



(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)



1-0039087

(51)^{2020.01} C07D 487/04; A61P 37/00; A61K
31/519; A61P 29/00

(13) B

(21) 1-2020-03708

(22) 28/12/2018

(86) PCT/KR2018/016814 28/12/2018

(87) WO 2019/132562 04/07/2019

(30) 10-2017-0183061 28/12/2017 KR

(45) 25/03/2024 432

(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); JUN, Sun Ah (KR); KIM, Nam Youn (KR); LEE, Jun Hee (KR).

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

(54) HỢP CHẤT DẪN XUẤT OXY-FLOPIPERIDIN DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ
KINAZA

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức hóa học 1 sau đây, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, và hợp chất theo sáng chế này có thể được sử dụng một cách hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến các tác động ức chế kinaza.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dẫn xuất oxy-floperidin có hoạt tính ức chế kinaza, quy trình điều chế hợp chất này và việc sử dụng chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza là enzym xúc tác cho quá trình phosphoryl hóa các gốc đặc hiệu của các protein khác, và đóng vai trò quan trọng trong các con đường truyền tín hiệu mà truyền các tín hiệu ngoại bào đến nhân. Ngoài ra, protein này cũng liên quan đến nhiều loại bệnh *in vivo*. Trong quá trình khởi phát và phát triển bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh tăng sinh hoặc bệnh quá tăng sinh và/hoặc bệnh được điều tiết bởi miễn dịch, có nhiều bằng chứng cho thấy rằng các tế bào T (hoặc các lympho bào T) và các tế bào B (hoặc các lympho bào B) đóng vai trò quan trọng.

Janus kinaza (sau đây được đề cập đến là "JAK") là protein bào tương tyrosin kinaza đóng vai trò then chốt trong việc điều hòa chức năng tế bào trong hệ lympho-tạo máu. Các xytokin được biết đến là đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa chứng viêm, tính miễn dịch và chức năng tế bào bình thường, và JAK hoạt hóa protein STAT (Signal Transducer and Activators of Transcription-tác nhân truyền tín hiệu và tác nhân hoạt hóa phiên mã) thông qua quá trình phosphoryl hóa tyrosin để có được con đường truyền tín hiệu nhanh đến xytokin. Việc truyền tín hiệu JAK/STAT đã được biết đến là có liên quan đến các bệnh dị ứng, bệnh hen, bệnh tự miễn (chẳng hạn như, chứng thải loại mảnh ghép, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh đa xơ cứng, v.v.), các bệnh ung thư thể rắn, bệnh ung thư máu (chẳng hạn như, 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 bắt cặp với nhau để điều tiết các tín hiệu từ nhiều loại xytokin. Họ này bao gồm JAK2 và JAK1 liên quan đến quá trình truyền tín hiệu yếu

tổ tăng trưởng tạo máu, và tổ hợp của TYK2 và JAK2 quan trọng trong quá trình truyền tín hiệu interferon và góp phần vào sự dung nạp vật chủ. JAK2 có thể gây thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, đặc biệt là khi nó liên quan đến quá trình truyền tín hiệu yếu tố tăng trưởng tạo máu và gây ra sự ức chế quá mức.

Sự biểu hiện của JAK1, JAK2 và TYK2 được thấy là phân bố rộng rãi, trong khi sự biểu hiện của JAK3 bị giới hạn ở các lympho bào và có liên quan đến quá trình truyền tín hiệu cho 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 gắn kết, thì thụ thể này mang JAK3 liền kề bên cạnh, JAK3 này cảm ứng sự tự phosphoryl hóa của các đầu tận C của chuỗi β . Kết quả là, điều này gây ra sự hoạt hóa protein STAT, là một bước quan trọng trong quá trình chuyển phát tín hiệu đến nhân. JAK3 kiểm soát các con đường tín hiệu của nhiều xytokin thông qua quy trình này. Điều này khiến cho JAK3 thành mục tiêu hấp dẫn cho quá trình ức chế miễn dịch.

Các tế bào B đóng vai trò quan trọng trong quá trình phát triển bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm. Các chất trị liệu gốc protein khử các tế bào B, ví dụ, Rituxan, cho tác dụng trong các bệnh viêm do tự kháng thể cảm ứng như bệnh viêm khớp dạng thấp. Do đó, chất ức chế protein kinaza mà có vai trò trong quá trình hoạt hóa tế bào B là chất trị liệu hữu dụng để điều trị các bệnh được điều tiết bởi tế bào B, ví dụ, để sản sinh ra các tự kháng thể.

Việc truyền tín hiệu thông qua thụ thể tế bào B (BCR) điều hòa nhiều đáp ứng tế bào B khác nhau, bao gồm sự tăng sinh và biệt hóa thành các tế bào sản sinh kháng thể trưởng thành. BCR là phần tử điều hòa quan trọng của hoạt tính tế bào B, và việc truyền tín hiệu bất thường có thể gây ra sự hình thành các tự kháng thể gây bệnh ra gây nhiều bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm và gây ra sự tăng sinh của các tế bào B mất điều hòa.

Tyrosin kinaza Bruton (sau đây, được đề cập đến là "BTK") là chất điều hòa quan trọng cho sự phát triển, hoạt hóa, truyền tín hiệu và sống sót của tế bào B. BTK có trong con đường truyền tín hiệu được khởi phát bằng cách gắn kết các phối tử

ngoại bào với các thụ thể bề mặt tế bào của chúng. Sau khi nối thụ thể kháng nguyên tế bào B (BCR), thì cần phải có hoạt tính của BTK bởi tác động trùng khớp của protein tyrosin kinaza Lyn và Syk để kích thích sự huy động canxi được điều tiết bởi phospholipaza C- γ 2. Do đó, việc ức chế BTK có thể là một phương pháp trị liệu hữu dụng để ngăn chặn quá trình khởi phát của các bệnh được điều tiết bởi tế bào B.

Như được nêu ở trên, Janus kinaza và kinaza gốc TEC đóng vai trò quan trọng trong quá trình hoạt hóa tế bào T và/hoặc tế bào B liên quan đến sự phát triển bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh tăng sinh hoặc bệnh quá tăng sinh, và bệnh được điều tiết bởi miễn dịch. Do đó, sự phát triển của các chất ức chế một cách hiệu quả các bệnh này có thể hữu dụng để làm chất trị liệu liên quan. Các ví dụ cụ thể về các bệnh mà có thể được điều trị và ngăn ngừa bao gồm bệnh ung thư, chứng thải loại mảnh ghép, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh vảy nến, bệnh hen, bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da cơ địa, bệnh eczema, bệnh tiểu đường typ I, biến chứng tiểu đường, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, rối loạn tuyến giáp tự miễn, chứng rụng lông tóc toàn cơ thể, hội chứng Sjogren và các bệnh tương tự.

Chất ức chế JAK3 kinaza là tofacitinib (CP-690550) (Pfizer Inc.) hiện đang được phê chuẩn và bán trên thị trường để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp. Ngoài ra, chất ức chế BTK kinaza là ibrutinib (PCI-32765) (Pharmacyclics) đang ở giai đoạn lâm sàng, nhưng đã có báo cáo về các tác dụng phụ nghiêm trọng như phát ban trên da và tiêu chảy trong các trường hợp lâm sàng. Vì vậy, cần phải phát triển chất có hiệu quả và ổn định hơn để 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 phát hiện ra hợp chất oxy-flopiperidin mới có hoạt tính ức chế ưu việt dùng làm chất ức chế kinaza, từ đó hoàn thành sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất oxy-flopiperidin có khả năng ức

chế kháng kinaza, đặc biệt là tyrosin kinaza, quy trình điều chế các hợp chất này và việc sử dụng chúng.

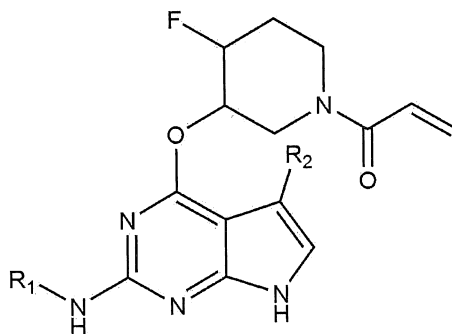
Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa hợp chất oxy-flopiperidin này làm thành phần hoạt tính.

Mô tả chi tiết sáng chế

Giải pháp kỹ thuật

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

Công thức hóa học 1



trong đó, trong công thức hóa học 1 này,

R_1 là pyrazolyl, isooxazolyl, isothiazolyl, phenyl, hoặc benzothiazolyl, trong đó R_1 không được thế hoặc được thế bằng R_a ,

R_a là C_{1-5} alkyl, C_{1-5} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-5} hydroxyalkyl, morpholino, tetrahydropyranyl, hoặc piperidinyl, và

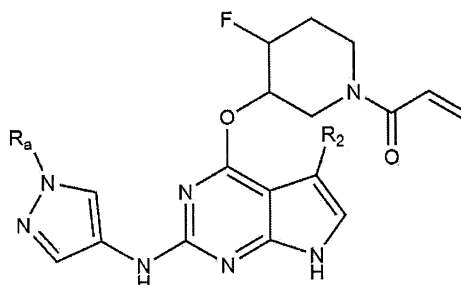
R_2 là hydro, C_{1-5} alkyl, halogen, hoặc xyano.

Tốt hơn là, R_a 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, xyclohexyl, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, morpholino, tetrahydropyranyl, hoặc piperidinyl.

Tốt hơn là, R_2 là hydro, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, flo, clo, brom, hoặc xyano.

Tốt hơn là, công thức hóa học 1 được thể hiện bằng công thức hóa học 1-1 sau đây:

Công thức hóa học 1-1

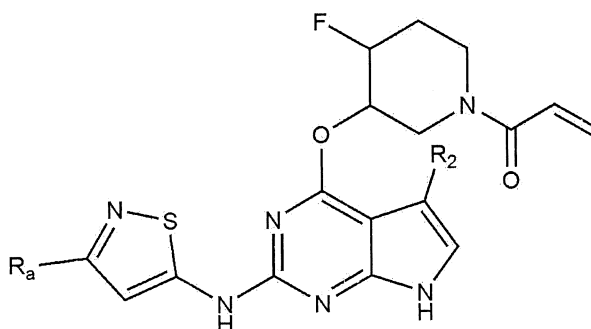


trong đó, trong công thức hóa học 1-1 này, R_a và R_2 là như được xác định ở trên.

Tốt hơn là, trong công thức hóa học 1-1 này, R_a là C_{1-5} alkyl, C_{1-5} haloalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-5} hydroxyalkyl, tetrahydropyranyl, hoặc piperidinyl, và tốt hơn nữa là etyl, 2,2-difloetyl, xyclopropyl, 2-hydroxyetyl, tetrahydropyranyl, hoặc piperidinyl. Tốt hơn là, trong công thức hóa học 1-1 này, R_2 là hydro, C_{1-5} alkyl, halogen, hoặc xyano, và tốt hơn nữa là hydro, metyl, flo, clo, hoặc xyano.

Tốt hơn là, công thức hóa học 1 được thể hiện bằng công thức hóa học 1-2 sau đây:

Công thức hóa học 1-2



trong đó, trong công thức hóa học 1-2 này, R_a và R_2 là như được xác định ở trên.

Tốt hơn là, trong công thức hóa học 1-2 này, R_a là C_{1-5} alkyl, và tốt hơn nữa là metyl. Tốt hơn là, trong công thức hóa học 1-2 này, R_2 là hydro, hoặc C_{1-5} alkyl,

và tốt hơn nữa là hydro hoặc metyl.

Các ví dụ điển hình về hợp chất có công thức hóa học 1 là như sau:

- 1) 1-(trans-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 2) 1-(trans-3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 3) 1-(trans-3-((2-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 4) 1-(cis-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 5) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 6) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 7) 1-((3S,4R)-4-flo-3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 8) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 9) 1-(trans-3-((5-clo-2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 10) 1-(trans-3-((5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 11) 1-(trans-3-((5-clo-2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 12) 4-((trans-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril,

- 13) 4-(((trans-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino))-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril,
- 14) 4-(((trans-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-yl)oxy)-2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino))-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril,
- 15) 1-(cis-3-((2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy))-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 16) 1-(cis-3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy))-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 17) 1-(cis-3-((2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy))-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 18) 1-(cis-3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy))-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 19) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy))-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 20) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy))-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 21) 1-((3S,4R)-4-flo-3-((5-metyl-2-((3-methylisothiazol-5-yl)amino))-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 22) 1-((3S,4R)-3-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yloxy))-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 23) 1-(trans-4-flo-3-((2-(isoxazol-4-ylamino))-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 24) 1-((3R,4R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy))-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 25) 1-((3S,4S)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy))-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 26) 1-((3S,4R)-3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-

d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

27) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

28) 1-((3R,4S)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

29) 1-((3R,4S)-4-flo-3-((2-(isoxazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

30) 1-((3S,4R)-4-flo-3-((2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

31) 1-((3R,4S)-4-flo-3-((2-((4-morpholinophenyl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

32) 1-((3R,4S)-4-flo-3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

33) 1-((3R,4S)-4-flo-3-((2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

34) 1-((3R,4S)-3-((2-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

35) 1-((3R,4S)-3-((2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on, và

36) 1-((3S,4R)-4-flo-3-((2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng muối, đặc biệt là muối được dụng. Các muối thường được sử dụng trong lĩnh vực này, như các muối cộng axit tạo ra nhờ các axit tự do được dụng, có thể được sử dụng làm muối này không giới hạn. Thuật ngữ “muối được dụng” như được sử dụng ở đây đề cập đến muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ bất kỳ của hợp chất có công thức hóa học 1 có nồng độ có tác động hiệu quả do muối này tương đối không độc và gây hại cho bệnh nhân

và có các tác dụng phụ không làm suy giảm độ hiệu nghiệm có ích của hợp chất trên.

Muối được dụng có thể được thu nhận bằng các phương pháp thông dụng bằng cách sử dụng các 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 trộn lẫn được với nước, chẳng hạn như, axeton, metanol, etanol hoặc axetonitril, sau đó bổ sung axit hữu cơ hoặc axit vô cơ vào, và lọc và làm khô các tinh thể kết tủa. Theo một cách khác, muối được dụng có thể được điều chế bằng cách đưa dung môi hoặc lượng axit dư từ hỗn hợp phản ứng đã bổ sung axit vào điều kiện áp suất giảm và sau đó làm khô phần cặn, hoặc bằng cách bổ sung dung môi hữu cơ khác vào và sau đó lọc muối kết tủa. Tại thời điểm này, các muối được ưu tiên có thể bao gồm 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 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 phenylaxetic, axit cinnamic, axit salicylic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic hoặc axit toluensulfonic, và axit tương tự.

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

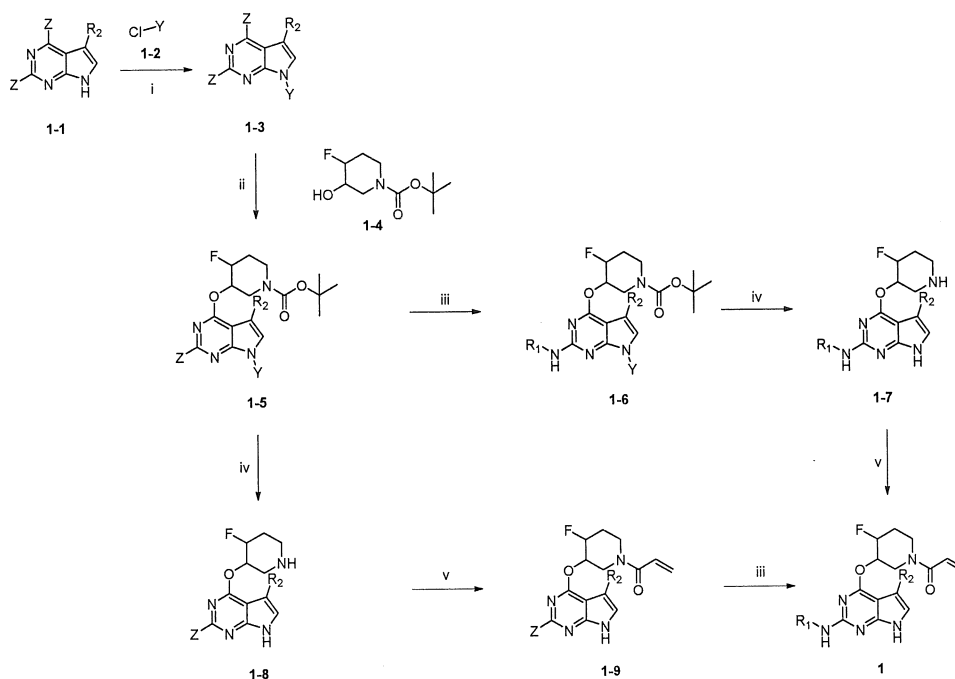
Hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế không những bao gồm các muối được dụng của nó, mà còn bao gồm tất cả các solvat và hydrat có thể được điều chế từ đó, và còn bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có. Solvat, hydrat và chất đồng phân lập thể của hợp chất có công thức hóa học 1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

Ngoài ra, hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng kết tinh hoặc ở dạng không kết tinh, và khi hợp chất có công thức hóa học 1 này được điều chế ở dạng kết tinh, thì hợp chất này có thể tùy ý được hydrat hóa hoặc được solvat hóa. Theo sáng chế, hợp chất có công thức hóa học 1 có thể không

chỉ bao gồm hydrat hóa học lượng pháp, mà còn bao gồm cả hợp chất chứa nhiều lượng nước khác nhau. Solvat của hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế bao gồm cả solvat hóa học lượng pháp và solvat phi hóa học lượng pháp.

Ngoài ra, ví dụ, sáng chế có thể tạo ra hợp chất 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 này, R₁ và R₂ là như được xác định ở trên, Y là 4-methylbenzylsulfonyl hoặc 2-(trimethylsilyl)etoxymetyl, Z là halogen, và tốt hơn nếu 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. Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ 0°C hoặc nhiệt độ thấp hơn trong điều kiện bazơ, và dung môi tốt hơn là axeton, tetrahydrofuran hoặc dimethylformamit.

Bước ii là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-5 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 1-3 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-4. Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ 0°C hoặc nhiệt độ thấp hơn hoặc

ở nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ cao khi có mặt bazơ, và bazơ này tốt hơn là natri hydrua, xesi carbonat hoặc diisopropyletylamin. Hơn nữa, dung môi tốt hơn là tetrahydrofuran, etanol, và dimetylformamit.

Bước iii là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-6 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 1-5 phản ứng với R_1-NH_2 . Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $100^{\circ}C$ đến $120^{\circ}C$ khi có mặt phối tử, chất xúc tác paladi và bazơ, hoặc theo một cách khác ở nhiệt độ cao khi có mặt axit trifloaxetic, và dung môi tốt hơn là 1,4-dioxan, tert-butanol hoặc 2-butanol.

Bước iv là phản ứng nhằm loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức hóa học 1-6, là bước nhằm điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-7. Tốt hơn là sẽ phản ứng trong điều kiện axit (tốt hơn là, điều kiện axit clohydric 6N) và sau đó phản ứng với dung dịch amoniac chứa nước, hoặc theo một cách khác, sẽ phản ứng với florua, tốt hơn là tetrabutylamonium florua, trong điều kiện bazơ, và dung môi tốt hơn là metanol, tetrahydrofuran, hoặc 1,4-dioxan.

Bước v là bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 1 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 1-7 phản ứng với axyl clorua. Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-20^{\circ}C$ đến $0^{\circ}C$ khi có mặt trietylamin hoặc natri hydro carbonat. Hơn nữa, dung môi này tốt hơn là hỗn hợp của diclometan hoặc tetrahydrofuran và nước.

Hơn nữa, như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1, hợp chất có công thức hóa học 1-5, hợp chất có công thức hóa học 1-8, hợp chất có công thức hóa học 1-9, và hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được điều chế theo thứ tự này, và từng bước iv, v, và iii giống như được mô tả ở trên, ngoại trừ các chất phản ứng.

Theo một phương án khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh, dược phẩm này có lợi cho tác động ức chế kinaza, chứa hợp chất có công thức hóa học 1, hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của nó làm thành phần hoạt tính.

Trong trường hợp này, các bệnh liên quan đến tác động ức chế kinaza bao gồm bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh tăng sinh hoặc bệnh quá tăng sinh, và bệnh được

điều tiết bởi miễn dịch, bệnh ung thư, khối u hoặc dạng bệnh tương tự.

Thuật ngữ “ngăn ngừa” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ tác động bất kỳ để trì hoãn hoặc ức chế sự xuất hiện, lan rộng hoặc tái phát của các bệnh nêu ở trên bằng cách dùng được phẩm theo sáng chế, và thuật ngữ “điều trị” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ tác động bất kỳ để cải thiện hoặc thay đổi các triệu chứng của các bệnh trên theo hướng tốt hơn bằng cách dùng được phẩm theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở các dạng để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa theo tiêu chuẩn dược lý thực tiễn. Dược phẩm này có thể chứa các chất phụ gia như chất mang, chất hỗ trợ hoặc chất pha loãng được dùng 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 chất tương tự. Chất pha loãng bao gồm, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin và chất tương tự, nhưng không giới hạn ở đó. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan trong dầu, propylen glycol hoặc các dung môi khác thường được sử dụng trong quy trình điều chế dung dịch tiêm. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được phối trộn ở dạng thuốc mỡ hoặc kem để sử dụng tại chỗ.

Dạng liều lượng dược lý của hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm việc sử dụng hợp chất này ở dạng muối được dụng hoặc solvat của nó, và sử dụng hợp chất này một mình hoặc dưới dạng tổ hợp và/hoặc hỗn hợp thích hợp cùng với các hợp chất hoạt được khác.

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

Liều được ưu tiên của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo tình trạng

bệnh lý và thể trọng của bệnh nhân, mức độ trầm trọng của bệnh, loại thuốc, và đường sử dụng và thời gian sử dụng, nhưng liều này có thể được lựa chọn một cách thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Tuy nhiên, để đạt được hiệu quả mong muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng hằng ngày với liều nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100mg/kg (thể trọng), và tốt hơn là từ 0,001 đến 100mg/kg (thể trọng). Việc dùng có thể được thực hiện một lần mỗi ngày hoặc theo các liều chia nhỏ mỗi ngày qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Tùy thuộc vào phương thức dùng, dược phẩm này có thể chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 99% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 60% trọng lượng.

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

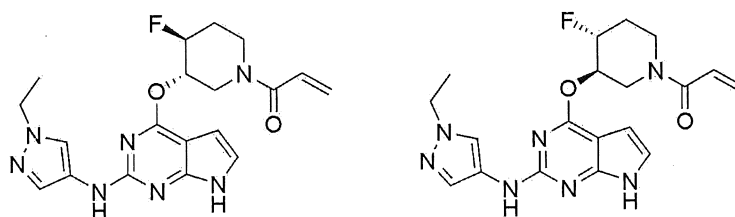
Hiệu quả thực hiện sáng chế

Hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế hoặc muối dược dụng, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của hợp chất này có thể được sử dụng một cách hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến các tác động ức chế kinaza.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ này được nêu chỉ nhằm 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 1: điều chế 1-(trans-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-floiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



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

Sau khi 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,0g, 5,3mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10,0mL), thì natri hydrua (234,0mg, 5,9mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được khuấy trong 30 phút. (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan (975,0mg, 5,9mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi bổ sung etyl axetat, thì nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1,7g (hiệu suất: 100,0%) hợp chất nêu ở đề mục.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,66-7,65 (m, 1H), 6,73-6,72 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 0,91-0,86 (m, 2H), 0,07 (s, 9H).

Bước 2: điều chế trans-tert-butyl-3-((2-clo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-carboxylat

Sau khi trans-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (826,6mg, 3,8mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10,0mL), natri hydrua (180,9mg, 4,5mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được khuấy trong 30 phút. 2,4-Diclo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,2g, 3,8mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi bổ sung etyl axetat, thì nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1,6g (hiệu suất: 83,1%) hợp chất nêu ở đề mục.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,59-7,58 (m, 1H), 6,60-6,57 (m, 1H),

5,56-5,50 (m, 2H), 5,17-4,95 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,78-3,50 (m, 4H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,81-1,80 (m, 1H), 1,36-1,10 (m, 9H), 0,82 (m, 2H), 0,06 (s, 9H).

Bước 3: điều chế trans-tert-butyl-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-carboxylat

Tert-butanol (40,0mL) được bổ sung vào trans-tert-butyl-3-((2-clo-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-carboxylat (1,4g, 2,7mmol) và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin (333,8mg, 3,0mmol). Tris(dibenzylidinaeton)dipaladi (125,0mg, 0,1mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (128,6mg, 0,3mmol) và kali carbonat (754,6mg, 5,5mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong thời gian từ 2 đến 3 giờ và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung etyl axetat, thì nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1,3g (hiệu suất: 83,4%) hợp chất nêu ở đề mục.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,36-6,35 (m, 1H), 5,55-5,52 (m, 2H), 5,33-5,32 (m, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 4,38-4,14 (m, 3H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,60-3,44 (m, 4H), 2,22-2,01 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,48-1,10 (m, 12H), 0,95-0,86 (m, 2H), 0,11 (s, 9H).

Bước 4: điều chế trans-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-((4-flopiperidin-3-yl)oxy)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-2-amin

Dung dịch axit clohydric 6N (10,0mL) đã được hòa tan trong metanol được bổ sung vào trans-tert-butyl-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-carboxylat (1,3g, 2,3mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sản phẩm phản ứng được cô, và sau đó 1,4-dioxan (20,0mL) và amoniac nước (10,0mL) được bổ sung vào phần cặn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và sau đó được cô để thu được 785,8mg (hiệu suất:

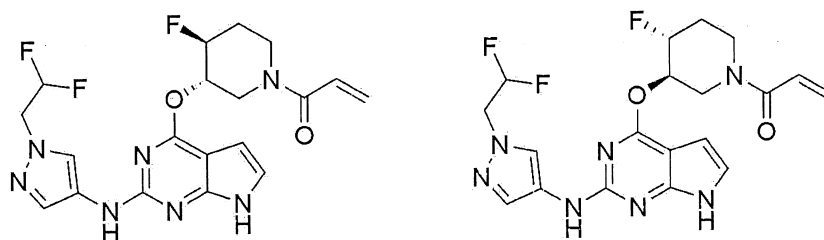
100,0%) hợp chất nêu ở đề mục mà không tinh chế thêm. Sau khi cô sản phẩm phản ứng, thì 1,4-dioxan (20,0mL) và amoniac nước (10,0mL) được bổ sung vào phần cặn. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, thì sản phẩm phản ứng được cô để thu được 785,8mg (hiệu suất: 100,0%) hợp chất nêu ở đề mục mà không tinh chế thêm.

Bước 5: điều chế 1-(trans-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi trans-N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-((4-flopiperidin-3-yl)oxy)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-amin (785,8mg, 2,3mmol) và natri bicarbonat (599,8mg, 6,9mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran/nước cất (15,0mL/3,0mL), thì acryloyl clorua (212,7uL, 2,6mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau khi bổ sung etyl axetat, thì nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 250,0mg (hiệu suất: 27,5%) hợp chất nêu ở đề mục.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,98-7,96 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 6,84-6,53 (m, 2H), 6,26-6,08 (m, 2H), 5,78-5,52 (m, 1H), 5,41-5,40 (m, 1H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,50-4,06 (m, 4H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,55-3,41 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,45-1,41 (m, 3H).

Ví dụ 2: điều chế 1-(trans-3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

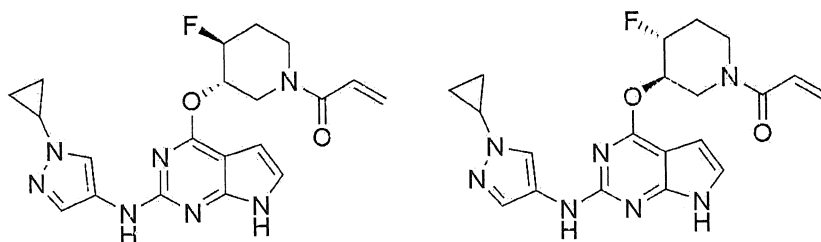


Thu được 13,9mg (hiệu suất: 35,9%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng

thay cho 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,13-8,08 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 6,87-6,54 (m, 2H), 6,28-6,07 (m, 3H), 5,79-5,55 (m, 1H), 5,45-5,44 (m, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,53-4,46 (m, 3H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,62-3,44 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,97-1,96 (m, 1H).

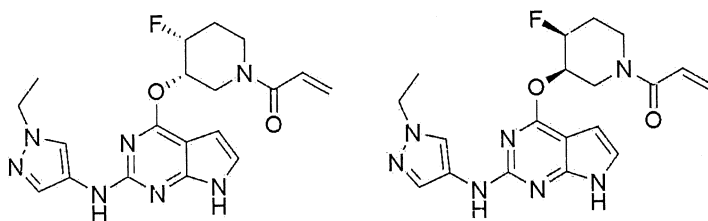
Ví dụ 3: điều chế 1-(trans-3-((2-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-4-fluoropiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 10,9mg (hiệu suất: 42,2%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

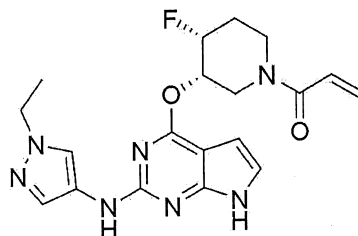
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,03-7,99 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 6,86-6,56 (m, 2H), 6,27-6,21 (m, 1H), 6,12-6,04 (m, 1H), 5,80-5,53 (m, 1H), 5,44-5,43 (m, 1H), 5,25-5,00 (m, 2H), 4,25-4,12 (m, 2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,62-3,45 (m, 1H), 2,19-2,18 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,13-1,01 (m, 4H).

Ví dụ 4: điều chế 1-(cis-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-fluoropiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 19,3mg (hiệu suất: 27,8%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc cis-tert-butyl-4-fluoropiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho trans-tert-butyl-4-fluoropiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 1.

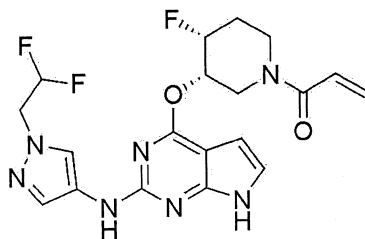
Ví dụ 5: điều chế 1-((3S,4R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 16,2mg (hiệu suất: 57,4%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc tert-butyl(3S,4R)-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho trans-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 6,88-6,45 (m, 2H), 6,30-5,98 (m, 2H), 5,80-5,44 (m, 2H), 5,20-5,05 (m, 1H), 4,40-4,12 (m, 3H), 4,05-3,52 (m, 3H), 2,24-2,21 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,47-1,43 (m, 3H).

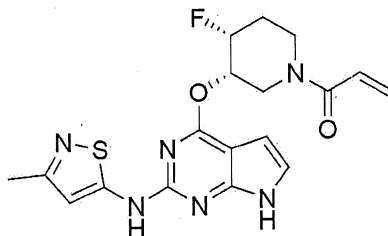
Ví dụ 6: điều chế 1-((3S,4R)-3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 15,6mg (hiệu suất: 60,2%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc tert-butyl(3S,4R)-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho trans-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,10-8,07 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 6,87-6,41 (m, 2H), 6,31-6,21 (m, 2H), 6,14-5,97 (m, 1H), 5,80-5,55 (m, 1H), 5,49-5,43 (m, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,53-4,47 (m, 2H), 4,46-4,20 (m, 1H), 4,10-3,78 (m, 1H), 3,75-3,40 (m, 2H), 2,23-2,20 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 1H).

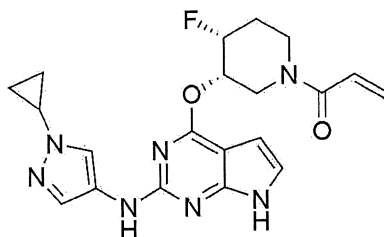
Ví dụ 7: điều chế 1-((3S,4R)-4-flo-3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 13,5mg (hiệu suất: 53,6%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc tert-butyl(3S,4R)-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho trans-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 1.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7,00-6,99 (m, 1H), 6,84-6,45 (m, 2H), 6,39-6,36 (m, 1H), 6,22-5,95 (m, 1H), 5,79-5,41 (m, 2H), 5,20-5,05 (m, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,83-3,48 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H).

Ví dụ 8: điều chế 1-((3S,4R)-3-((2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

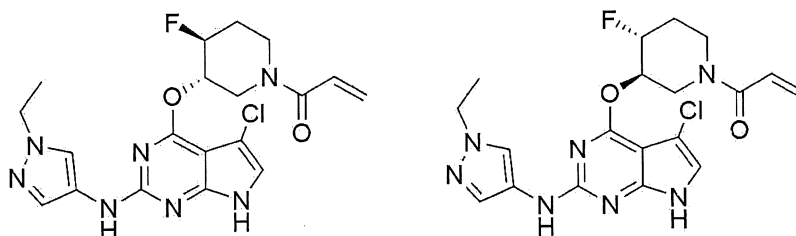


Thu được 19,0mg (hiệu suất: 51,4%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc tert-butyl(3S,4R)-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho trans-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat, và 1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03-7,99 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 6,86-6,45 (m, 2H), 6,30-5,98 (m, 3H), 5,79-5,44 (m, 2H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,40-4,15 (m, 1H), 4,05-3,70 (m, 2H), 3,62-3,45 (m, 1H), 2,23-2,20 (m, 1H), 2,02-1,98 (m,

1H), 1,33-1,28 (m,4H).

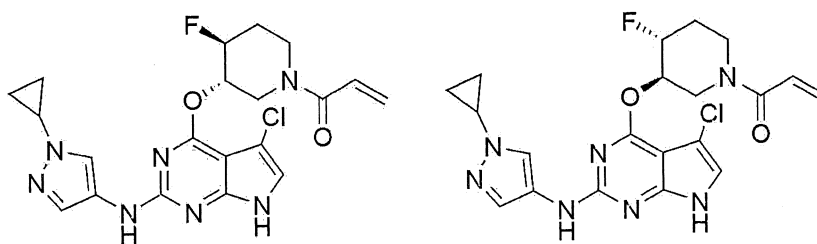
Ví dụ 9: điều chế 1-(trans-3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 16,0mg (hiệu suất: 46,1%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 2,4,5-triclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin được sử dụng thay cho 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trong ví dụ 1.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,99-7,98 (m, 1H), 7,58-7,57 (m, 1H), 6,82-6,52 (m, 2H), 6,19-6,02 (m, 1H), 5,76-5,48 (m, 2H), 5,14-5,05 (m, 1H), 4,29-4,12 (m, 4H), 3,85-3,80 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,45 (m, 3H).

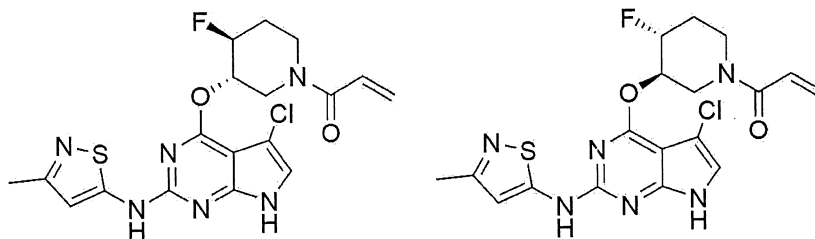
Ví dụ 10: điều chế 1-(trans-3-((5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 18,0mg (hiệu suất: 30,6%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 2,4,5-triclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin được sử dụng thay cho 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,83-6,52 (m, 2H), 6,24-6,15 (m, 1H), 6,06-5,74 (m, 1H), 5,49-5,46 (m, 2H), 5,07-4,98 (m, 1H), 4,31-4,29 (m, 2H), 3,85-3,83 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 4H).

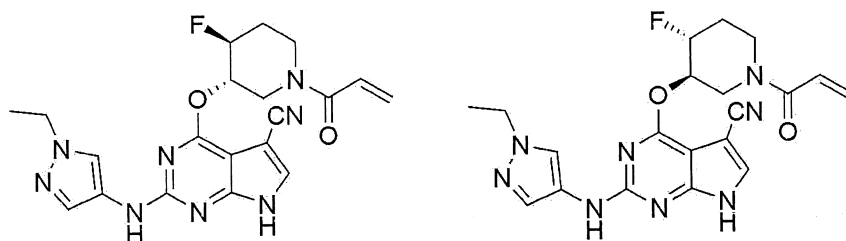
Ví dụ 11: điều chế 1-(trans-3-((5-clo-2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 17,2mg (hiệu suất: 51,8%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 2,4,5-triclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin được sử dụng thay cho 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, và 3-metylisothiazol-5-amin được sử dụng thay cho 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6,97-6,94 (m, 1H), 6,83-6,54 (m, 2H), 6,17-6,01 (m, 1H), 5,76-5,45 (m, 2H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 2H), 3,90-3,71 (m, 2H), 2,30-2,19 (m, 4H), 2,01-1,98 (m, 1H).

Ví dụ 12: điều chế 4-((trans-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril

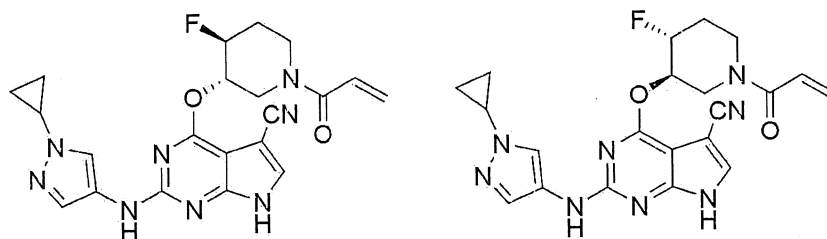


Thu được 15,4mg (hiệu suất: 60,5%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril được sử dụng thay cho 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,99 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 6,83-6,45 (m, 1H), 6,16-6,00 (m, 1H), 5,75-5,40 (m, 2H), 5,15-5,03 (m, 1H), 4,30-4,13 (m, 3H), 3,86-3,40 (m, 3H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 3H).

Ví dụ 13: điều chế 4-((trans-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-xyclopropyl-

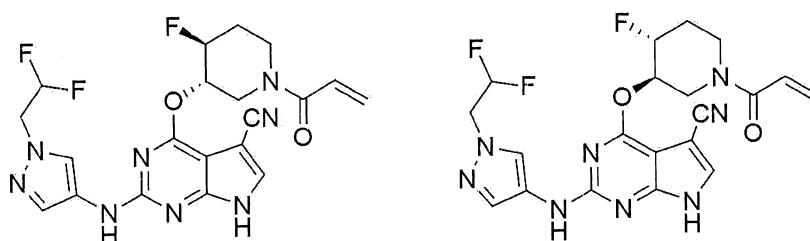
1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril



Thu được 17,1mg (hiệu suất: 52,2%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril được sử dụng thay cho 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 6,84-6,47 (m, 1H), 6,15-5,96 (m, 1H), 5,75-5,40 (m, 2H), 5,13-5,03 (m, 1H), 4,40-3,74 (m, 4H), 3,61-3,59 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,33-1,30 (m, 4H).

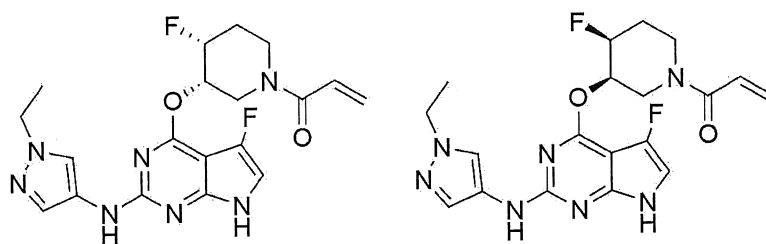
Ví dụ 14: điều chế 4-(((trans-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-yl)oxy)-2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril



Thu được 22,8mg (hiệu suất: 92,8%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril được sử dụng thay cho 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, và 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 6,83-6,45 (m, 1H), 6,26-5,95 (m, 2H), 5,76-5,39 (m, 2H), 5,10-5,05 (m, 1H), 4,61-4,51 (m, 3H), 4,23-4,20 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H).

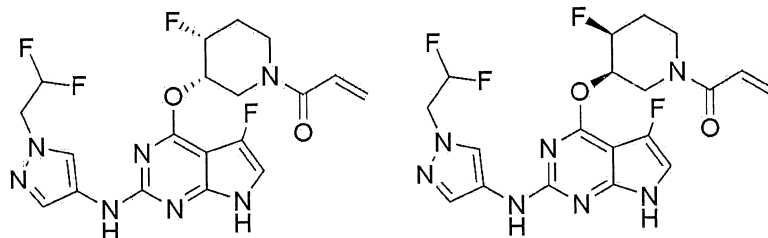
Ví dụ 15: điều chế 1-(cis-3-(((2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 13,5mg (hiệu suất: 28,1%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 2,4-diclo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin được sử dụng thay cho 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, và cis-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho trans-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98-7,97 (m, 1H), 7,58-7,57 (m, 1H), 6,82-6,41 (m, 2H), 6,18-5,99 (m, 1H), 5,96-5,39 (m, 2H), 5,15-5,03 (m, 1H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,90-3,62 (m, 2H), 3,22-3,21 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 3H).

Ví dụ 16: điều chế 1-(cis-3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

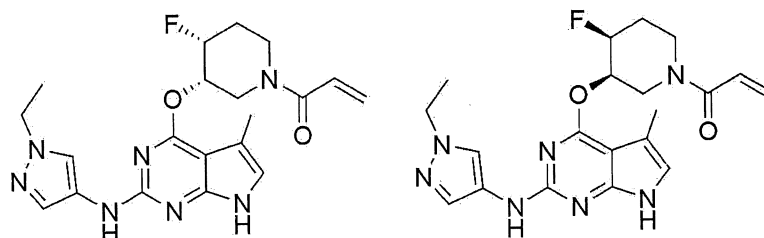


Thu được 17,4mg (hiệu suất: 40,0%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 2,4-diclo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin được sử dụng thay cho 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, cis-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho trans-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat, và 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,08-8,07 (m, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 6,85-6,40 (m, 2H), 6,18-5,95 (m, 2H), 5,77-5,39 (m, 2H), 5,15-5,03 (m, 1H), 4,54-4,48 (m, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,21-3,20 (m, 1H)

2,31-2,19 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H).

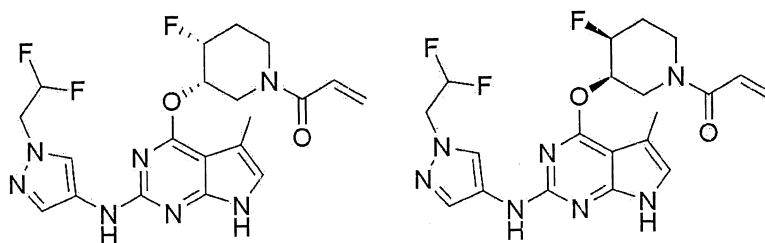
Ví dụ 17: điều chế 1-(cis-3-((2-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 15,4mg (hiệu suất: 33,9%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 2,4-diclo-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin được sử dụng thay cho 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, và cis-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho trans-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,89-6,37 (m, 2H), 6,21-5,92 (m, 1H), 5,78-5,36 (m, 2H), 5,14-4,98 (m, 1H), 4,31-4,30 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 3H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 4H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,46-1,42 (m, 3H).

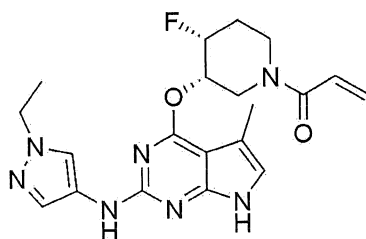
Ví dụ 18: điều chế 1-(cis-3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 16,4mg (hiệu suất: 32,0%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 2,4-diclo-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin được sử dụng thay cho 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, cis-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho trans-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat, và 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,07-8,06 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 6,89-6,37 (m, 2H), 6,22-6,14 (m, 1H), 5,94-5,76 (m, 1H), 5,64-5,50 (m, 1H), 5,37-5,35 (m, 1H), 5,15-5,06 (m, 1H), 4,53-4,47 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,05-4,04 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,22-3,21 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 4H), 2,03-1,98 (m, 1H).

Ví dụ 19: điều chế 1-((3S,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopipepidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: điều chế tert-butyl(3S,4R)-3-((2-clo-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopipepidin-1-carboxylat

Sau khi tert-butyl (3S,4R)-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (150,0mg, 0,7mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (3,0mL), thì natri hydrua (54,4mg, 1,4mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C , và sau đó được khuấy trong 30 phút. 2,4-Diclo-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin (138,0mg, 0,7mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Sau khi bổ sung etyl axetat, thì nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 124,6g (hiệu suất: 47,3%) hợp chất nêu ở đề mục.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6,94 (s, 1H), 5,56-5,54 (m, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,24-2,95 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20-2,16 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,34-1,00 (m, 9H).

Bước 2: điều chế tert-butyl (3S,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopipepidin-1-carboxylat

Tert-butanol (2,0mL) được bổ sung vào tert-butyl(3S,4R)-3-((2-clo-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopipepidin-1-carboxylat (60,0mg,

0,2mmol) và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin (17,8mg, 0,2mmol). Tris(dibenzylidinaeton)dipaladi (7,4mg, 0,01mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2,4,6-triisopropylbiphenyl (7,6mg, 0,02mmol) và kali carbonat (44,2mg, 0,4mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong thời gian từ 2 đến 3 giờ và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung etyl axetat, thì nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 24,2g (hiệu suất: 33,9%) hợp chất nêu ở đề mục.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,46-5,44 (m, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,98-3,70 (m, 1H), 3,15-3,12 (m, 1H), 2,96-2,94 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,20-2,17 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,44-1,00 (m, 12H).

Bước 3: điều chế N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(((3S,4R)-4-flopiperidin-3-yl)oxy)-5-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-2-amin

Dung dịch axit clohydric 6N (2,0mL) đã được hòa tan trong metanol được bổ sung vào tert-butyl (3S,4R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-carboxylat (24,2mg, 0,05mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sản phẩm phản ứng được cô để thu được 19,0mg (hiệu suất: 100,0%) hợp chất nêu ở đề mục mà không tinh chế thêm.

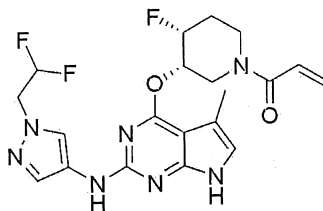
Bước 4: điều chế 1-((3S,4R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi N-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(((3S,4R)-4-flopiperidin-3-yl)oxy)-5-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-2-amin (19,0mg, 0,05mmol) và natri bicarbonat (21,0mg, 0,25mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran/nước cất (1,5mL/0,5mL), thì acryloyl clorua (5,0uL, 0,05mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau khi bổ sung etyl axetat, thì nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này

được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 7,2g (hiệu suất: 33,3%) hợp chất nêu ở đề mục.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 6,89-6,38 (m, 2H), 6,22-5,92 (m, 1H), 5,79-5,36 (m, 2H), 5,15-4,99 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 3H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,34-3,21 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 4H), 2,04-2,03 (m, 1H), 1,47-1,43 (m, 3H).

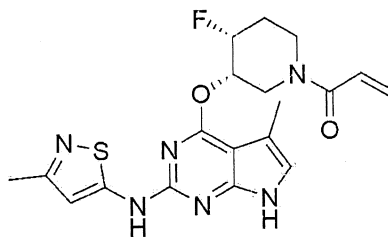
Ví dụ 20: điều chế 1-((3S,4R)-3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 13,0mg (hiệu suất: 14,1%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 19, ngoại trừ việc 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 19.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,09-8,01 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 6,89-6,37 (m, 2H), 6,26-6,14 (m, 1H), 6,03-5,77 (m, 1H), 5,67-5,50 (m, 1H), 5,38-5,33 (m, 1H), 5,15-5,06 (m, 1H), 4,54-4,48 (m, 2H), 4,35-4,32 (m, 1H), 4,07-4,06 (m, 1H), 3,85-3,69 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 4H), 2,04-2,03 (m, 1H).

Ví dụ 21: điều chế 1-((3S,4R)-4-flo-3-((5-metyl-2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

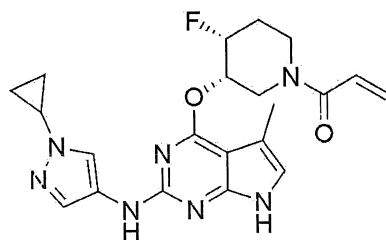


Thu được 16,8mg (hiệu suất: 36,4%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 19, ngoại trừ việc 3-metylisothiazol-5-amin được sử dụng thay cho

1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 19.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6,89-6,36 (m, 3H), 6,19-5,89 (m, 1H), 5,78-5,32 (m, 2H), 5,34-5,11 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,27-2,19 (m, 4H), 2,07-2,01 (m, 1H).

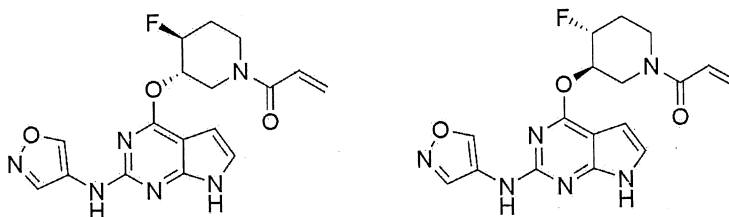
Ví dụ 22: điều chế 1-((3S,4R)-3-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 16,8mg (hiệu suất: 36,4%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 19, ngoại trừ việc 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 19.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,01-8,00 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 6,88-6,39 (m, 2H), 6,21-5,92 (m, 1H), 5,79-5,37 (m, 2H), 5,15-5,04 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,12-3,89 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,34-3,23 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 4H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,13-1,01 (m, 4H).

Ví dụ 23: điều chế 1-(trans-4-fluoro-3-((2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: điều chế 2,4-diclo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin

Sau khi 2,4-diclo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin (1,0g, 5,3mmol) được hòa tan trong N, N-dimetylformamit (10,0mL), thì natri hydrua (234,0mg, 5,9mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C , và sau đó được khuấy trong 30 phút. (2-

(clometoxy)ethyl)trimethylsilan (1,0g, 5,9mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi bổ sung ethyl axetat, thì nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1,7g (hiệu suất: 100,0%) hợp chất nêu ở đề mục.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,66-7,65 (m, 1H), 6,73-6,72 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 0,91-0,86 (m, 2H), 0,07 (s, 9H).

Bước 2: điều chế trans-tert-butyl-3-((2-clo-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-carboxylat

Sau khi trans-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (826,6mg, 3,8mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10,0mL), thì natri hydrua (180,9mg, 4,5mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C và sau đó được khuấy trong 30 phút. 2,4-Diclo-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,2g, 3,8mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi bổ sung ethyl axetat, thì nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1,6g (hiệu suất: 83,1%) hợp chất nêu ở đề mục.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,59-7,58 (m, 1H), 6,60-6,57 (m, 1H), 5,56-5,50 (m, 2H), 5,17-4,95 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,78-3,50 (m, 4H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,81-1,80 (m, 1H), 1,36-1,10 (m, 9H), 0,82-0,81 (m, 2H), 0,06 (s, 9H).

Bước 3: điều chế trans-2-clo-4-((4-flopiperidin-3-yl)oxy)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

Dung dịch axit clohydric 6N (5,0mL) được hòa tan trong metanol được bổ sung vào trans-tert-butyl-3-((2-clo-7-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-carboxylat (260,0mg, 0,5mmol), và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô sản phẩm phản ứng, thì 1,4-dioxan (5,0mL) và amoniac nước (5,0mL) được bổ sung vào phần

cặn. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, thì sản phẩm phản ứng này được cô để thu được 168,5mg (hiệu suất: 100,0%) hợp chất nêu ở đề mục mà không tinh chế thêm.

Bước 4: điều chế trans-1-(3-((2-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-N-1-on

Sau khi trans-2-clo-4-((4-flopiperidin-3-yl)oxy)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin (160,0mg, 0,59mmol) và natri bicarbonat (251,6mg, 2,96mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran/nước cất (15,0mL/5,0mL), thì acryloyl clorua (52,5uL, 0,65mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau khi bổ sung etyl axetat, thì nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 103,6g (hiệu suất: 54,0%) hợp chất nêu ở đề mục.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,25-7,24 (m, 1H), 6,80-6,68 (m, 1H), 6,46-6,45 (m, 1H), 6,15-6,11 (m, 1H), 5,78-5,5,59 (m, 1H), 5,54-5,35 (m, 1H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H).

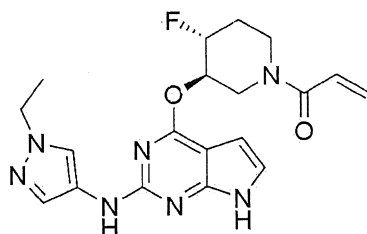
Bước 5: điều chế 1-(trans-4-flo-3-((2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Trans-1-(3-((2-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-N-1-on (17,9mg, 0,06mmol) và isooxazol-4-amin (6,6mg, 0,06mmol) được hòa tan trong 2-butanol (2,0mL). Axit trifloaxetic (6,9uL, 0,07mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được cho phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ, và sau đó dung môi được cô. Sản phẩm phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch amoniac 7N đã hòa tan trong metanol, và phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 10,5mg (hiệu suất: 10,2%) hợp chất nêu ở đề mục.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 6,92-6,55 (m, 2H), 6,30-6,10 (m, 2H), 5,80-5,50 (m, 1H), 5,45-5,38 (m, 1H), 5,15-4,92 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 1,65-1,55

(m, 1H).

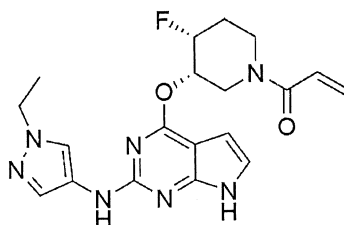
Ví dụ 24: điều chế 1-((3R,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất trong ví dụ 1 được tách bằng cột CHIRALCEL OZ-H để thu được hợp chất nêu ở đề mục với thời gian phân tích là 8,4 phút.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98-7,96 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 6,84-6,53 (m, 2H), 6,26-6,08 (m, 2H), 5,78-5,52 (m, 1H), 5,41-5,40 (m, 1H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,50-4,06 (m, 4H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,55-3,41 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,45-1,41 (m, 3H).

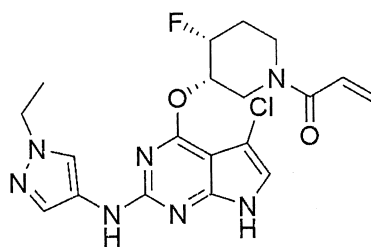
Ví dụ 25: điều chế 1-((3S,4S)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Hợp chất trong ví dụ 1 được tách bằng cột CHIRALCEL OZ-H để thu được hợp chất nêu ở đề mục với thời gian phân tích là 10,1 phút.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98-7,95 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 6,84-6,53 (m, 2H), 6,26-6,08 (m, 2H), 5,78-5,52 (m, 1H), 5,41-5,40 (m, 1H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,50-4,06 (m, 4H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,95-1,94 (m, 1H), 1,45-1,41 (m, 3H).

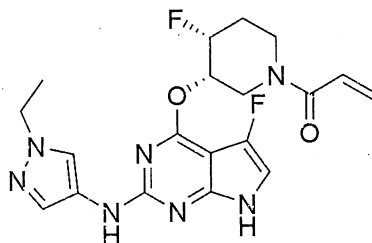
Ví dụ 26: điều chế 1-((3S,4R)-3-((5-clo-2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 12,0mg (hiệu suất: 13,4%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 2,4,5-triclo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin được sử dụng thay cho 2,4-diclo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin, và tert-butyl (3S,4R)-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho trans-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 6,82-6,40 (m, 2H), 6,18-5,92 (m, 1H), 5,76-5,38 (m, 2H), 5,15-4,95 (m, 1H), 4,38-4,22 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,98-3,72 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,33-3,15 (m, 1H), 2,40-2,10 (m, 1H), 2,09-1,92 (m, 1H), 1,45-1,40 (m, 3H).

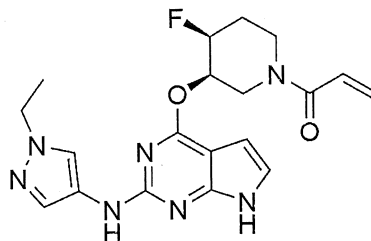
Ví dụ 27: điều chế 1-((3S,4R)-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 11,6mg (hiệu suất: 20,2%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 2,4-diclo-5-flo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin được sử dụng thay cho 2,4-diclo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin, và tert-butyl (3S,4R)-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho trans-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,82-7,48 (m, 2H), 6,85-6,60 (m, 1H), 6,20-6,03 (m, 1H), 5,80-5,60 (m, 1H), 5,50-5,35 (m, 1H), 5,20-5,00 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,09-3,60 (m, 4H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 3H).

Ví dụ 28: điều chế 1-((3R,4S)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



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

Sau khi 2,4-diclo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,0g, 5,3mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10,0mL), thì natri hydrua (234,0mg, 5,9mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C và sau đó được khuấy trong 30 phút. (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan (1,0g, 5,9mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi bổ sung etyl axetat, thì nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1,7g (hiệu suất: 100,0%) hợp chất nêu ở đề mục.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,66-7,65 (m, 1H), 6,73-6,72 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 0,91-0,86 (m, 2H), 0,07 (s, 9H).

Bước 2: điều chế tert-butyl (3R,4S)-3-((2-clo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-carboxylat

Sau khi tert-butyl (3R,4S)-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,7g, 3,1mmol) và 2,4-diclo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,0g, 3,1mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20,0mL), thì xesi carbonat (2,1g, 6,3mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 12 giờ. Sau khi bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, thì nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng

phương pháp sắc ký cột để thu được 0,9g (hiệu suất: 59,6%) hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7,38-7,36 (m, 1H), 6,59-6,58 (m, 1H), 5,57-5,46 (m, 3H), 5,13-5,04 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,20-2,18 (m, 1H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,41-1,07 (m, 9H), 0,90-0,86 (m, 2H), -0,04-0,11 (m, 9H).

Bước 3: điều chế tert-butyl (3R,4S)-3-((2-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-carboxylat

Sau khi tert-butyl (3R,4S)-3-((2-clo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-carboxylat (935,0mg, 1,9mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10,0mL), thì tetrabutylamonium florua 1,0M (6,6mL) và etylendiamin (0,4 mL, 6,6mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Sau khi bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, thì nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 346,6g (hiệu suất: 50,1%) hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7,24-7,23 (m, 1H), 6,52-6,51 (m, 1H), 5,45-5,43 (m, 1H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 1H), 2,22-2,20 (m, 1H), 1,98-1,97 (m, 1H), 1,48-1,10 (m, 9H).

Bước 4: điều chế 1-((3R,4S)-3-((2-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sau khi dung dịch axit clohydric 6N (5,0mL) được bổ sung vào tert-butyl (3R,4S)-3-((2-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-carboxylat (346,3mg, 0,93mmol), thì hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, và sau đó sản phẩm phản ứng này được cô. Phần cặn đã cô được hòa tan trong tetrahydrofuran/nước cất (4,5mL/1,5mL), và sau đó natri bicarbonat (390,6mg, 4,7mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 30 phút, acryloyl clorua (82,8uL, 1,02mmol) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi bổ sung ethyl axetat, nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 260,0g (hiệu suất: 86,2%) hợp chất nêu ở đề mục.

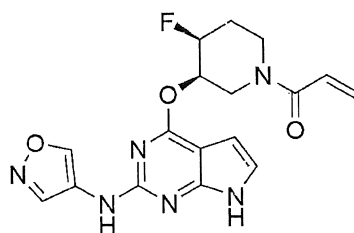
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,25-7,24 (m, 1H), 6,85-6,61 (m, 1H), 6,49-6,48 (m, 1H), 6,16-6,04 (m, 1H), 5,76-5,52 (m, 2H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,16-3,85 (m, 3H), 3,66-3,63 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H).

Bước 5: điều chế 1-((3R,4S)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Tert-butanol (40,0mL) được bổ sung vào 1-((3R,4S)-3-((2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (40,0mg, 0,12mmol) và 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin (14,4mg, 0,13mmol). Tris(dibenzylidinoxeton)dipaladi (5,6mg, 0,01mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (5,9mg, 0,01mmol) và kali carbonat (34,0mg, 0,25mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong thời gian từ 2 đến 3 giờ và sau đó được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung ethyl axetat, nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách này được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tách bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 36,8mg (hiệu suất: 74,7%) hợp chất nêu ở đề mục.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,85-6,43 (m, 2H), 6,35-6,28 (m, 1H), 6,27-5,94 (m, 1H), 5,80-5,35 (m, 2H), 5,20-5,00 (m, 1H), 4,40-3,92 (m, 3H), 3,85-3,60 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 3H).

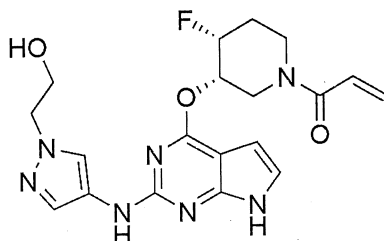
Ví dụ 29: điều chế 1-((3R,4S)-4-flo-3-((2-(isoxazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 12,0mg (hiệu suất: 5,8%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 23, ngoại trừ việc tert-butyl (3R,4S)-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho trans-tert-butyl-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 23.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,88-6,40 (m, 1H), 6,35-6,19 (m, 1H), 6,05-5,75 (m, 1H), 5,65-5,40 (m, 1H), 5,20-5,00 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 1H), 4,30-4,00 (m, 1H), 3,85-3,65 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H).

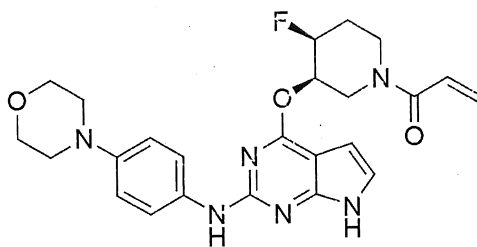
Ví dụ 30: điều chế 1-((3S,4R)-4-flo-3-((2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 13,7mg (hiệu suất: 53,3%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 28, ngoại trừ việc 2-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)etan-1-ol được sử dụng thay cho 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin, và tert-butyl (3S,4R)-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (3R,4S)-4-flo-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 28.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03-8,02 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 6,86-6,44 (m, 2H), 6,30-5,97 (m, 2H), 5,80-5,58 (m, 1H), 5,45-5,43 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,39-4,04 (m, 4H), 3,89-3,44 (m, 4H), 2,23-2,20 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H).

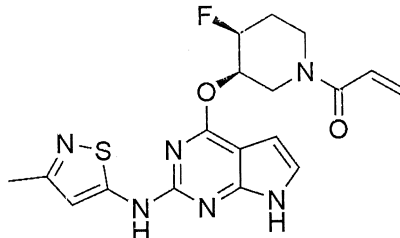
Ví dụ 31: điều chế 1-((3R,4S)-4-flo-3-((2-((4-morpholinophenyl)amino)-7H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 10,0mg (hiệu suất: 34,8%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 28, ngoại trừ việc 4-morpholinoanilin được sử dụng thay cho 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 28.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,56-7,54 (m, 1H), 6,93-6,92 (m, 2H), 6,87-6,42 (m, 2H), 6,31-5,97 (m, 2H), 5,79-5,52 (m, 1H), 5,45-5,42 (m, 1H), 5,12-5,01 (m, 1H), 4,36-3,93 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 5H), 3,75-3,55 (m, 3H), 3,07-3,06 (m, 4H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H).

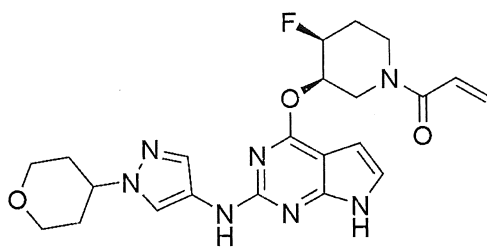
Ví dụ 32: điều chế 1-((3R,4S)-4-flu-3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 11,2 mg (hiệu suất: 45,1%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 28, ngoại trừ việc 3-metylisothiazol-5-amin được sử dụng thay cho 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 28.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 6,99-6,98 (m, 1H), 6,87-6,44 (m, 2H), 6,38-6,36 (m, 1H), 6,22-5,96 (m, 1H), 5,78-5,70 (m, 1H), 5,56-5,41 (m, 1H), 5,24-5,07 (m, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 3,95-3,77 (m, 2H), 3,73-3,46 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,07-2,05 (m, 1H).

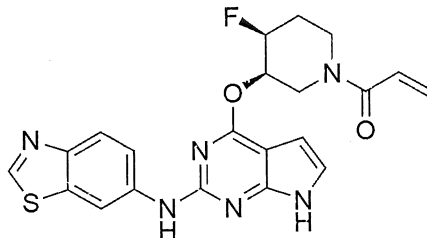
Ví dụ 33: điều chế 1-((3R,4S)-4-flu-3-((2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 13,0mg (hiệu suất: 46,2%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 28, ngoại trừ việc 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 28.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,06-8,05 (m, 1H), 7,60-7,59 (m, 1H), 6,87-6,45 (m, 2H), 6,30-5,98 (m, 2H), 5,79-5,42 (m, 2H), 5,19-5,02 (m, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 4,16-3,67 (m, 5H), 3,57-3,50 (m, 3H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,11-1,96 (m, 5H).

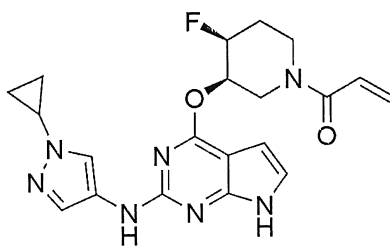
Ví dụ 34: điều chế 1-((3R,4S)-3-((2-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopipeidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 10,3mg (hiệu suất: 38,1%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 28, ngoại trừ việc benzo[d]thiazol-6-amin được sử dụng thay cho 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 28.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,92-7,90 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 6,95-6,94 (m, 1H), 6,88-6,64 (m, 1H), 6,36-6,33 (m, 1H), 6,25-5,95 (m, 1H), 5,81-5,61 (m, 1H), 5,51-5,33 (m, 1H), 5,22-5,06 (m, 1H), 4,39-4,16 (m, 1H), 3,97-3,51 (m, 5H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H).

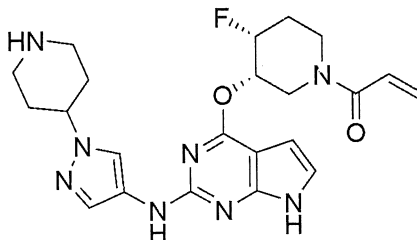
Ví dụ 35: điều chế 1-((3R,4S)-3-((2-((1-xyclopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopipeidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Thu được 15,0mg (hiệu suất: 37,4%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 28, ngoại trừ việc 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 28.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,54-7,53 (m, 1H), 6,87-6,45 (m, 2H), 6,30-5,99 (m, 2H), 5,79-5,56 (m, 1H), 5,47-5,33 (m, 1H), 5,20-5,03 (m, 1H), 4,36-4,13 (m, 1H), 3,98-3,53 (m, 4H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,42-1,23 (m, 4H).

Ví dụ 36: điều chế 1-((3S,4R)-4-fluoro-3-((2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on



Bước 1: điều chế tert-butyl 4-(4-(((4-(((3S,4R)-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-yl)oxy)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl) piperidin-1-carboxylat

Thu được 424,8mg (hiệu suất: 47,8%) hợp chất nêu ở đề mục theo cách giống như trong ví dụ 28, ngoại trừ việc tert-butyl 4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl) piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin, và tert-butyl (3S,4R)-4-fluoro-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho tert-butyl (3R,4S)-4-fluoro-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat trong ví dụ 28.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 6,85-6,40 (m, 2H), 6,30-5,97 (m, 2H), 5,80-5,33 (m, 2H), 5,20-4,94 (m, 1H), 4,38-4,04 (m, 4H), 4,00-3,47 (m, 3H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 3H),

1,90-1,80 (m, 2H), 1,46 (m, 9H).

Bước 2: điều chế 1-((3S,4R)-4-flo-3-((2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Axit trifloaxetic (295,5uL) được bổ sung vào tert-butyl 4-(4-((4-(((3S,4R)-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-yl)oxy)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl) piperidin-1-carboxylat (214,0mg, 0,4mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, thì etyl axetat được bổ sung vào, nước cất được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ đã tách được xử lý bằng natri sulfat, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 173,4g (hiệu suất: 98,8%) hợp chất nêu ở đề mục.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,70-7,45 (m, 1H), 6,95-6,40 (m, 2H), 6,38-6,25 (m, 1H), 6,24-5,95 (m, 1H), 5,80-5,35 (m, 2H), 5,20-5,00 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,35-3,90 (m, 2H), 3,85-3,60 (m, 2H), 3,58-3,30 (m, 2H), 3,23-3,10 (m, 2H), 2,35-2,15 (m, 4H), 2,08-1,90 (m, 2H).

Ví dụ thử nghiệm 1: Xác định hoạt tính ức chế kháng enzym JAK 3 và BTK

Hoạt tính ức chế kinaza JAK3 và BTK được xác định đối với các hợp chất được điều chế trong các ví dụ thông qua phân tích *in vitro* trên bộ ADP Glow (Glo).

Cụ thể, hoạt tính ức chế kháng kinaza JAK3 và BTK được xác định bằng các sử dụng bộ kit thử nghiệm kinaza JAK3 (Promega, V9441) và bộ kit thử nghiệm kinaza BTK (Promega, V9071) được mua từ Promega. JAK3 và BTK tái tổ hợp của người đã được tinh chế được pha loãng 1 lần với dung dịch đệm phản ứng kinaza (JAK3: Tris-Cl 40mM, độ pH = 7,5, MgCl₂ 20mM, BSA 0,1mg/mL và DTT/BTK 50uM: Tris-Cl 40mM, độ pH = 7,5, MgCl₂ 20mM, BSA 0,1mg/m, MnCl₂ 2mM và DTT 50uM) và được bổ sung vào đĩa 96 giếng (JAK3: nồng độ cuối cùng là 4ng trong mỗi phản ứng/BTK: nồng độ cuối cùng là 8ng trong mỗi phản ứng). Các hợp chất được điều chế trong các ví dụ ở trên được xử lý để cuối cùng có dung dịch chứa nước DMSO 1%, và hỗn hợp chất nền chứa ATP (JAK3: nồng độ cuối cùng là 5uM/BTK: nồng độ cuối cùng là 10uM) và 0,2ug/uL Poly(Glu4, Tyr1)peptit (nồng độ cuối cùng JAK3 và BTK) trong tổng cộng 25uL chất phản ứng được bổ sung vào

đĩa 96 giếng để bắt đầu phản ứng enzym hóa. Sau khi ủ (30°C) trong 1 giờ, thể tích tương đương (25 μL trong mỗi phản ứng) của ADP Glo được bổ sung vào và được ủ (30°C) trong 40 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, chất phản ứng phát hiện kinaza (50 μL trong mỗi phản ứng) được bổ sung vào và được ủ (30°C) trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hoạt tính kinaza được xác định bằng phương pháp phát quang hóa học theo chỉ dẫn của bộ kit thử nghiệm kinaza ADP Glo, và hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế được tính. Để phân tích các kết quả của từng hợp chất, thì phần mềm Microsoft Excel được sử dụng, và các giá trị IC_{50} được tính bằng phần mềm SigmaPlot. Kết quả được thể hiện trong bảng 1 dưới đây. Hơn nữa, để so sánh, Tofacitinib và Ibrutinib được đánh giá theo cách tương tự.

Bảng 1

Ví dụ	IC ₅₀ của JAK3 (nM)	IC ₅₀ của BTK (nM)	Ví dụ số	IC ₅₀ của JAK3 (nM)	IC ₅₀ của BTK (nM)
1	0,3	2,4	21	0,2	1,5
2	0,3	2,5	22	0,4	3,6
3	0,3	2,5	23	0,7	11,6
4	0,4	4,2	24	5,9	~ 400
5	0,2	1,5	25	0,2	1,2
6	0,2	1,5	26	0,2	2,0
7	0,2	1,3	27	2,0	2,5
8	0,2	1,4	28	15,5	> 400
9	0,3	2,1	29	151,7	> 400
10	0,4	2,8	30	0,3	2,4
11	0,3	2,5	31	205,9	Không có hoạt tính
12	0,2	1,3	32	83,6	> 400
13	0,3	1,1	33	9,0	> 80
14	0,2	1,0	34	> 80	> 400
15	0,7	5,9	35	51,9	-
16	0,6	5,9	36	0,8	-
17	0,7	8,6	Tofacitinib	3,5	
18	0,7	7,0	Ibrutinib		0,7
19	0,4	3,4			
20	0,4	4,5			

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm tế bào được điều tiết bởi JAK.3 (thử nghiệm HT-2/IL-2)

Các hoạt tính ức chế kháng kinaza JAK3 ở cấp độ tế bào được xác định đối với các hợp chất được điều chế trong các ví dụ thông qua phân tích *in vitro* về sự phosphoryl hóa STAT5 do sự kích thích IL-2 trong tế bào HT-2 cảm ứng. Cụ thể, sự phosphoryl hóa STAT5 được phân tích bằng cách sử dụng bộ kit thử nghiệm HTRF®phospho-STAT5 (Tyr694) (Cisbio, 64AT5PEG), được mua từ Cisbio. Các tế bào HT-2 được nuôi cấy trong 2 giờ trong môi trường không chứa yếu tố sinh trưởng. Các tế bào HT-2 đã nuôi cấy được phân tán vào các đĩa 96 giếng một lượng bằng 50ul để đạt mật độ $2,5 \times 10^5$ tế bào/giếng. Các hợp chất đã điều chế được trong các ví dụ ở trên được điều chế để cuối cùng có dung dịch chứa nước DMSO 0,3%, và các tế bào HT-2 được xử lý bằng các hợp chất này trong 30 phút. Sau khi xử lý hợp

chất, thì IL-2 được điều chế để cuối cùng có nồng độ bằng 20ng/ml, và các tế bào HT-2 được xử lý trong 10 phút. Sau đó các tế bào được phá vỡ bằng cách xử lý dung dịch đệm dung giải trong 30 phút. Mức độ phosphoryl hóa STAT5 được xác định theo các chỉ dẫn của bộ kit thử nghiệm HTRF® phospho-STAT5, và hoạt tính ức chế của các hợp chất theo sáng chế được tính. Để phân tích các kết quả của từng hợp chất, thì phần mềm Microsoft Excel được sử dụng, và các giá trị IC_{50} được tính bằng phần mềm SigmaPlot.

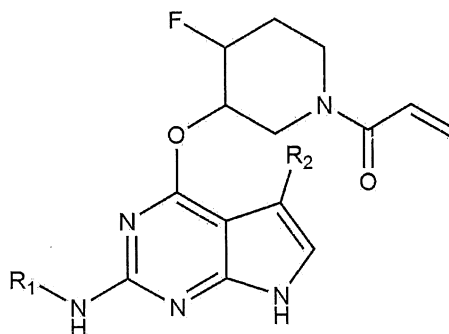
Bảng 2

Ví dụ	IC_{50} của tế bào JAK3 (nM)
1	67,4
4	115,2
5	101,0
9	72,3
11	96,0
25	32,3

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức hóa học 1 sau đây, hoặc muối được dụng của hợp chất này:

công thức hóa học 1



trong đó, trong công thức hóa học 1 này,

R₁ là pyrazolyl, isooxazolyl, isothiazolyl, phenyl, hoặc benzothiazolyl, trong đó R₁ không được thế hoặc được thế bằng R_a,

R_a là C₁₋₅ alkyl, C₁₋₅ haloalkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₅ hydroxyalkyl, morpholino, tetrahydropyranyl, hoặc piperidinyl, và

R₂ là hydro, C₁₋₅ alkyl, halogen, hoặc xyano.

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

trong đó R_a 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, xyclohexyl, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, morpholino, tetrahydropyranyl, hoặc piperidinyl.

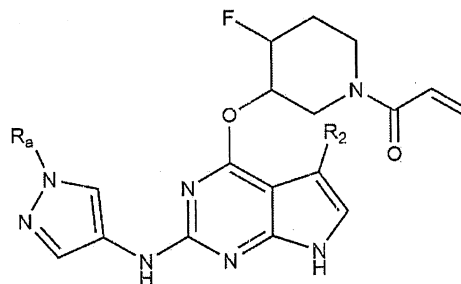
3. Hợp chất hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1,

trong đó R₂ là hydro, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, flo, clo, brom, hoặc xyano.

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

trong đó công thức hóa học 1 được thể hiện bằng công thức hóa học 1-1 sau đây:

công thức hóa học 1-1



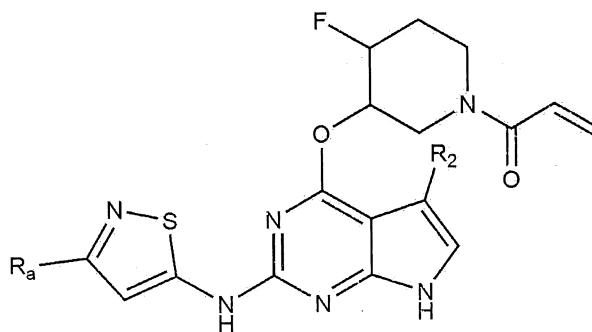
trong đó, trong công thức hóa học 1-1 này,

R_a và R_2 là như được xác định theo điểm 1.

5. Hợp chất hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1,

trong đó công thức hóa học 1 được thể hiện bằng công thức hóa học 1-2 sau đây:

công thức hóa học 1-2



trong đó, trong công thức hóa học 1-2 này,

R_a và R_2 là như được xác định theo điểm 1.

6. Hợp chất hoặc muối được dụng của hợp chất này theo điểm 1,

trong đó hợp chất có công thức hóa học 1 là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

- 1) 1-(trans-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-fluoropiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 2) 1-(trans-3-((2-((1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-

d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

3) 1-(trans-3-((2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

4) 1-(cis-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

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

6) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

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

8) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

9) 1-(trans-3-((5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

10) 1-(trans-3-((5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

11) 1-(trans-3-((5-clo-2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

12) 4-((trans-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril,

13) 4-((trans-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-yl)oxy)-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril,

14) 4-((trans-1-acryloyl-4-flopiperidin-3-yl)oxy)-2-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carbonitril,

15) 1-(cis-3-((2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

- 16) 1-(cis-3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 17) 1-(cis-3-((2-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 18) 1-(cis-3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 19) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 20) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 21) 1-((3S,4R)-4-flo-3-((5-metyl-2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 22) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 23) 1-(trans-4-flo-3-((2-(isoxazol-4-ylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 24) 1-((3R,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 25) 1-((3S,4S)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 26) 1-((3S,4R)-3-((5-clo-2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 27) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 28) 1-((3R,4S)-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,
- 29) 1-((3R,4S)-4-flo-3-((2-((isoxazol-4-yl)amino)-7H-pyrolo[2,3-

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

30) 1-((3S,4R)-4-flo-3-((2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

31) 1-((3R,4S)-4-flo-3-((2-((4-morpholinophenyl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

32) 1-((3R,4S)-4-flo-3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

33) 1-((3R,4S)-4-flo-3-((2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

34) 1-((3R,4S)-3-((2-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on,

35) 1-((3R,4S)-3-((2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-4-flopiperidin-1-yl)prop-2-en-1-on, và

36) 1-((3S,4R)-4-flo-3-((2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on.

7. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh tăng sinh, bệnh quá tăng sinh, bệnh được điều tiết bởi miễn dịch, bệnh ung thư hoặc khối u, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối được dụng của hợp chất này.