59(m, 4H), 1,45-1,42(m, 3H), 1,51-1,32(m, 1H), 0,66-0,24(m, 2H)

Ví dụ 172: Điều chế (R,E)-2-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-enitril

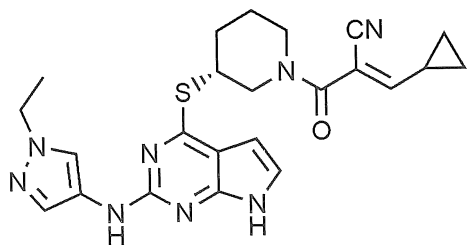


Hợp chất nêu ở đề mục này (4,3 mg, hiệu suất: 19,1%) được điều chế theo cùng cách như

trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin thay vì 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, và *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,90(s, 1H), 7,53(s, 1H), 6,86-6,53(m, 2H), 6,41(d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,69-4,64(m, 1H), 4,32-4,23(m, 1H), 4,15-4,11(m, 2H), 3,96-3,52(m, 3H), 2,14-2,11(m, 1H), 2,04-1,95(m, 2H), 1,86-1,58(m, 3H), 1,46-1,42(m, 3H), 1,18-1,13(m, 2H), 1,11-1,00(m, 2H), 0,74-0,72(m, 1H)

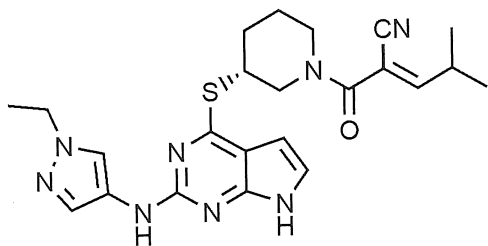
Ví dụ 173: Điều chế (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (10,8 mg, hiệu suất: 46,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin thay vì 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, và xyclopropan-carbaldehyt thay vì isobutyraldehyt trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,61(s, 1H), 6,92(d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,54-6,02(m, 2H), 4,31-4,29(m, 1H), 4,15-4,12(m, 2H), 4,05-3,47(m, 3H), 2,25-2,18(m, 1H), 2,03-1,57(m, 5H), 1,46-1,43(m, 3H), 1,16-1,01(m, 2H), 0,84-0,12(m, 2H)

Ví dụ 174: Điều chế (R,E)-2-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)-4-metyl-pent-2-enitril

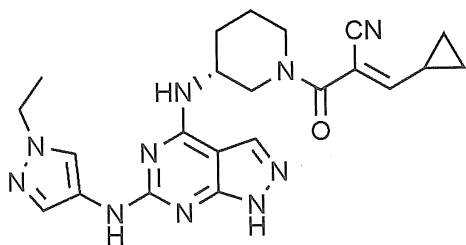


Hợp chất nêu ở đề mục này (10,8 mg, hiệu suất: 46,3%) được điều chế theo cùng cách

như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-diclo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin thay vì 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, và *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 6,12(s, 1H), 7,00-6,90(m, 1H), 6,60-6,10(m, 2H), 4,40-4,20(m, 1H), 4,18-4,10(m, 2H), 3,90-3,70(m, 2H), 3,50-3,32(m, 1H), 2,30-2,15(m, 1H), 2,10-1,80(m, 3H), 1,79-1,50(m, 2H), 1,50-1,40(m, 3H), 1,20-0,90(m, 2H), 0,85-0,10(m, 2H)

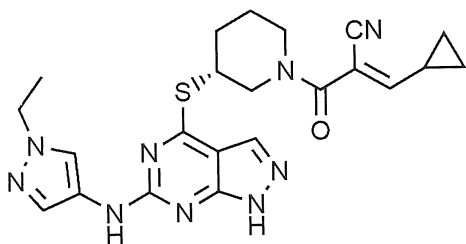
Ví dụ 175: Điều chế (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-(((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,3 mg, hiệu suất: 32,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng 4,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin thay vì 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, và xyclopropan-carbaldehyt thay vì isobutyraldehyt trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,92(s, 1H), 7,57(s, 1H), 6,57-6,10(m, 1H), 4,27-4,24(m, 1H), 4,15-4,12(m, 2H), 4,02-3,44(m, 3H), 2,15-2,11(m, 1H), 2,04-1,97(m, 2H), 1,84-1,57(m, 4H), 1,46-1,43(m, 3H), 1,18-1,14(m, 1H), 0,74-0,28(m, 2H)

Ví dụ 176: Điều chế (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-(((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril

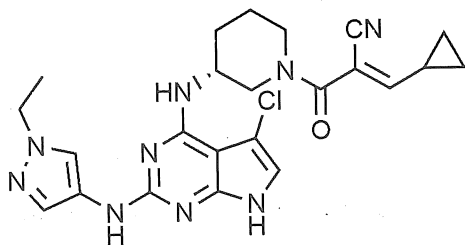


Hợp chất nêu ở đề mục này (11,1 mg, hiệu suất: 47,8%) được điều chế theo cùng cách

nhu trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng 4,6-diclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin thay vì 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, và xyclopropancarbaldehyt thay vì isobutyraldehyt trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,10-7,60(m, 3H), 6,40-6,00(m, 1H), 4,40-4,25(m, 2H), 4,20-4,10(m, 2H), 4,05-3,30(m, 3H), 2,30-2,20(m, 1H), 2,05-1,50(m, 4H), 1,49-1,40(m, 3H), 0,80-0,10(m, 4H)

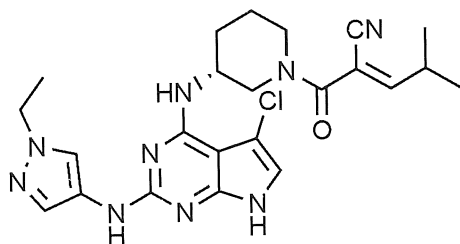
Ví dụ 177: Điều chế (R,E)-2-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (8,5 mg, hiệu suất: 35,4%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-diclo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin thay vì 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, và xyclopropancarbaldehyt thay vì isobutyraldehyt,

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,95-7,88(m, 1H), 7,60-7,50(m, 1H), 6,80-6,70(m, 1H), 6,50-6,00(m, 1H), 4,40-4,30(m, 1H), 4,35-4,00(m, 3H), 4,00-3,40(m, 2H), 2,15-1,50(m, 6H), 1,50-1,40(m, 3H), 1,20-0,95(m, 2H), 0,80-0,10(m, 2H)

Ví dụ 178: Điều chế (R,E)-2-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpen-2-enitril

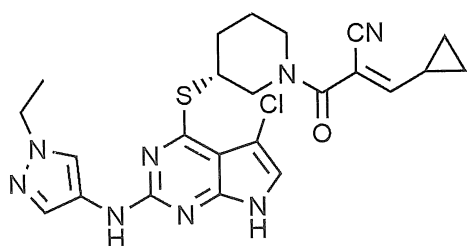


Hợp chất nêu ở đề mục này (4,5 mg, hiệu suất: 18,8%) được điều chế theo cùng cách như

trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-diclo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin thay vì 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, và *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,95-7,88(m, 1H), 7,60-7,50(m, 1H), 6,90-6,50(m, 2H), 4,40-4,30(m, 1H), 4,25-4,00(m, 2H), 3,98-3,40(m, 3H), 2,70-2,50(m, 1H), 2,15-1,50(m, 5H), 1,48-1,40(m, 3H), 1,20-0,55(m, 6H)

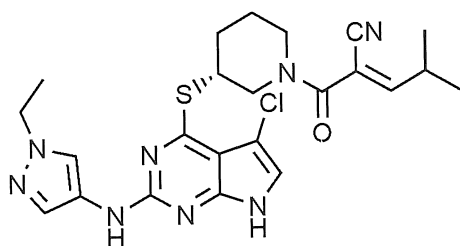
Ví dụ 179: Điều chế (R,E)-2-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (6,4 mg, hiệu suất: 25,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-diclo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin thay vì 3,4,6-triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, và xyclopropancarbaldehyt thay vì isobutyraldehyt.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,61(s, 1H), 6,93-6,88(m, 1H), 6,45-5,98(m, 1H), 4,40-4,30(m, 1H), 4,20-4,10(m, 2H), 4,04-3,60(m, 3H), 2,30-2,17(m, 1H), 2,05-1,50(m, 5H), 1,49-1,40(m, 3H), 1,20-0,93(m, 2H), 0,75-0,20(m, 2H)

Ví dụ 180: Điều chế (R,E)-2-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpen-2-ennitril

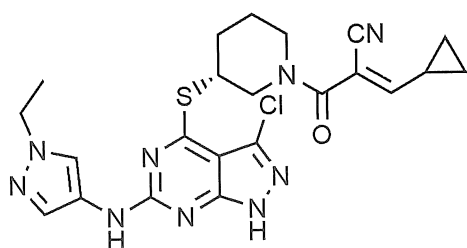


Hợp chất nêu ở đề mục này (10,4 mg, hiệu suất: 41,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-diclo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin thay vì 3,4,6-

triclo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, và *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,61(s, 1H), 6,93-6,89(m, 1H), 6,70-6,48(m, 1H), 4,50-4,38(m, 1H), 4,20-4,10(m, 2H), 4,04-3,85(m, 2H), 3,50-3,35(m, 1H), 2,30-2,20(m, 1H), 2,08-1,70(m, 5H), 1,62-1,50(m, 1H), 1,49-1,40(m, 3H), 1,25-0,98(m, 3H), 0,75-0,55(m, 2H)

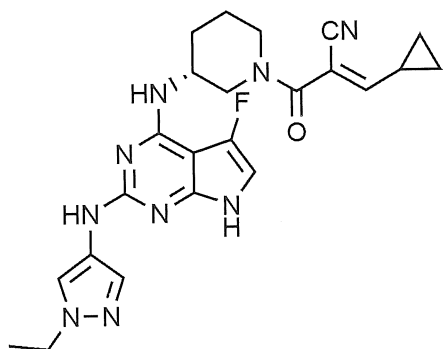
Ví dụ 181: Điều chế (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này (7,6 mg, hiệu suất: 30,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 160, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (R)-3-mercaptopiperidin-1-carboxylat thay vì *tert*-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, và xyclopropanccarbaldehyt thay vì isobutyraldehyt trong ví dụ 160.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,05(s, 1H), 7,65(s, 1H), 6,55-6,20(m, 1H), 4,45-4,25(m, 2H), 4,20-4,10(m, 2H), 4,04-3,65(m, 2H), 2,30-2,20(m, 1H), 2,08-1,55(m, 8H), 1,20-0,90(m, 2H), 0,80-0,20(m, 2H)

Ví dụ 182: Điều chế (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril



Bước 1: Điều chế (R)-3-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrol[2,3-

d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril

Sau khi axit 2-xyanoaxetic (83,6 mg, 0,8 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (8,0 mL), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b] pyridin 3-oxit hexaflophosphat (374,0 mg, 1,2 mmol), N,N-diisopropyletylamin (206,4 μ L, 2,4 mmol) và (R)-N2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-flo-N4-(piperidin-3-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin hydroclorua (bước 5 của ví dụ 82) (341,2 mg, 0,8 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (240,0 mg, hiệu suất: 64,9%).

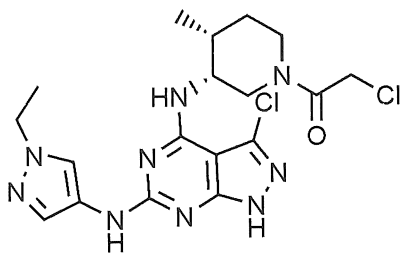
^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97-7,45(m, 3H), 4,30-4,20(m, 1H), 4,18-4,10(m, 2H), 3,90-3,79(m, 2H), 3,70-3,60(m, 3H), 2,18-1,75(m, 4H), 1,73-1,50(m, 2H), 1,45-1,38(m, 2H)

Bước 2: Điều chế (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril

Sau khi (R)-3-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril (50,0 mg, 0,12 mmol) được hòa tan trong metanol, piperidin (22,2 μ L, 0,16 mmol) và xyclopropancarbaldehyt (135,4 mg, 0,16 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,6 mg, hiệu suất: 17,1%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97-7,45(m, 3H), 6,55-6,25(m, 1H), 4,30-4,20(m, 1H), 4,18-4,10(m, 2H), 3,90-3,79(m, 2H), 3,70-3,60(m, 1H), 2,18-1,75(m, 4H), 1,73-1,50(m, 2H), 1,45-1,38(m, 3H), 1,20-1,00(m, 4H)

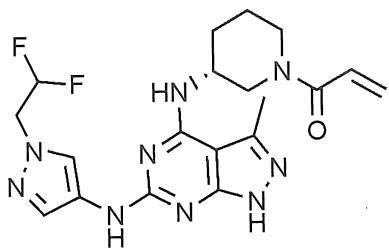
Ví dụ 183: Điều chế 2-clo-1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)etan-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (4,7 mg, hiệu suất: 15,5%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 138, ngoại trừ việc sử dụng *tert*-butyl (3R,4R)-3-amino-4-methylpiperidin-1-carboxylat thay vì (3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat, và axit 2-cloaxetic thay vì axit 2-xyanoxetic trong ví dụ 138.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,00(s, 1H), 7,59(s, 1H), 4,79-4,39(m, 3H), 4,23-4,12(m, 3H), 4,03-3,98(m, 2H), 3,16-2,92(m, 1H), 2,25-2,15(m, 1H), 1,89-1,77(m, 1H), 1,62-1,60(m, 1H), 1,46-1,44(m, 3H), 1,07-1,04(m, 3H)

Ví dụ 184: Điều chế (R)-1-(3-(((6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: Điều chế *tert*-butyl (R)-3-(((6-clo-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat

Sau khi 4,6-diclo-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (300,0 mg, 1,5 mmol) được hòa tan trong ethanol (10 mL), N,N-diisopropyletylamin (695,0 μL , 2,2 mmol) và *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat (355,0 mg, 1,8 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và sau đó lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (414,5 mg, hiệu suất: 76,3%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 4,59-4,50(m, 1H), 4,30-4,24(m, 1H), 3,93-3,89(m, 1H), 3,72-3,67(m, 1H), 3,19-3,17(m, 1H), 2,59(s, 3H), 2,10-2,00(m, 1H), 1,88-1,77(m, 2H), 1,63-1,30(m, 10H)

Bước 2: Điều chế (R)-6-clo-3-metyl-N-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua

Dung dịch axit clohydric 6N (2,0 mL, lượng dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào *tert*-butyl (R)-3-((6-clo-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (414,5 Mg, 1,1 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô và phản ứng tiếp theo được thực hiện mà không phân tách.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 4,71-4,65(m, 2H), 3,61-3,59(m, 1H), 3,40-3,34(m, 1H), 3,07-2,97(m, 2H), 2,69-2,66(m, 2H), 2,17-2,09(m, 2H), 1,98-1,87(m, 2H)

Bước 3: Điều chế (R)-1-(3-((6-clo-3-metyl-7H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi (R)-6-clo-3-metyl-N-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin hydroclorua được hòa tan trong dung dịch của tetrahydrofuran : nước cất được trộn theo tỷ lệ 3:1 (4 mL), natri bicacbonat (349,9 mg, 4,2 mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ -20°C , và sau đó được khuấy trong 30 phút. Acryloyl clorua (131,4 μL , 1,5 mmol) được bổ sung từng giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được phân tách, được xử lý bằng magie sulfat, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (265,4 mg, hiệu suất: 56,4%).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 6,91-6,79(m, 1H), 6,25-6,17(m, 1H), 5,79-5,70(m, 1H), 4,37-4,30(m, 2H), 4,18-4,15(m, 1H), 3,54-3,48(m, 1H), 3,20-2,96(m, 1H), 2,58(s, 3H), 2,15-2,13(m, 1H), 2,10-1,82(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H)

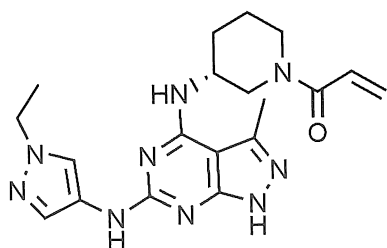
Bước 4: Điều chế (R)-1-(3-((6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

(R)-1-(3-((6-clo-3-metyl-7H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (30,0 mg, 0,09 mmol) và 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin (10,6 mg, 0,07 mmol) được hòa tan trong 2-butanol (2,0 mL). Axit trifloaxetic (6,6 μL , 0,09 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó phản ứng ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ, và sau đó dung môi được cô.

Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N được hòa tan trong metanol, và cần được phân tách bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,7 mg, hiệu suất: 55,3%).

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8,05(d, 1H), 7,61(d, 1H), 6,87-6,53(m, 1H), 6,28-6,11(m, 2H), 6,08-5,54(m, 1H), 4,58-4,32(m, 4H), 4,05-3,95(m, 2H), 3,50-3,12(m, 1H), 2,5(s, 3H), 2,15-2,11(m, 1H), 1,95-1,86(m, 2H), 1,65-1,63(m, 1H)

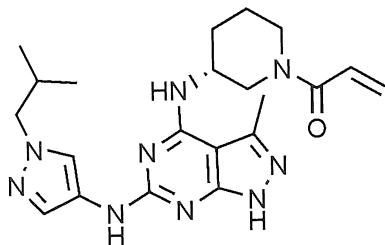
Ví dụ 185: Điều chế (R)-1-(3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (21,9 mg, hiệu suất: 79,3%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 184, ngoại trừ việc 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 184.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 7,95(d, 1H), 7,54(d, 1H), 6,87-6,55(m, 1H), 6,28-6,08(m, 1H), 5,81-5,54(m, 1H), 4,51-3,92(m, 5H), 3,50-3,18(m, 2H), 2,49(s, 3H), 2,20-2,10(m, 1H), 1,96-1,89(m, 2H), 1,64-1,62(m, 1H)

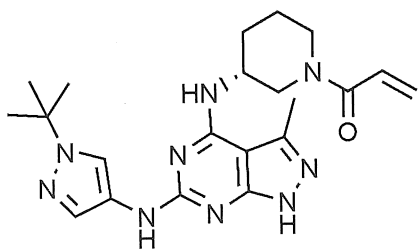
Ví dụ 186: Điều chế (R)-1-(3-((6-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (19,4 mg, hiệu suất: 65,5%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 184, ngoại trừ việc 1-isobutyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 184.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,93(d, 1H), 7,55(d, 1H), 6,87-6,55(m, 1H), 6,29-6,09(m, 1H), 5,81-5,56(m, 1H), 4,52-3,93(m, 3H), 3,87-3,85(m, 2H), 3,50-3,15(m, 2H), 2,49(s, 3H), 2,16-2,08(m, 2H), 1,93-1,87(m, 2H), 1,63-1,61(m, 1H), 0,90(s, 6H)

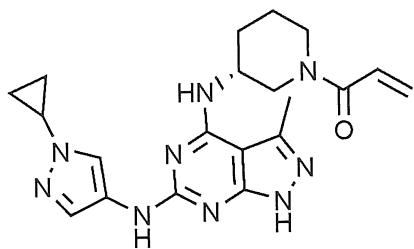
Ví dụ 187: Điều chế (R)-1-(3-(((6-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (17,8 mg, hiệu suất: 60,1%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 184, ngoại trừ việc 1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 184.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,04(s, 1H), 7,59(s, 1H), 6,85-6,58(m, 1H), 6,27-6,06(m, 1H), 5,80-5,54(m, 1H), 4,36-4,30(m, 1H), 4,06-4,04(m, 1H), 3,90-3,87(m, 1H), 3,45-3,22(m, 2H), 2,49(s, 3H), 2,12-2,09(m, 1H), 2,00-1,85(m, 2H), 1,63-1,50(m, 10H)

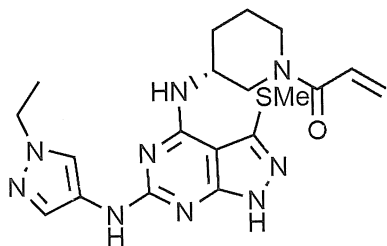
Ví dụ 188: Điều chế (R)-1-(3-(((6-((1-xyclopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (21,9 mg, hiệu suất: 79,3%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 184, ngoại trừ việc 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 184.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,99(s, 1H), 7,51(s, 1H), 6,87-6,55(m, 1H), 6,27-6,08(m, 1H), 5,80-5,54(m, 1H), 4,48-3,91(m, 3H), 3,57-3,56(m, 1H), 3,50-3,22(m, 3H), 2,50(s, 3H), 2,20-2,11(m, 1H), 1,97-1,87(m, 2H), 1,65-1,63(m, 1H), 1,04-1,00(m, 4H)

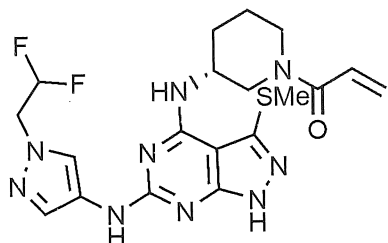
Ví dụ 189: Điều chế (R)-1-(3-(((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (20,4 mg, hiệu suất: 79,6%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 129, ngoại trừ việc 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 129.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,97(s, 1H), 7,56(d, 1H), 6,90-6,50(m, 1H), 6,26-6,08(m, 1H), 5,80-5,55(m, 1H), 4,38-4,30(m, 1H), 4,15-4,07(m, 2H), 3,95-3,79(m, 2H) 3,59-3,50(m, 1H), 2,51(s, 3H), 2,15-2,08(m, 1H), 1,94-1,85(m, 2H), 1,75-1,69(m, 1H), 1,44-1,40(m, 3H)

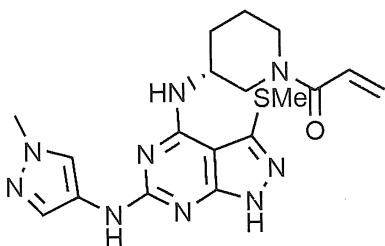
Ví dụ 190: Điều chế (R)-1-(3-(((6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (16,1 mg, hiệu suất: 57,9%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 129, ngoại trừ việc 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 129.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,06(d, 1H), 7,63(d, 1H), 6,85-6,50(m, 1H), 6,26-6,04(m, 2H), 5,79-5,52(m, 1H), 4,52-4,47(m, 2H), 4,38-4,33(m, 2H), 3,96-3,90(m, 1H), 3,79-3,77(m, 1H), 3,55-3,48(m, 1H), 2,52(s, 3H), 2,09-2,07(m, 1H), 1,93-1,81(m, 2H), 1,75-1,70(m, 1H)

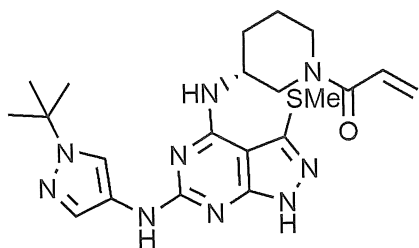
Ví dụ 191: Điều chế (R)-1-(3-(((6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (10,6 mg, hiệu suất: 42,7%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 129, ngoại trừ việc 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 129.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,54(s, 1H), 7,92(s, 1H), 6,86-6,52(m, 1H), 6,25-6,04(m, 1H), 5,79-5,49(m, 1H), 4,36-4,19(m, 1H), 3,84-3,75(m, 4H), 3,60-3,54(m, 2H), 2,51(s, 3H), 2,15-2,05(m, 1H), 1,95-1,84(m, 2H), 1,75-1,70(m, 1H)

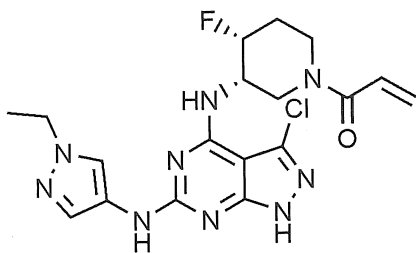
Ví dụ 192: Điều chế (R)-1-(3-(((6-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (16,8 mg, hiệu suất: 61,5%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 129, ngoại trừ việc 1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 129.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8,06(s, 1H), 7,61(s, 1H), 6,85-6,55(m, 1H), 6,24-6,04(m, 1H), 5,79-5,50(m, 1H), 4,37-4,35(m, 1H), 3,88-3,48(m, 4H), 2,51(s, 3H), 2,09-2,00(m, 1H), 1,93-1,84(m, 2H), 1,70-1,65(m, 1H), 1,57(s, 9H)

Ví dụ 193: Điều chế 1-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất nêu ở đề mục này (8,2 mg, hiệu suất: 37,8%) được điều chế theo cùng cách như trong ví dụ 46, ngoại trừ việc *tert*-butyl (3*S*,4*R*)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay vì *tert*-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 46.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7,99(s, 1H), 7,57(s, 1H), 6,85-6,70(m, 1H), 6,31-6,27(m, 1H), 5,83-5,65(m, 1H), 5,15-5,05(m, 1H), 4,58-4,25(m, 1H), 4,13-4,03(m, 3H), 3,60-3,43(m, 1H), 3,34-3,05(m, 2H), 2,22-2,15(m, 1H), 2,01-1,90(m, 2H), 1,43-1,42(m, 3H)

Ví dụ thử nghiệm 1: Xác định hoạt tính ức chế của enzym JAK 3 và BTK

Hoạt tính ức chế của JAK3 và BTK kinaza được xác định đối với các hợp chất được điều chế trong các ví dụ ở trên thông qua phân tích in vitro trên nền ADP Glow (Glo).

Cụ thể, hoạt động ức chế của JAK3 và BTK kinaza được xác định bằng cách sử dụng kit thử nghiệm JAK3 kinaza (Promega, V9441) và kit thử nghiệm BTK kinaza (Promega, V9071) được mua từ Promega. JAK3 và BTK ở người tái tổ hợp đã tinh sạch được pha loãng bằng đệm phản ứng kinaza 1 lần (JAK3: 40 mM Tris-Cl, pH 7,5, 20 mM MgCl₂, 0,1 mg/mL BSA và 50 uM DTT / BTK: 40 mM Tris-Cl, pH 7,5, 20 mM MgCl₂, 0,1 mg/mL BSA, 2 mM MnCl₂ và 50 uM DTT) và được bổ sung vào tám 96 lỗ (JAK3: nồng độ cuối cùng bằng 4 ng mỗi phản ứng/BTK: nồng độ cuối cùng bằng 8 ng mỗi phản ứng). Các hợp chất được xử lý sao cho cuối cùng là dung dịch chứa nước DMSO 1%, và dung dịch hỗn hợp cơ chất chứa ATP (JAK3: nồng độ cuối cùng bằng 5 uM / BTK: nồng độ cuối cùng bằng 10 uM) và 0,2 µg/µL peptit Poly(Glu4, Tyr1) (nồng độ cuối cùng JAK3 và BTK) trong tổng số 25 µL chất phản ứng được bổ sung vào tám 96 lỗ để bắt đầu phản ứng enzym. Sau khi ủ (30°C) trong 1 giờ, thể tích tương đương (25 µL mỗi phản ứng) của ADP Glo được bổ sung và được ủ (30°C) trong 40 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, chất phản ứng phát hiện kinaza (50 µL mỗi phản ứng) được bổ sung và được ủ (30°C) trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hoạt tính kinaza được xác định bằng sự phát quang hóa học theo hướng dẫn của kit thử nghiệm ADP Glo kinaza, và hoạt tính ức chế của các hợp chất theo sáng chế được tính toán. Để phân tích các kết quả của từng hợp chất, Microsoft Excel

được sử dụng, và các giá trị IC₅₀ được tính toán bằng phần mềm SigmaPlot. Các kết quả được thể hiện trong bảng 1 đến bảng 5 dưới đây.

Bảng 1

Ví dụ số	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
1	3,73	10,7	21	0,4	4,5
2	8,9	27	22	17,3% ức chế@100nM	8,9% ức chế@100nM
3	28,2% ức chế@100nM	30,0% ức chế@100nM	23	0,9	13,9
4	6,9	26,7	24	0,4	15,3
5	24,6	76,7	25	11,2	39,3% ức chế@100nM
6	4,6	9,6	26	39,2	10,3% ức chế@100nM
7	5	14	27	32,8% ức chế@1uM	48,0% ức chế@1uM
8	1,3	14,3	28	185,5	3,3% ức chế@1uM
9	3,9	20,5	29	66,2	47,1% ức chế@1uM
10	32,8% ức chế@100nM	23,7% ức chế@100nM	30	52,6% ức chế@100nM	6
11	36,0% ức chế@100nM	26,5% ức chế@100nM	31	3,4	2,2
12	1,3	10,6	32	10,7	2,8
13	0,4% ức chế@1uM	1% ức chế@1uM	33	4,9	1,6
14	1,1	19,2	34	3,4	2,1
15	0,3	7,2	35	5,2	2,1
16	0,4	10,1	36	1,1	16,5
17	0,6	11,8	37	0,1	2,5
18	0,3	8,8	38	0,1	4,3
19	0,5	8,7	39	0,1	1,9
20	0,7	9,5	40	0,2	1,8

Bảng 2

Ví dụ số	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
41	0,5	1,8	61	1,1	1,7
42	5,1	3,2	62	0,2	1,7
43	9,9	6,7	63	0,3	1,7

44	0,3	2,5	64	0,7	1,7
45	0,7	2,9	65	5,5	1,7
46	0,6	2	66	3,7	1,7
47	1,1	5,2	67	5,7	1,7
48	0,4	0,9	68	0,7	12,1
49	0,7	0,9	69	0,3	8,6
50	0,8	1,8	70	0,2	2,3
51	0,8	1,8	71	2,8	1,3
52	0,2	0,8	72	2,2	1,1
53	1	0,9	73	4,4	1,1
54	0,7	1,8	74	5,4	1,7
55	1,3	1,2	75	0,2	4,1
56	0,3	1,8	76	0,3	1,0
57	0,4	1,8	77	6,0	1,1
58	0,5	1,8	78	0,7	11,5
59	1,4	1,8	79	0,4	9,2
60	0,2	1,7	80	8,4	33,3

Bảng 3

Ví dụ số	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
81	3,8	25,5	103	1,3	21,0
82	0,3	0,9	104	0,3	2,7
83	1,2	3,4	105	3,6	1,9
84	3,8	6,6	106	54,8	1,8
85	1,5	2,2	107	3,7	7,8
86	0,4	1,0	108	0,6	1,3
87	16,4	42,2	109	0,3	2,0
88	0,2	1,1	110	1,7	1,4
89	0,138	0,864	111	1,1	1,3
90	0,5	1,0	112	1,6	1,8
91	1,1	1,1	113	2,8	2,3
92	4,5	2,1	114	0,9	2,3
93	2,0	1,3	115	1,7	2,0
94	4,5	1,7	116	19,5	25,3
95	0,5	5,9	117	> 400	81,2
96	0,7	24,0	118	3,2	1,3
97	> 80	707,7	119	32,5	11,1
98	2,4	14,1	120	7,8	7,5
101	1,8	7,4	121	18,0	4,9
102	13,2	146,1	122	8,1	6,0

Bảng 4

Ví dụ số	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
123	7,9	5,8	143	19,3	165,1
124	8,4	3,5	144	1,4	1,5
125	20,4	8,2	145	1,7	1,4
126	2,9	1,2	146	7,4	1,4
127	43,1	1,5	147	1,4	2,1
128	14,6	5,8	148	0,3	1,6
129	42,3	2,3	149	0,2	1,6
130	9,0	1,1	150	0,3	1,6
131	24,5	1,6	151	0,4	3,0
132	25,5	2,1	152	2,0	4,5
133	16	1,6	153	1,6	2,2
134	17,7	1,8	154	54,2	2,5
135	42,3	2,3	155	53,7	2,2
136	0,1	1,1	156	0,5	1,1
137	2,6	19,6	157	0,6	1,4
138	> 80	92,7	158	2,9	1,2
139	> 80	142,8	159	27,1	4,5
140	> 80	985,9	160	1,5	3,4
141	38,5	306,5	161	5,0	1,3
142	22,4	210,1	162	3,0	4,8

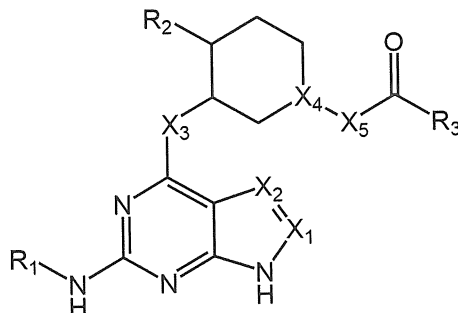
Bảng 5

Ví dụ số	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
163	2,7	1,2	179	1,1	8,3
164	8,8	2,2	180	1,5	3,1
165	2,2	1,9	181	30,2	2,2
166	5,6	1,2	182	2,3	2,1
167	43,1	1,5	183	0,8	1,6
168	18,0	4,3	184	4,4	1,4
169	240,9	2,2	185	15,1	2,1
170	11,4	2,9	186	18,0	1,6
171	0,9	2,2	187	14,6	1,8
172	0,9	1,6	188	23,5	2,9
173	1,0	6,0	189	3,4	0,721
174	0,7	2,0	190	2,0	0,760
175	14,9	1,4	191	4,2	0,760
176	42,1	3,0	192	3,0	0,726
177	0,4	1,2	193	0,5	0,9
178	0,5	0,9			

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức hóa học 1 dưới đây, hoặc muối được dụng của hợp chất này:

Công thức hóa học 1



trong công thức hóa học 1,

R₁ là benzothiazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, phenyl, hoặc pyrazolyl;

trong đó R₁ chưa được thế, hoặc được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm piperazinyl chưa được thế hoặc được thế bằng alkyl C₁₋₄; benzyl chưa được thế hoặc được thế bằng alkoxy C₁₋₄; một hoặc hai alkyl C₁₋₄ chưa được thế hoặc được thế bằng morpholino, -N(alkyl C₁₋₄)₂, alkoxy C₁₋₄, xyano, hoặc -CONH(alkyl C₁₋₄); haloalkyl C₁₋₄; xycloalkyl C₃₋₆; morpholino; -CO-(molpolino); morpholino và halogen; -N(alkyl C₁₋₄)₂; -NHCO(alkenyl C₂₋₄); -NHCO(pyrolidinyl); alkoxy C₁₋₄ chưa được thế hoặc được thế bằng -N(alkyl C₁₋₄)₂; aryloxy C₆₋₁₀; pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai alkyl C₁₋₄; pyrolidinyl; tetrahydropyranyl; và halogen,

R₂ là hydro, alkyl C₁₋₄, hoặc halogen;

R₃ là alkyl C₁₋₄ chưa được thế hoặc được thế bằng xyano, hoặc halogen; alkenyl C₂₋₆ chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm xyano, xycloalkyl C₃₋₆, và -N(alkyl C₁₋₄)₂; hoặc alkynyl C₂₋₄ chưa được thế hoặc được thế bằng xycloalkyl C₃₋₆,

X₁ là CR₄ hoặc N,

trong đó R₄ là hydro, alkyl C₁₋₄, hoặc halogen,

X₂ là CR₅,

trong đó R₅ là hydro, alkyl C₁₋₄, alkoxy C₁₋₄, haloalkyl C₁₋₄, halogen, xyano, hoặc alkylthio

C₁₋₄,

X_3 là NR_6 , O, hoặc S,

trong đó R_6 là hydro hoặc alkyl C_{1-4} ,

X_4 là CH, hoặc N, và

X_5 là liên kết, hoặc NH.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1,

trong đó R_1 là

benzothiazolyl chưa được thế;

isothiazolyl được thế bằng alkyl C_{1-4} ;

isoxazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng alkyl C_{1-4} ;

pyrazolyl được thế bằng benzyl được thế bằng alkoxy C_{1-4} , một hoặc hai alkyl C_{1-4} chưa được thế hoặc được thế bằng morpholino, $-N(alkyl\ C_{1-4})_2$, alkoxy C_{1-4} , xyano, hoặc $-CONH(alkyl\ C_{1-4})$, haloalkyl C_{1-4} , xycloalkyl C_{3-6} , hoặc tetrahydropyranyl; hoặc

phenyl được thế bằng piperazinyl được thế bằng alkyl C_{1-4} , morpholino, $-CO-(morpholino)$, morpholino và halogen, $-N(alkyl\ C_{1-4})_2$, $-NHCO(alkenyl\ C_{2-4})$, $-NHCO(pyrolidinyl)$, alkoxy C_{1-4} được thế bằng $-N(alkyl\ C_{1-4})_2$, phenoxy, pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai alkyl C_{1-4} , hoặc pyrolidinyl.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1, trong đó R_2 là hydro, metyl, hoặc flo.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1, trong đó R_3 là $-CH_2Cl$, $-CH_2CN$, $-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CN)=CHCH(CH_3)_2$, $-C(CN)=CH(xyclopentyl)$, $-C(CN)=CH(xyclopropyl)$, $-C(CN)=CHC(CH_3)_3$, $-C(CN)=CHCH(CH_3)_2$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, hoặc $-Co$ hoặc xyclopropyl).

5. Hợp chất hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1, trong đó X_1 là CH, hoặc N.

6. Hợp chất hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1, trong đó X_2 là CR_5 , và R_5 là hydro, metyl, flo, clo, xyano, hoặc metylthio.

7. Hợp chất hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1, trong đó X_3 là NH, $N(CH_3)$, S,

hoặc O.

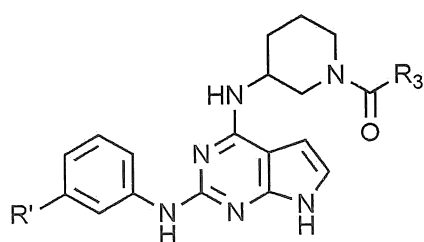
8. Hợp chất hoặc muối được dựng của hợp chất này theo điểm 1,

trong đó X_4 là N, và X_5 là liên kết, hoặc

X_4 là CH, và X_5 là NH.

9. Hợp chất hoặc muối được dựng của hợp chất này theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức hóa học 1 có công thức hóa học 1-1 dưới đây:

Công thức hóa học 1-1



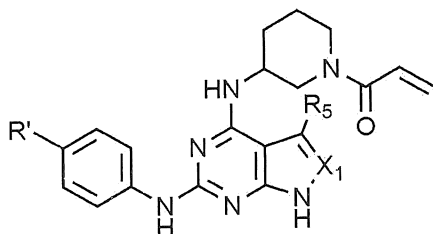
trong công thức hóa học 1-1,

R' là $-NHCO(\text{alkenyl } C_{2-4})$; $-NHCO(\text{pyrrolidinyl})$; hoặc pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng hai alkyl C_{1-4} ,

R_3 là alkyl C_{1-4} chưa được thế hoặc được thế bằng xyano; hoặc alkenyl C_{2-4} chưa được thế hoặc được thế bằng xyano hoặc $-N(\text{alkyl } C_{1-4})$.

10. Hợp chất hoặc muối được dựng của hợp chất này theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức hóa học 1 có công thức hóa học 1-2 dưới đây:

Công thức hóa học 1-2



trong công thức hóa học 1-2,

X_1 là CH, hoặc N,

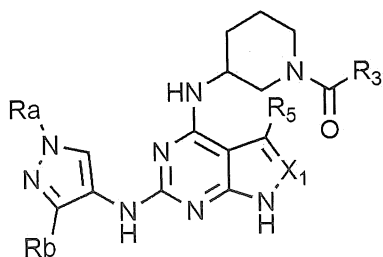
R' là piperazinyl chưa được thế hoặc được thế bằng alkyl C_{1-4} ; morpholino; $-CO-$

(molpolino); -N(alkyl C₁₋₄)₂; alkoxy C₁₋₄ chưa được thế hoặc được thế bằng -N(alkyl C₁₋₄)₂; phenoxy; pyrazolyl chưa được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai alkyl C₁₋₄; hoặc pyrrolidinyl, và

R₅ là hydro hoặc halogen.

11. Hợp chất hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức hóa học 1 có công thức hóa học 1-3 dưới đây:

Công thức hóa học 1-3



trong công thức hóa học 1-3,

X₁ là CH, hoặc N,

Ra là benzyl chưa được thế hoặc được thế bằng alkoxy C₁₋₄; alkyl C₁₋₄ chưa được thế hoặc được thế bằng morpholino, -N(alkyl C₁₋₄)₂, alkoxy C₁₋₄, xyano, hoặc -CONH(alkyl C₁₋₄); haloalkyl C₁₋₄; xycloalkyl C₃₋₆; hoặc tetrahydropyranyl,

Rb là hydro hoặc alkyl C₁₋₄,

R₃ là alkenyl C₂₋₄ chưa được thế hoặc được thế bằng xyano hoặc -N(alkyl C₁₋₄)₂; hoặc alkynyl C₂₋₄, và

R₅ là hydro hoặc halogen.

12. Hợp chất hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) (R)-1-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 2) (R)-N-(3-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamit,

- 3) (S)-N-(3-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)pyrrolidin-1-carboxamid,
- 4) (R)-1-(3-(2-(4-morpholinophenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 5) (R)-1-(3-(2-(4-(pyrrolidin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 6) (R)-1-(3-(2-(4-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)phenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 7) (R)-1-(3-(2-(4-(2-(diethylamino)ethoxy)phenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 8) (R)-1-(3-(2-(4-(morpholin-4-carbonyl)phenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 9) (R)-1-(3-(2-(4-(dimethylamino)phenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 10) (R)-1-(3-(2-(3-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)phenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 11) (S)-1-(3-(2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 12) (R)-1-(3-(2-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 13) (R)-1-(3-(2-(4-phenoxyphenylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 14) (R)-1-(3-(2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 15) (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difluoethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 16) (R)-1-(3-(2-(1-(difluomethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-

4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

17) (R)-1-(3-(2-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

18) (R)-1-(3-(2-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

19) (R)-1-(3-(2-(1-(2-(diethylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

20) (R)-1-(3-(2-(1-(3-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

21) (R)-1-(3-(2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

22) (R)-1-(3-(2-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

23) (R)-1-(3-(2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

24) (R)-2-(4-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylxetamit,

25) (R)-1-(3-(2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)but-2-yn-1-on,

26) (R)-N-(3-(4-(1-(2-xyanoaxetyl)piperidin-3-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)phenyl)acrylamit,

27) 1-((3R,4R)-4-metyl-3-(metyl(2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

28) 3-((3R,4R)-4-metyl-3-(metyl(2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitrl,

29) N-(3-(2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)xclohexyl)acrylamit,

- 30) (R)-1-(3-(6-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 31) (R)-1-(3-(6-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 32) (R)-1-(3-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 33) (R)-1-(3-(6-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 34) (R)-1-(3-(6-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 35) (R)-2-(4-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylxetamit,
- 36) (R)-1-(3-(5-clo-2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 37) (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 38) (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 39) (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 40) (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 41) (R)-1-(3-(5-clo-2-(1-(3-metoxibenzyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 42) (R)-1-(3-(3-clo-6-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 43) (R)-1-(3-(3-clo-6-(4-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)phenylamino)-1H-

pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

44) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

45) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

46) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

47) (R)-2-(4-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylxetamit,

48) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

49) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

50) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

51) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

52) (R)-2-(4-(4-(1-acryloylpiperidin-3-ylamino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)axetonitril,

53) (R)-1-(3-(6-(1-*tert*-butyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

54) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

55) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

56) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

- 57) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 58) (R)-1-(3-(3-clo-6-(1-(3-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 59) (R)-1-(3-(3-clo-6-(isoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 60) (R)-2-(4-((4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-5-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylaxetamit,
- 61) (R)-1-(3-((5-clo-2-((4-morpholinophenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 62) (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-xylopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 63) (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-isobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 64) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 65) (R)-1-(3-((6-((1-isobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 66) (R)-1-(3-((6-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 67) (R)-1-(3-((6-((1-xylopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 68) (R)-1-(3-((5-clo-2-((4-(morpholin-4-cacbonyl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 69) (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-metyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 70) (R)-1-(3-((2-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-clo-7H-pyrolo[2,3-

d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

71) (R)-1-(3-(((6-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

72) (R)-1-(3-(((6-((1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

73) (R)-1-(3-(((6-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

74) (R)-1-(3-(((6-((1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

75) (R)-1-(3-(((2-((3-methylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

76) 1-((3S,4R)-3-(((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

77) 1-((3S,4R)-3-(((6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

78) (R)-1-(3-(((2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

79) (R)-1-(3-(((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

80) (R)-1-(3-(((2-((4-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)amino)-5-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

81) (R)-1-(3-(((2-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-5-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

82) (R)-1-(3-(((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

83) (R)-1-(3-(((5-flo-2-((3-methylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

- 84) 1-((3R,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 85) (R)-1-(3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 86) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 87) (R)-1-(3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(methyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 88) (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,
- 89) (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)amino)-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,
- 90) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 91) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 92) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 93) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 94) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 95) (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-(2-(diethylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 96) (R)-1-(3-((5-clo-2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 97) (R)-1-(3-((5-clo-2-((2-flo-4-morpholinophenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-

d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

98) (R)-1-(3-((5-clo-2-((3-flo-4-morpholinophenyl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

99) (R)-1-(3-((5-clo-2-((5-metylisoxazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

100) (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

101) (R)-1-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

102) (R)-1-(3-((2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

103) (R)-1-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

104) (R)-1-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

105) (R)-1-(3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

106) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

107) 1-((3R,4R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

108) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

109) (R)-1-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

110) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

- 111) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 112) (R)-1-(3-((6-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 113) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 114) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 115) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 116) (R)-1-(3-((3-clo-6-(isoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 117) (R)-1-(3-(3-clo-6-(5-metylisoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 118) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 119) (R)-1-(3-((3-clo-6-(isoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 120) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 121) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 122) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(2-(diethylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 123) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 124) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-

d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

125) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(3-methoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

126) 2-(4-((4-(((3R,4R)-1-acryloyl-4-methylpiperidin-3-yl)amino)-3-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)axetonitril,

127) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

128) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

129) (R)-1-(3-((6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(metylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

130) (R)-1-(3-((6-(isoxazol-4-ylamino)-3-(metylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

131) (R)-1-(3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(metylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

132) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(metylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

133) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(metylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

134) 2-(4-((4-(((3R,4R)-1-acryloyl-4-methylpiperidin-3-yl)amino)-3-(metylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)axetonitril,

135) 1-((3R,4R)-3-((6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(metylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

136) (R)-1-(3-((5-clo-2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

137) (R)-1-(3-((5-clo-2-(pyridin-3-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

- 138) 3-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)-3-oxopropannitril,
- 139) (R)-3-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril,
- 140) (R,E)-1-(3-((5-clo-2-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)but-2-en-1-on,
- 141) 1-((R)-3-((5-clo-2-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-xyclopropylprop-2-yn-1-ol,
- 142) 1-((R)-3-((5-clo-2-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)pent-2-yn-1-ol,
- 143) 1-((R)-3-((5-clo-2-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)but-2-yn-1-ol,
- 144) (R)-1-(3-((6-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 145) (R)-1-(3-((6-((1-(2-(diethylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 146) (R)-1-(3-((6-(isoxazol-4-ylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 147) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 148) (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,
- 149) (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,
- 150) (R)-4-((1-acryloylpiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,
- 151) (R)-1-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-

yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

152) (R)-1-(3-((2-((4-morpholinophenyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

153) (R)-1-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

154) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,

155) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,

156) (R,E)-4-((1-(2-xyano-4-metylpen-2-enoyl)piperidin-3-yl)oxy)-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,

157) (R,E)-4-((1-(2-xyano-3-xyclopropylacryloyl)piperidin-3-yl)oxy)-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,

158) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpen-2-ennitril,

159) 1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)-4-metyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

160) (E)-2-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-cacbonyl)-4-metylpen-2-ennitril,

161) (E)-2-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,

162) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpen-2-ennitril,

163) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-4,4-dimetylpen-2-ennitril,

164) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,

- 165) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopentylacrylonitril,
- 166) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,
- 167) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,
- 168) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-ennitril,
- 169) (E)-2-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metyl)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,
- 170) (E)-2-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-metyl)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-ennitril,
- 171) (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril,
- 172) (R,E)-2-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-ennitril,
- 173) (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril,
- 174) (R,E)-2-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)-4-metylpent-2-ennitril,
- 175) (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril,
- 176) (R,E)-3-xyclopropyl-2-(3-((6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-cacbonyl)acrylonitril,
- 177) (R,E)-2-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-cacbonyl)-3-xyclopropylacrylonitril,
- 178) (R,E)-2-(3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-

d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carbonyl)-4-methylpent-2-enitril,

179) (R,E)-2-(3-((5-clo-2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-carbonyl)-3-cyclopropylacrylonitril,

180) (R,E)-2-(3-((5-clo-2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-carbonyl)-4-methylpent-2-enitril,

181) (R,E)-2-(3-((3-clo-6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thio)piperidin-1-carbonyl)-3-cyclopropylacrylonitril,

182) (R,E)-3-cyclopropyl-2-(3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-fluoro-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-carbonyl)acrylonitril,

183) 2-clo-1-((3R,4R)-3-((3-clo-6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-methylpiperidin-1-yl)ethan-1-on,

184) (R)-1-(3-((6-((1-(2,2-difluoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

185) (R)-1-(3-((6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

186) (R)-1-(3-((6-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

187) (R)-1-(3-((6-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

188) (R)-1-(3-((6-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

189) (R)-1-(3-((6-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

190) (R)-1-(3-((6-((1-(2,2-difluoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

191) (R)-1-(3-((6-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

192) (R)-1-(3-(((6-((1-(*tert*-butyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-3-(methylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on, và

193) 1-((3S,4R)-3-((3-clo-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

13. Dược phẩm để điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh tăng sinh, bệnh quá tăng sinh, bệnh qua trung gian miễn dịch, ung thư hoặc khối u, chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của hợp chất này.