



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

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

(11)



1-0038799

(51)^{2020.01} C07D 487/04; A61P 37/00; A61K
31/519; A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2020-03743

(22) 28/12/2018

(86) PCT/KR2018/016812 28/12/2018

(87) WO 2019/132560 04/07/2019

(30) 10-2017-0183060 28/12/2017 KR

(45) 26/02/2024 431

(43) 25/09/2020 390

(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); JEONG, Seung Hwam (KR); KIM, Nam Youn (KR); JEE, Jun
Hee (KR).

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

(54) DẪN XUẤT AMINO-FLOPIPERIDIN LÀM CHẤT ỨC CHẾ KINAZA VÀ DƯỢC
PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 hoặc muối
được dụng của nó. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị
bệnh mà có liên quan đến hoạt tính ức chế kinaza.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất amino-flopiperidin có hoạt tính ức chế kinaza, quy trình điều chế nó, dược phẩm chứa nó và mô tả việc sử dụng dẫn xuất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza là enzym mà xúc tác quá trình phosphoryl hóa gốc đặc hiệu của các protein khác, và đóng vai trò quan trọng ở con đường chuyển đổi tín hiệu mà vận chuyển tín hiệu ngoại bào đến nhân. Ngoài ra, nó có liên quan ở các bệnh khác nhau in vivo. Khi bắt đầu hoặc phát triển bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, bệnh tăng sinh hoặc bệnh tăng sinh quá mức, và/hoặc bệnh qua trung gian miễn dịch, có bằng chứng là tế bào T (hoặc lympho bào T) và tế bào B (hoặc lympho bào B) đóng vai trò quan trọng.

Janus kinaza (sau đây được gọi là "JAK") là protein tyrosin kinaza tế bào chất mà đóng vai trò nòng cốt trong việc điều hòa chức năng tế bào ở hệ lympho-tạo huyết. Xytokin được biết là đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa tình trạng viêm, miễn dịch và chức năng tế bào bình thường, và JAK kích hoạt protein STAT (chất chuyển đổi tín hiệu và hoạt chất phiên mã) bằng cách phosphoryl hóa tyrosin để tạo con đường tín hiệu nhanh cho xytokin. Tín hiệu JAK/STAT được biết là có liên quan đến dị ứng, bệnh hen suyễn, bệnh tự miễn dịch (ví dụ, từ chối cấy ghép, viêm khớp dạng thấp, xơ cứng teo cơ một bên, đa xơ cứng v.v.), bệnh ung thư rắn, bệnh 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.

Thành viên của họ JAK ghép cặp với nhau để dàn xếp tín hiệu từ nhiều xytokin. Nó bao gồm JAK2 và JAK1 kết hợp với tín hiệu yếu tố sinh trưởng tạo huyết, và hỗn hợp của TYK2 và JAK2 quan trọng với tín hiệu interferon và góp phần vào sự dung nạp của vật chủ. JAK2 có thể gây thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, đặc biệt là khi nó liên quan đến tín hiệu yếu tố sinh trưởng tạo huyết và gây ra ức chế quá mức.

Biểu hiện của JAK1, JAK2, và TYK2 được tìm thấy được phân phối rộng rãi, trong khi biểu hiện của JAK3 bị hạn chế với lympho bào và được kết hợp với tín hiệu cho chuỗi gamma chung, thành viên của thụ thể IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 và IL-21, cụ thể là chuỗi gamma chung của họ IL-2. Ngay từ khi xytokin được liên kết, thụ thể mang JAK3 liền kề gần đó, mà gây tự phosphoryl hóa đầu cuối C chuỗi β . Kết quả là, nó gây ra hoạt hóa protein STAT, là bước quan trọng trong việc truyền lại tín hiệu đến nhân. JAK3 kiểm soát con đường tín hiệu của các xytokin khác nhau bằng quy trình này. Điều này làm cho JAK3 trở thành mục tiêu hấp dẫn để ức chế miễn dịch.

Tế bào B đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển bệnh tự miễn dịch và/hoặc viêm. Chất trị liệu dựa trên protein mà giảm tế bào B, ví dụ Rituxan, có hiệu quả trong bệnh viêm do tự kháng thể gây ra như viêm khớp dạng thấp. Vì vậy, chất ức chế protein kinaza mà đóng vai trò trong sự hoạt hóa tế bào B là chất trị liệu hữu ích để điều trị bệnh qua trung gian tế bào B, ví dụ, để sản xuất tự kháng thể.

Sự chuyển đổi tín hiệu bằng thụ thể tế bào B (BCR) điều hòa các đáp ứng tế bào B khác nhau, bao gồm tăng sinh và biệt hóa thành tế bào sản sinh kháng thể trưởng thành. BCR là phân tử điều hòa quan trọng của hoạt tính tế bào B, và sự chuyển đổi tín hiệu bất thường có thể gây ra sự tạo thành tự kháng thể gây bệnh dẫn đến số lượng lớn bệnh tự miễn dịch và/hoặc viêm và tăng sinh tế bào B đã giải điều hòa.

Tyrosin kinaza của Bruton (sau đây, được gọi là "BTK") là chất điều hòa quan trọng của sự phát triển, hoạt hóa, tín hiệu và sống sót của tế bào B. BTK liên quan đến con đường chuyển đổi tín hiệu được kích hoạt bằng cách liên kết các phối tử ngoại bào khác nhau với thụ thể bề mặt tế bào của chúng. Sau khi buộc thụ thể kháng nguyên tế bào B (BCR), hoạt tính của BTK bởi hành động trùng hợp của protein tyrosin kinaza Lyn và Syk là cần thiết để cảm ứng huy động canxi qua trung gian phospholipaza C- γ 2. Do đó, việc ức chế BTK có thể là sự tiếp cận trị liệu hữu ích trong việc chặn quy trình bắt đầu của bệnh qua trung gian tế bào B.

Như đã đề cập ở trên, Janus kinaza và kinaza gốc TEC đóng vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa tế bào T và/hoặc tế bào B liên quan đến sự phát triển của bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, bệnh tăng sinh hoặc bệnh tăng sinh quá mức, và bệnh qua trung gian miễn dịch. Do đó, sự phát triển của chất mà ức chế hiệu quả các bệnh này có thể hữu ích làm chất trị liệu liên quan. Các ví dụ cụ thể về bệnh mà có thể được điều trị và ngăn ngừa bao gồm bệnh ung thư, từ chối cấy ghép, đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, bệnh vảy nến, bệnh hen suyễn, viêm da dị ứng, viêm da cơ địa, eczema, bệnh tiểu đường type I, biến chứng tiểu đường, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, rối loạn tuyến giáp tự miễn dịch, rụng tóc toàn thân, hội chứng Sjogren và tương tự.

Chất ức chế JAK3 kinaza, tofacitinib (CP-690550) (Pfizer Inc.) gần đây được phê duyệt và đưa ra thị trường để điều trị viêm khớp dạng thấp. Ngoài ra, chất ức chế BTK kinaza, ibrutinib (PCI-32765) (Pharmacyclics) ở giai đoạn lâm sàng, nhưng tác dụng phụ nặng như phát ban da và tiêu chảy đã được báo cáo ở trường hợp lâm sàng. Vì vậy, cần phát triển chất ổn định và tác dụng 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 đã tìm thấy dẫn xuất amino-floperidin mới có hoạt tính ức chế tốt làm chất ức chế kinaza, do đó hoàn thành sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

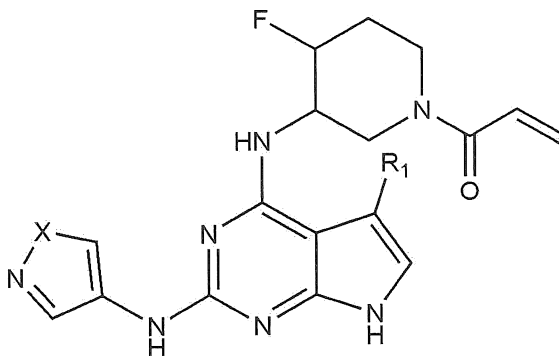
Mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất amino-floperidin có khả năng ức chế kháng kinaza, cụ thể là tyrosin kinaza, quy trình điều chế và sử dụng dẫn xuất này.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa dẫn xuất amino-floperidin làm thành phần hoạt tính.

Giải pháp kỹ thuật để giải quyết vấn đề

Để đạt được mục đích trên, hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 sau đây, hoặc muối dược dụng của nó được đề xuất trong bản mô tả này:

Công thức hóa học 1



trong đó, ở công thức hóa học 1,

R_1 là C_{1-5} alkyl, halogen, hoặc xyano,

X là N- R_2 , O, hoặc S,

R_2 là C_{1-5} alkyl, C_{1-5} haloalkyl, hoặc C_{3-6} xycloalkyl.

Tốt hơn là, R_1 là methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl,

neopentyl, bromo, clo, flo, hoặc xyano.

Tốt hơn là, R₂ là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ví dụ đại diện về hợp chất được thể hiện bởi công thức hóa học 1 như sau:

- 1) 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 2) 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 3) 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 4) 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 5) 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(isothiazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 6) 4-((3S,4R)-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-ylamino)-2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,
- 7) 4-((3S,4R)-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-ylamino)-2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,
- 8) 4-((3S,4R)-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-ylamino)-2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,
- 9) 4-((3S,4R)-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-ylamino)-2-(isoxazol-4-

ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,

10) 1-((3S,4R)-3-(2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-5-metyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

11) 1-((3S,4R)-4-flo-3-(2-(isoxazol-4-ylamino)-5-metyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on, và

12) 1-((3S,4S)-3-(5-clo-2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

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

Muối được dụng có thể thu được bằng 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 được thể hiện bằng công thức hóa học 1 trong dung môi hữu cơ hòa tan được trong nước, ví dụ, axeton, metanol, etanol hoặc axetonitril, tiếp theo là thêm axit hữu cơ hoặc axit vô cơ, và lọc và sấy tinh thể kết tủa. Ngoài ra, nó có thể được điều chế bằng cách đưa dung môi hoặc lượng quá mức axit từ hỗn hợp phản ứng cộng axit vào áp suất giảm và sau đó sấy phần cặn, hoặc bổ sung dung môi hữu cơ khác và sau đó lọc muối kết tủa. Tại thời điểm này, muối được ưu tiên có thể bao gồm muối có nguồn gốc từ axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric, axit axetic, axit

glycolic, axit lactic, axit pyruvic, axit malonic, axit succinic, axit glutaric, axit fumaric, axit malic, axit mandelic, axit tartaric, axit citric, axit ascorbic, axit palmitic, axit maleic, axit hydroxymaleic, axit benzoic, axit hydroxybenzoic, axit phenylacetic, axit cinnamic, axit salicylic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic hoặc axit toluensulfonic, và tương tự.

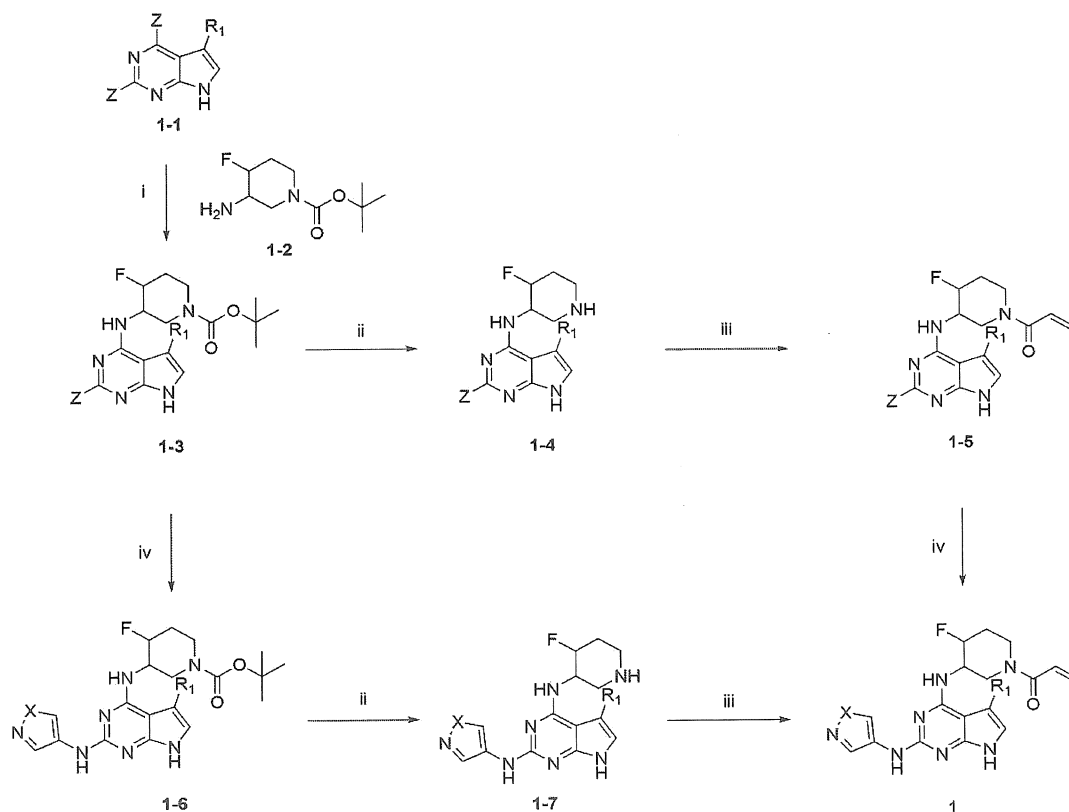
Muối không chấp nhận được về mặt được hoặc solvat của hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được sử dụng làm chất trung gian để sản xuất hợp chất có công thức hóa học 1, hoặc muối được dùng hoặc solvat của nó.

Hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế bao gồm không chỉ muối được dùng của nó, mà còn tất cả các solvat và hydrat có thể được điều chế từ đó, và cũng bao gồm tất cả các đồng phân lập thể có thể. Solvat, hydrat và đồng phân lập thể của hợp chất được thể hiện bởi công thức hóa học 1 có thể được điều chế và được sử dụng từ hợp chất có công thức hóa học 1 sử dụng phương pháp thông thường.

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

Ngoài ra, làm ví dụ, sáng chế có thể sản xuất hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 bằng sơ đồ phản ứng 1 dưới đây.

Sơ đồ phản ứng 1



(trong sơ đồ phản ứng 1, R_1 và X như được định nghĩa trước đó, Z là halogen, và tốt hơn là Z là clo)

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

Bước ii là phản ứng để loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1-3, là bước để điều chế hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1-4. Phản ứng tốt hơn là được thực hiện khi có mặt axit clohydric (tốt hơn là, axit clohydric 6N), và dung môi tốt hơn là metanol.

Bước iii là bước điều chế hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1-5 bằng cách phản ứng hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1-4 với axyl clorua. Phản ứng tốt hơn là được thực hiện ở -20°C đến 0°C khi có mặt trietylamin hoặc natri

hydro cacbonat. Ngoài ra, dung môi tốt hơn là hỗn hợp của diclometan hoặc tetrahydrofuran và nước.

Bước iv là bước điều chế hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 bằng cách phản ứng hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1-5 với amin. Phản ứng tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ cao khi có mặt axit trifloaxetic, và dung môi tốt hơn là 2-butanol.

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

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh mà có lợi cho hoạt tính ức chế kinaza, chứa hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1, hoặc muối được dụng, hydrat, solvat hoặc đồng phân của nó làm thành phần hoạt tính.

Trong trường hợp này, bệnh mà có liên quan đến hoạt tính ức chế kinaza bao gồm bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, bệnh tăng sinh hoặc bệnh tăng sinh quá mức, và bệnh qua trung gian miễn dịch, bệnh ung thư, khối u hoặc tương tự.

Thuật ngữ “ngăn ngừa” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ hành động bất kỳ để trì hoãn hoặc ức chế sự xuất hiện, lây lan hoặc tái phát của bệnh nêu trên bằng cách sử dụng chế phẩm theo sáng chế, và thuật ngữ “điều trị” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ hành động bất kỳ để cải thiện hoặc thay đổi triệu chứng của bệnh nêu trên cho tốt hơn bằng cách sử dụng chế phẩm theo sáng chế.

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

Chất mang thích hợp bao gồm, ví dụ, nước muối sinh lý, polyetylen glycol, etanol, dầu thực vật, và isopropyl myristat và tương tự. Chất pha loãng bao gồm, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, mannitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin và tương tự, nhưng không giới hạn ở đó. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan trong dầu, propylen glycol hoặc các dung môi khác thường được sử dụng để điều chế dung dịch tiêm. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành thuốc bôi déo hoặc kem cho ứng dụng dùng khu trú.

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

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

Liều được ưu tiên của hợp chất theo sáng chế có thể được biến đổi theo điều kiện và trọng lượng của bệnh nhân, cường độ bệnh, loại thuốc, và đường và thời gian sử dụng,

nhưng nó có thể phù hợp được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tuy nhiên, để đạt được tác dụng mong muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng hàng ngày với 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 sử dụng có thể được thực hiện một lần mỗi ngày hoặc với liều lượng được chia ra mỗi ngày qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Tùy thuộc vào phương pháp sử dụng, chế phẩm có thể chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 99% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 60% trọng lượng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho động vật có vú như chuột *rattus*, chuột, vật nuôi, người, qua các đường khác nhau. Việc sử dụng có thể được thực hiện bằng tất cả các phương pháp có thể, ví dụ như qua đường miệng, trực tràng, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, nội mạc tử cung, tiêm nội sọ.

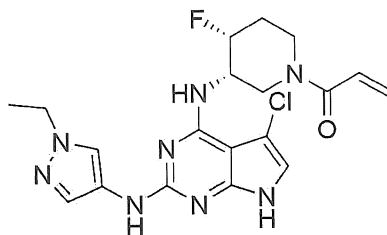
Tác dụng có lợi

Hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 theo sáng chế hoặc muối được dùng, hydrat, solvat hoặc đồng phân của nó có thể được sử dụng có ích để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh mà có 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 các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ này được đề xuất chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nên được hiểu là giới hạn phạm vi sáng chế ở các ví dụ này.

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



Bước 1: Điều chế tert-butyl (3S,4R)-3-((2,5-diclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiroperidin-1-carboxylat

Sau khi 2,4,5-triclo-7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin (2,0 g, 9,0 mmol) được hòa tan trong etanol (10,0 mL), N,N-diisopropyletylamin (4,8 mL, 28,0 mmol) và tert-butyl (3S,4R)-3-amino-4-flopiroperidin-1-carboxylat (2,0 g, 9,0 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 24 giờ. Sau khi bổ sung etyl axetat, nước cất được bổ sung và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ đã tách được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng sắc ký cột để thu 1,8 g (năng suất: 45,9%) của hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7,12(s, 1H), 6,35-6,33(m, 1H), 5,08-4,98(m, 1H), 4,52-4,49(m, 1H), 4,02-4,00(m, 1H), 3,75-3,73(m, 1H), 3,44-3,42(m, 1H), 2,09-1,46(m, 2H), 1,41(s, 9H)

Bước 2: Điều chế 2,5-diclo-N-((3S,4R)-4-flopiroperidin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

Dung dịch axit clohydric 6N (180,0 mL, dư) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào tert-butyl (3S,4R)-3-((2,5-diclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-flopiroperidin-1-carboxylat (1,8 g, 4,4 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, dung dịch phản ứng được cô đặc và sau đó phản ứng tiếp theo được thực hiện không có tách.

Bước 3: Điều chế 1-((3S,4R)-3-((2,5-diclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-

yl)amino)-4-floperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi 2,5-diclo-N-((3S,4R)-4-floperidin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (1,3 g, 4,0 mmol) và natri bicacbonat (1,8 g, 22,0 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran/nước cất (5,0 mL / 1,0 mL), acryloyl clorua (355,0 uL, 4,0 mmol) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau khi bổ sung etyl axetat, nước cất được bổ sung và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ đã tách được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Phần cặn được tách ra bằng sắc ký cột để thu 1,1 mg (năng suất: 67,5%) của hợp chất nêu ở đề mục.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,14(s, 1H), 6,92-6,87(m, 1H), 6,25-6,22(m, 1H), 5,78-5,76(m, 1H), 5,17-5,03(m, 1H), 4,60-4,28(m, 3H), 3,49-3,44(m, 1H), 3,23-3,20(m, 1H), 2,17-2,15(m, 1H), 2,01-1,94(m, 1H)

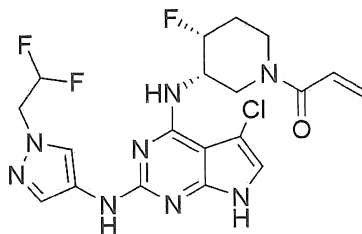
Bước 4: Điều chế 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-floperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

1-((3S,4R)-3-((2,5-diclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-4-floperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (1,0 g, 2,8 mmol) và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin (238,7 mg, 2,1 mmol) được hòa tan trong 2-butanol (10,0 mL). Sau khi bổ sung axit trifloaxetic (197,3 mL, 2,6 mmol), hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở 110°C trong 12 giờ, và sau đó dung môi được cô đặc. Sản phẩm phản ứng được làm trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N được hòa tan trong metanol, và phần cặn được tách ra bằng sắc ký cột để thu 179,0 mg (năng suất: 19,3%) của hợp chất nêu ở đề mục.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,96-7,91(m, 1H), 7,53-7,48(m, 1H), 6,84-6,62(m, 2H), 6,30-6,14(m, 1H), 5,81-5,61(m, 1H), 5,12-5,02(m, 1H), 4,55-4,41(m, 1H), 4,24-4,01(m, 4H), 3,53-3,41(m, 1H), 3,25-2,95(m, 1H), 2,20-2,17(m, 1H), 1,99-1,84(m,

1H), 1,44-1,39(m, 3H)

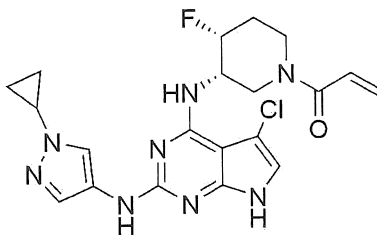
Ví dụ 2: Điều chế 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



29,3 mg (năng suất: 57,1%) của hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin ở ví dụ 1.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,10-7,99(m, 1H), 7,62-7,51(m, 1H), 6,84-6,61(m, 2H), 6,29-6,13(m, 1H), 5,82-5,60(m, 1H), 5,12-5,02(m, 1H), 4,55-4,41(m, 3H), 4,23-4,02(m, 1H), 3,52-3,40(m, 1H), 3,26-2,95(m, 1H), 2,22-2,11(m, 1H), 1,99-1,86(m, 1H), 1,32-1,28(m, 2H)

Ví dụ 3: Điều chế 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

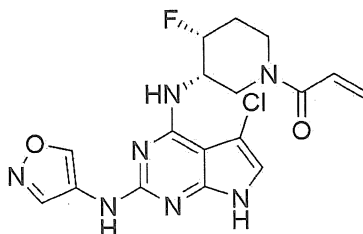


7,3 mg (năng suất: 13,3%) của hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin ở ví dụ 1.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,99-7,96(m, 1H), 7,50-7,48(m, 1H), 6,85-6,61(m, 2H), 6,29-6,15(m, 1H), 5,81-5,63(m, 1H), 5,14-5,04(m, 1H), 4,58-4,42(m, 1H),

4,27-4,01(m, 1H), 3,57-3,46(m, 2H), 3,26-2,97(m, 1H), 2,20-2,17(m, 1H), 2,01-1,98(m, 1H), 1,94-1,60(m, 1H), 1,04-0,89(m, 4H)

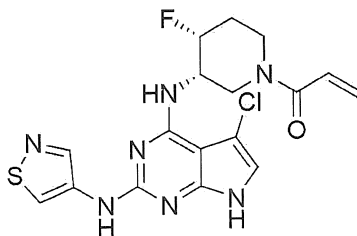
Ví dụ 4: Điều chế 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



18,7 mg (năng suất: 24,1%) của hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ isooxazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin ở ví dụ 1.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9,08-8,99(m, 1H), 8,51-8,40(m, 1H), 6,89-6,66(m, 2H), 6,33-6,09(m, 1H), 5,85-5,60(m, 1H), 5,15-4,98(m, 1H), 4,62-4,28(m, 1H), 4,27-3,96(m, 2H), 3,58-3,38(m, 1H), 3,09-2,65(m, 1H), 2,25-2,08(m, 1H), 1,97-1,78(m, 1H)

Ví dụ 5: Điều chế 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(isothiazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

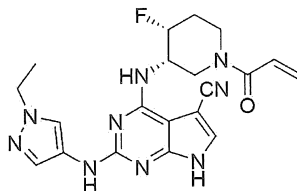


7,3 mg (năng suất: 40,3%) của hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ isothiazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin ở ví dụ 1.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9,00-8,85(m, 1H), 8,65-8,55(m, 1H), 7,15-

6,65(m, 2H), 6,35-6,10(m, 1H), 5,85-5,60(m, 1H), 5,20-5,05(m, 1H), 4,65-4,00(m, 3H), 3,60-3,40(m, 1H), 3,10-3,00(m, 1H), 2,10-1,90(m, 1H), 1,65-1,55(m, 1H)

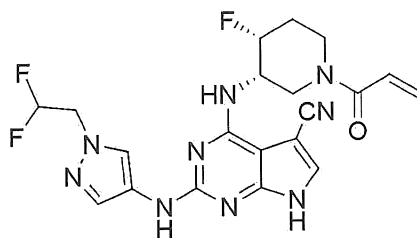
Ví dụ 6: Điều chế 4-((3S,4R)-1-acryloyl-4-fluoropiperidin-3-ylamino)-2-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril



2,8 mg (năng suất: 23,1%) của hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ 2,4-diclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril thay vì 2,4,5-triclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ở ví dụ 1.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,00-7,90(m, 1H), 7,60-7,50(m, 2H), 6,90-6,60(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,82-5,60(m, 1H), 5,20-5,00(m, 1H), 4,60-4,45(m, 1H), 4,30-4,00(m, 3H), 3,60-3,40(m, 1H), 2,25-2,10(m, 1H), 2,08-1,85(m, 2H), 1,63-1,52(m, 1H), 1,45-1,38(m, 3H)

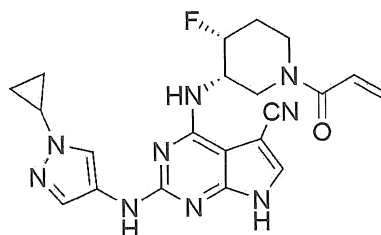
Ví dụ 7: Điều chế 4-((3S,4R)-1-acryloyl-4-fluoropiperidin-3-ylamino)-2-(1-(2,2-difluoetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril



5,6 mg (năng suất: 42,4%) của hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ 2,4-diclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril thay vì 2,4,5-triclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, và 1-(2,2-difluoetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin ở ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,17-7,97(m, 1H), 7,70-7,50(m, 2H), 6,90-6,60(m, 1H), 6,33-5,98(m, 2H), 5,82-5,60(m, 1H), 5,20-5,00(m, 1H), 4,60-4,40(m, 3H), 4,30-3,00(m, 3H), 2,25-2,10(m, 1H), 2,02-1,85(m, 1H), 1,65-1,50(m, 1H)

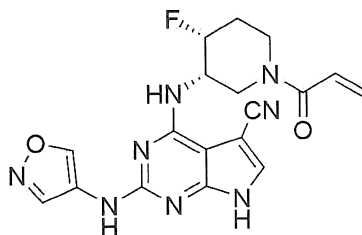
Ví dụ 8: Điều chế 4-((3S,4R)-1-acryloyl-4-fluoropiperidin-3-ylamino)-2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril



4,1 mg (năng suất: 32,8%) của hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ 2,4-diclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril thay vì 2,4,5-triclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin ở ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,05-7,97(m, 1H), 7,60-7,50(m, 2H), 6,90-6,60(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,82-5,60(m, 1H), 5,20-5,00(m, 1H), 4,62-4,40(m, 1H), 4,30-4,00(m, 1H), 3,60-3,30(m, 2H), 3,10-3,00(m, 1H), 2,30-2,10(m, 1H), 2,05-1,95(m, 1H), 1,65-1,55(m, 1H), 1,08-0,93(m, 4H)

Ví dụ 9: Điều chế 4-((3S,4R)-1-acryloyl-4-fluoropiperidin-3-ylamino)-2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril

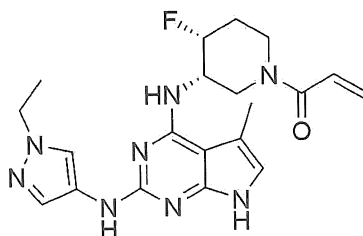


11,5 mg (năng suất: 12,2%) của hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ 2,4-diclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril thay vì

2,4,5-triclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, và isooxazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin ở ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9,10-9,00(m, 1H), 8,50-8,40(m, 1H), 7,63-7,55(m, 1H), 6,90-6,65(m, 1H), 6,30-6,10(m, 1H), 5,85-5,60(m, 1H), 5,20-5,05(m, 1H), 4,65-4,00(m, 3H), 3,65-3,00(m, 2H), 2,10-1,90(m, 1H), 1,65-1,50(m, 1H)

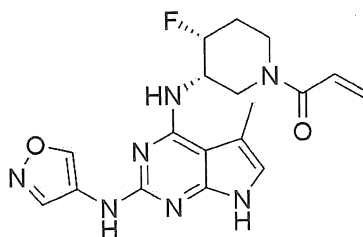
Ví dụ 10: Điều chế 1-((3S,4R)-3-(2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-5-metyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



13,8 mg (năng suất: 41,4%) của hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ 2,4-diclo-5-metyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin thay vì 2,4,5-triclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ở ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,85(m, 1H), 7,50-7,40(m, 1H), 6,90-6,60(m, 1H), 6,52(s, 1H), 6,33-6,13(m, 1H), 5,85-5,60(m, 1H), 5,20-5,02(m, 1H), 4,55-4,40(m, 1H), 4,15-4,00(m, 3H), 3,55-3,40(m, 1H), 3,30-2,98(m, 1H), 2,40-2,30(m, 3H), 2,25-1,55(m, 3H), 1,45-1,32(m, 3H)

Ví dụ 11: Điều chế 1-((3S,4R)-4-flo-3-(2-(isoxazol-4-ylamino)-5-metyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

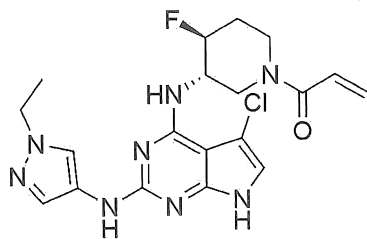


10,4 mg (năng suất: 13,5%) của hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống

như ở ví dụ 1, ngoại trừ 2,4-diclo-5-metyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin thay vì 2,4,5-triclo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, và isooxazol-4-amin được sử dụng thay vì 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin ở ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9,10-9,00(m, 1H), 8,50-8,40(m, 1H), 6,95-6,68(m, 1H), 6,60-6,52(m, 1H), 6,33-6,13(m, 1H), 5,85-5,60(m, 1H), 5,20-5,02(m, 1H), 4,55-4,40(m, 1H), 4,35-4,00(m, 2H), 3,60-3,40(m, 1H), 3,10-3,00(m, 1H), 2,36(s, 3H), 2,10-1,95(m, 2H)

Ví dụ 12: Điều chế 1-((3S,4S)-3-(5-clo-2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



14,4 mg (năng suất: 15,5%) của hợp chất nêu ở đề mục thu được theo cách giống như ở ví dụ 1, ngoại trừ tert-butyl(3S,4S)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay vì tert-butyl(3S,4R)-3-amino-4-flopiperidin-1-carboxylat ở ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95-7,88(m, 1H), 7,55-7,48(m, 1H), 6,88-6,60(m, 2H), 6,30-6,15(m, 1H), 5,85-5,60(m, 1H), 5,15-4,97(m, 1H), 4,60-4,35(m, 1H), 4,15-4,05(m, 2H), 4,04-3,92(m, 1H), 3,90-3,65(m, 2H), 2,20-1,80(m, 3H), 1,48-1,35(m, 3H)

Ví dụ thử nghiệm 1: Đo hoạt tính ức chế kháng enzym JAK3 và BTK

Các hoạt tính ức chế JAK3 và BTK kinaza được đo cho hợp chất được điều chế ở ví dụ bằng phân tích in vitro trên nền tảng ADP Glow (Glo).

Cụ thể là, hoạt tính ức chế kháng JAK3 và BTK kinaza được đo sử dụng bộ kit

xét nghiệm JAK3 kinaza (Promega, V9441) và bộ kit xét nghiệm BTK kinaza (Promega, V9071) được mua từ Promega. JAK3 và BTK tinh khiết tái tổ hợp của người được pha loãng với 1 x đệm phản ứng kinaza (JAK3: 40 mM Tris-Cl, độ pH 7,5, 20 mM MgCl₂, 0,1 mg/mL BSA và 50 uM DTT/BTK: 40 mM Tris-Cl, độ pH 7,5, 20 mM MgCl₂, 0,1 mg/mL BSA, 2 mM MnCl₂ và 50 uM DTT) và được bổ sung vào tấm 96 lỗ (JAK3: nồng độ cuối là 4 ng với mỗi phản ứng/BTK: nồng độ cuối là 8 ng với mỗi phản ứng). Hợp chất được điều chế ở ví dụ trước đó được xử lý để được dung dịch nước DMSO 1% cuối, và dung dịch hỗn hợp thuốc nền chứa ATP (JAK3: nồng độ cuối là 5 uM/BTK: nồng độ cuối là 10 uM) và 0,2 ug/uL Poly(Glu4, Tyr1)peptit (nồng độ cuối JAK3 và BTK) trong tổng 25 uL chất phản ứng được bổ sung vào tấm 96 lỗ để bắt đầu phản ứng enzym. Sau khi ủ (30°C) trong 1 giờ, thể tích tương đương (25 uL với mỗi phản ứng) của ADP Glo được bổ sung và ủ (30°C) trong 40 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó, chất phản ứng phát hiện kinaza (50 uL với mỗi phản ứng) được bổ sung và ủ (30°C) trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hoạt tính kinaza được đo bằng phương pháp hóa phát quang theo hướng dẫn của bộ kit xét nghiệm ADP Glo kinaza, và hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế được tính. Để phân tích kết quả của mỗi hợp chất, Microsoft Excel được sử dụng, và giá trị IC₅₀ được tính bằng phần mềm SigmaPlot. Kết quả được thể hiện ở bảng 1 dưới đây. Ngoài ra, để so sánh, Tofacitinib và Ibrutinib được đánh giá theo cách tương tự.

Bảng 1

Ví dụ số	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
1	0,1	0,6
2	0,1	0,8
3	0,1	0,8
4	0,2	3,2

5	0,6	3,9
6	0,2	0,9
7	0,2	0,8
8	0,3	0,9
9	0,3	2,2
10	0,5	3,3
11	0,7	9,1
12	0,2	1,0
Tofacitinib	3,3	-
Ibrutinib	-	0,7

Ví dụ thử nghiệm 2: Xét nghiệm tế bào qua trung gian JAK3 (Xét nghiệm HT-2/IL-2)

Các hoạt tính ức chế kháng JAK3 kinaza ở mức tế bào được đo cho hợp chất được điều chế ở ví dụ bằng phân tích in vitro phosphoryl hóa STAT5 do kích thích IL-2 gây ra ở tế bào HT-2. Cụ thể là, sự phosphoryl hóa STAT5 được phân tích sử dụng bộ kit xét nghiệm HTRF®phospho-STAT5 (Tyr694) (Cisbio, 64AT5PEG), được mua từ Cisbio. Tế bào HT-2 được nuôi cấy trong 2 giờ ở môi trường không có yếu tố sinh trưởng. Tế bào HT-2 đã nuôi cấy được phân phối vào tám 96 lỗ bằng 50 ul để có mật độ $2,5 \times 10^5$ tế bào/lỗ. Hợp chất được điều chế ở ví dụ trước đó được điều chế để có dung dịch nước DMSO 0,3% cuối, và tế bào HT-2 được xử lý bằng hợp chất trong 30 phút. Sau khi xử lý hợp chất, IL-2 được điều chế để có nồng độ cuối là 20 ng/ml, và tế bào HT-2 được xử lý trong 10 phút. Tế bào sau đó được phá vỡ bằng cách xử lý bộ đệm ly giải trong 30 phút. Mức phosphoryl hóa STAT5 được đo theo hướng dẫn của bộ kit xét nghiệm HTRF® phospho-STAT5, và hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế được tính. Để phân tích kết quả của mỗi hợp chất, Microsoft Excel được sử dụng, và giá trị IC_{50} được tính bằng phần mềm SigmaPlot.

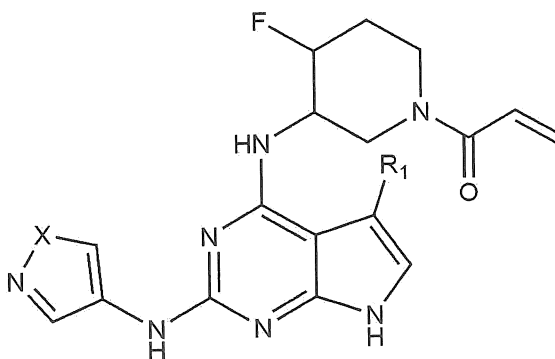
Bảng 2

Ví dụ số	JAK3 Cell IC ₅₀ (nM)
1	30,9
2	49
4	51,8
5	288,3
9	282,0
10	241,5
11	248
12	25,4

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 sau đây, hoặc muối được dụng của nó:

Công thức hóa học 1



trong đó, ở công thức hóa học 1,

R_1 là C_{1-5} alkyl, halogen, hoặc xyano,

X là N- R_2 , O, hoặc S,

R_2 là C_{1-5} alkyl, C_{1-5} haloalkyl, hoặc C_{3-6} xycloalkyl.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó R_1 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, bromo, clo, flo, hoặc xyano.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó R_2 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1,

trong đó hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 là hợp chất bất kỳ

được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

- 1) 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 2) 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 3) 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 4) 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 5) 1-((3S,4R)-3-(5-clo-2-(isothiazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 6) 4-((3S,4R)-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-ylamino)-2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,
- 7) 4-((3S,4R)-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-ylamino)-2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,
- 8) 4-((3S,4R)-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-ylamino)-2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,
- 9) 4-((3S,4R)-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-ylamino)-2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril,
- 10) 1-((3S,4R)-3-(2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-5-metyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 11) 1-((3S,4R)-4-flo-3-(2-(isoxazol-4-ylamino)-5-metyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on, và

12) 1-((3S,4S)-3-(5-clo-2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

5. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, bệnh tăng sinh, bệnh tăng sinh quá mức, bệnh qua trung gian miễn dịch, bệnh ung thư hoặc khối u, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối dược dụng của nó.