



(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)



1-0048863

(51)^{2020.01} C07D 403/12; A61P 37/00; C07D
401/02; C07D 405/00; C07D 403/00;
A61K 31/506; C07D 401/14

(13) B

(21) 1-2021-04190

(22) 16/12/2019

(86) PCT/CN2019/125552 16/12/2019

(87) WO2020/119819 18/06/2020

(30) PCT/CN2018/121165 14/12/2018 CN

(45) 25/07/2025 448

(43) 27/12/2021 405A

(73) LYNK PHARMACEUTICALS CO. LTD. (CN)

291 Fucheng Road, Bldg 5-4F, Hangzhou Economic & Technological Development
Zone, Hangzhou, Zhejiang 310018, China

(72) WAN, Zhaokui (US); VAZQUEZ, Michael Lawrence (US); LI, Xiaodong (CN).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) BENZAMIT CỦA DẪN XUẤT PYRAZOLYL-AMINO-PYRIMIDINYL, VÀ
DƯỢC PHẨM BAO GỒM CHÚNG

(21) 1-2021-04190

(57) Sáng chế đề cập đến nhóm mới các chất ức chế JAK (JAK kinaza) dùng qua đường uống và/hoặc cục bộ, có chọn lọc và tiềm năng như là các liệu pháp điều trị an toàn và hiệu quả chống lại các bệnh và các rối loạn khác. Sáng chế cũng cung cấp dược phẩm bao gồm các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế thường đề cập đến các hợp chất mới và các phương pháp để sử dụng chữa bệnh. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến loại thuốc điều trị mới mà là các chất ức chế JAK an toàn và hiệu quả. Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm của các hợp chất này và các phương pháp điều chế và sử dụng chúng chống lại các bệnh và các rối loạn khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Janus kinaza (JAK) là họ kinaza tyrosin nội bào không thụ thể mà truyền các tín hiệu trung gian qua cytokin thông qua Janus kinaza - Các chất kích hoạt truyền tín hiệu của con đường phiên mã (JAK-STAT). Có 4 màng trong họ JAK của các enzym trong con người, nghĩa là, JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2. Họ được xác định bởi sự xuất hiện của hai miền kinaza liền kề, JH1 và JH2, trong đó JH1 thực hiện sự phosphoryl hóa liên quan đến hoạt hóa con đường trong đó JH2 điều hòa chức năng JH1, (Thomas, et al., 2015 British Journal of Cancer 113, 365–371.)

Các tyrosin kinaza trong tế bào chất được liên kết với các thụ thể cytokin màng như các thụ thể chuỗi gamma thông thường và các protein xuyên màng glycoprotein 130 (gp130). (Murray, et al. 2007 Immunol. 178(5):2623-2629.) khoảng 40 thụ thể cytokin phát tín hiệu thông qua các sự kết hợp của bốn JAKs và 7 chất nền sản phẩm ra của chúng: các chi tiết họ STAT. (Ghoreschi et al. 2009 Immunol Rev. 228(1):273-287.)

Con đường tín hiệu JAK-STAT đóng vai trò chính trong nhiều quá trình sinh học cơ bản, như sự viêm gây chết tế bào theo chương trình thông qua sự liên kết của các tín hiệu hóa học bên ngoài tế bào đến nhân tế bào, tạo ra sự kích hoạt của các gen thông qua sự phiên mã. Con đường JAK-STAT bị rối loạn chức năng có thể dẫn đến một số bệnh, như ung thư và các bệnh ảnh hưởng đến hệ thống miễn dịch.

Ngày càng có sự quan tâm đến các chất ức chế JAK như loại thuốc để ức chế hoạt tính của một hoặc nhiều các chi tiết của họ JAK, do đó can thiệp vào con đường tín hiệu JAK-STAT. Một số các chất ức chế JAK được thể hiện để có các lợi ích điều trị trong điều trị ung thư hoặc các bệnh viêm như viêm khớp dạng thấp. (Kontzias, et al. 2012 Current Opinion in Pharmacology 12 (4): 464–70; Pesu, et al. 2008 Immunological Reviews 223: 132–42; Norman 2014 Expert Opinion on Investigational Drugs 23 (8): 1067–77; Forster, et al. 2017 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 27 (18): 4229–4237.)

Sự phát triển của các chất ức chế JAK đối với việc điều trị ung thư với ít nhạy cảm với sự kháng thuốc duy trì sự thách thức nhưng cần thiết để cải thiện tính hiệu quả trong thời gian dài của lớp thuốc này. Nhu cầu cấp thiết tồn tại thông qua các diện tích điều trị rộng rãi đối với các chất ức chế JAK với hiệu lực được cải thiện và các tác dụng phụ tối thiểu mà ít nhạy cảm hơn hoặc có thể khắc phục được tình trạng kháng thuốc hơn các liệu pháp điều trị hiện có.

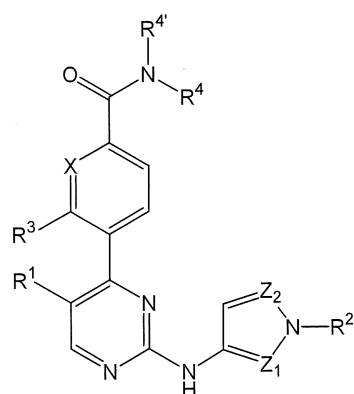
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế cung cấp các hợp chất mới, có tính chọn lọc và tiềm năng mà có thể uống và/ hoặc sử dụng cục bộ và/hoặc thích hợp sử dụng cục bộ và/hoặc được giới hạn ở ống tiêu hóa. Các chất điều trị này là các chất ức chế JAK an toàn và hiệu quả và có thể thể hiện ít hơn và/hoặc ít các tác dụng phụ hơn các thuốc hiện có sẵn. Sáng chế cũng cung cấp các dược phẩm của các hợp chất này và các phương pháp của các chế phẩm và việc sử dụng chúng.

Được bộc lộ ở đây là một loạt các chất ức chế JAK mới mà được thiết kế một cách đặc biệt để phù hợp với các mẫu mà có khả năng thích hợp cho hoặc là (I) các sử dụng qua đường uống hoặc (II) GI và/hoặc các sử dụng cục bộ trên da. Đối với các hợp chất được thiết kế để sử dụng qua đường uống, chúng là tiềm năng đối với JAK2 với một loạt các tính chọn lọc chống lại các JAK kinaza khác và với các mẫu thuốc tổng cộng tốt. Đối với các hợp chất mà có khả năng thích hợp các sử dụng được giới hạn qua đường tiêu hóa hoặc ngoài da, chúng được thiết kế để thể hiện các hoạt tính JAK mạnh gồm JAK1 và/hoặc TYK2. Cụ thể, các hợp chất này được thiết kế để thể hiện sự hấp phụ tối thiểu qua đường uống để giới hạn sự phơi nhiễm toàn thân nhưng phơi nhiễm cao ở vị trí hoạt động, cụ thể trong ruột dạ dày.

Loại chất ức chế mới này thể hiện các mẫu có hiệu lực đặc biệt với các giá trị JAK2 IC₅₀ trong khoảng nanomol thấp ở nồng độ Km ATP. Một số các hợp chất này cũng thể hiện hiệu lực đặc biệt chống lại JAK1 và/hoặc TYK2.

Trong một khía cạnh, sáng chế thường đề cập đến hợp chất có công thức cấu tạo (I):



(I)

trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen, CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';

R¹ là Cl;

R² là nhóm béo C₁-C₁₆ tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆, cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR';

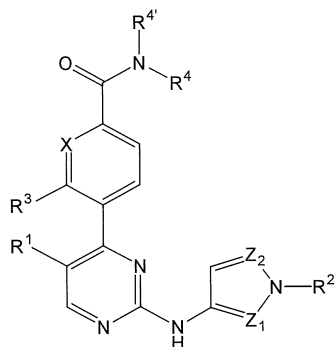
R³ là R', halogen hoặc CN;

R⁴ là H hoặc alkyl C₁-C₆;

R⁴ là -CHR''-R⁵, trong đó R'' là H hoặc alkyl C₁-C₆ và R⁵ là CN, CF₃, OR' hoặc nhóm béo C₁-C₁₁ với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆, cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR'; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ không được thế hoặc được thế nhóm alkyl, hoặc dạng được dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến hợp chất có công thức cấu tạo (I):



(I)

trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen, CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';

R¹ là CH₃;

R^2 là nhóm béo C_1 - C_{16} tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo được thế với một hoặc nhiều CN, CONRR', hoặc NRCOR', cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR';

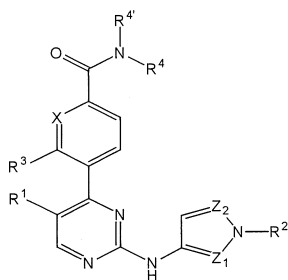
R^3 là R', halogen hoặc CN;

$R^{4'}$ là H hoặc alkyl C_1 - C_6 ;

R^4 là -CHR''- R^5 , trong đó R'' là H hoặc alkyl C_1 - C_6 và R^5 là CN, CF_3 , OR' hoặc nhóm béo C_1 - C_{11} với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C_1 - C_6 , cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR'; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C_1 - C_{12} không được thế hoặc được thế nhóm alkyl, hoặc dạng được dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến hợp chất có công thức cấu tạo (I):



(I)

trong đó

X là N hoặc CR^x , trong đó R^x là R', halogen, CN hoặc OR';

mỗi trong số Z_1 và Z_2 được chọn một cách độc lập từ N và CR' , với điều kiện là một trong số Z_1 và Z_2 là N và cái khác là CR' ;

R^1 là CH_3 ;

R^2 là nhóm béo C_3 - C_{16} tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo được thế với 0-4 C_1 - C_6 nhóm alkyl;

R^3 là R', halogen hoặc CN;

$R^{4'}$ là H hoặc alkyl C_1 - C_6 ;

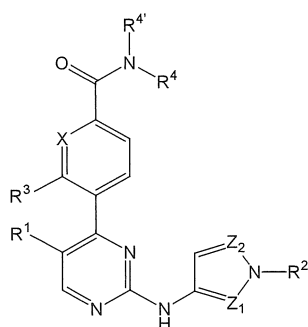
R^4 là -CHR''- R^5 , trong đó R'' là H hoặc alkyl C_1 - C_6 và R^5 là CN, CF_3 , OR' hoặc nhóm béo C_1 - C_{11} với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen, OR', NRR', CN,

CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆, cái mà được thể lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR'; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ không được thể hoặc được thể nhóm alkyl, hoặc dạng được dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến được phẩm bao gồm hợp chất được bộc lộ ở đây, hiệu quả để điều trị hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh hoặc các rối loạn, trong động vật, gồm con người, và tá được, chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến được phẩm bao gồm lượng hợp chất có công thức cấu tạo (I):



(I)

trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen, CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';

R¹ là Cl;

R² là nhóm béo C₁-C₁₆ tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thể với một hoặc nhiều halogen, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆, cái mà được thể lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR';

R³ là R', halogen hoặc CN;

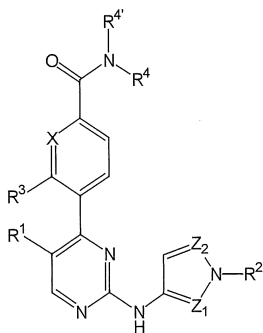
R⁴ là H hoặc alkyl C₁-C₆;

R⁴ là -CHR''-R⁵, trong đó R'' là H hoặc alkyl C₁-C₆ và R⁵ là CN, CF₃, OR' hoặc nhóm béo C₁-C₁₁ với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thể bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thể với một hoặc nhiều halogen, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆, cái mà được thể lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR'; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ không được thể hoặc được thể nhóm alkyl,

hoặc dạng dược dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó, hiệu quả để điều trị, hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh hoặc các rối loạn, trong động vật, gồm con người, và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến dược phẩm bao gồm lượng hợp chất có công thức cấu tạo (I):



(I)

trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen, CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';

R¹ là CH₃;

R² là nhóm béo C₁-C₁₆ tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo được thế với một hoặc nhiều CN, CONRR', hoặc NRCOR', cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR';

R³ là R', halogen hoặc CN;

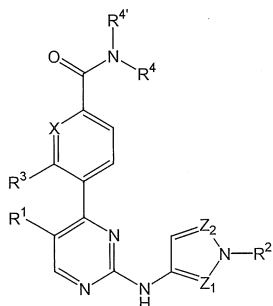
R⁴ là H hoặc alkyl C₁-C₆;

R⁴ là -CHR''-R⁵, trong đó R'' là H hoặc alkyl C₁-C₆ và R⁵ là CN, CF₃, OR' hoặc nhóm béo C₁-C₁₁ với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆, cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR'; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ không được thế hoặc được thế nhóm alkyl,

hoặc dạng dược dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó, hiệu quả để điều trị, hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh hoặc các rối loạn, trong động vật, gồm con người, và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến dược phẩm bao gồm lượng hợp chất có công thức cấu tạo (I):



(I)

trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen, CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';

R¹ là CH₃;

R² là nhóm béo C₃-C₁₆ tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo được thế với 0 đến 4 C₁-C₆ nhóm alkyl;

R³ là R', halogen hoặc CN;

R⁴ là H hoặc alkyl C₁-C₆;

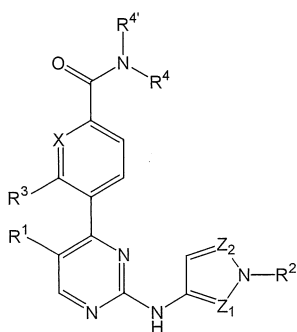
R⁴ là -CHR''-R⁵, trong đó R'' là H hoặc alkyl C₁-C₆ và R⁵ là CN, CF₃, OR' hoặc nhóm béo C₁-C₁₁ với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆, cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR'; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ không được thế hoặc được thế nhóm alkyl,

hoặc dạng dược dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó, hiệu quả để điều trị, hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh hoặc các rối loạn, trong động vật, gồm con người, và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến Dược phẩm dạng liều đơn vị bao gồm dược phẩm được bộc lộ ở đây.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến phương pháp điều trị hoặc giảm bệnh hoặc rối loạn, bao gồm: sử dụng đến đối tượng cần của nó dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức cấu tạo (I):



(I)

trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen, CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';

R¹ là Cl;

R² là nhóm béo C₁-C₁₆ tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆, cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR';

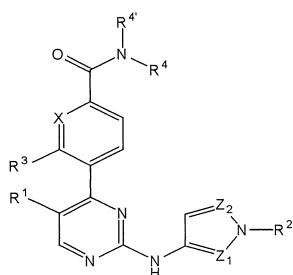
R³ là R', halogen hoặc CN;R^{4'} là H hoặc alkyl C₁-C₆;

R⁴ là -CHR''-R⁵, trong đó R'' là H hoặc alkyl C₁-C₆ và R⁵ là CN, CF₃, OR' hoặc nhóm béo C₁-C₁₁ với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆, cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR'; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ không được thế hoặc được thế nhóm alkyl,

hoặc dạng dược dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó, hiệu quả để điều trị, ngăn ngừa, hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh viêm, các bệnh qua trung gian miễn dịch, ung thư, hoặc bệnh hoặc rối loạn liên quan của nó, trong động vật, gồm con người, và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến phương pháp điều trị hoặc giảm bệnh hoặc rối loạn, bao gồm: sử dụng đến đối tượng cần của nó dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức cấu tạo (I):



(I)

trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen, CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';

R¹ là CH₃;

R² là nhóm béo C₁-C₁₆ tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo được thế với một hoặc nhiều CN, CONRR', hoặc NRCOR', cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR';

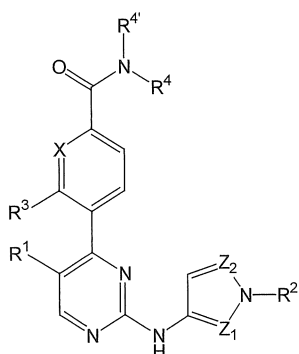
R³ là R', halogen hoặc CN;R⁴ là H hoặc alkyl C₁-C₆;

R⁴ là -CHR''-R⁵, trong đó R'' là H hoặc alkyl C₁-C₆ và R⁵ là CN, CF₃, OR' hoặc nhóm béo C₁-C₁₁ với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆, cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR'; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ không được thế hoặc được thế nhóm alkyl,

hoặc dạng dược dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó, hiệu quả để điều trị, ngăn ngừa, hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh viêm, các bệnh qua trung gian miễn dịch, ung thư, hoặc bệnh hoặc rối loạn liên quan của nó, trong động vật, gồm con người, và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến phương pháp điều trị hoặc giảm bệnh hoặc rối loạn, bao gồm: sử dụng đến đối tượng cần của nó dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức cấu tạo (I):



(I)

trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen, CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';

R¹ là CH₃;

R² là nhóm béo C₃-C₁₆ tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo được thế với 0-4 C₁-C₆ nhóm alkyl;

R³ là R', halogen hoặc CN;R^{4'} là H hoặc alkyl C₁-C₆;

R⁴ là -CHR''-R⁵, trong đó R'' là H hoặc alkyl C₁-C₆ và R⁵ là CN, CF₃, OR' hoặc nhóm béo C₁-C₁₁ với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆, cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F, OR' hoặc NRR'; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ không được thế hoặc được thế nhóm alkyl,

hoặc dạng được dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó, hiệu quả để điều trị, ngăn ngừa, hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh viêm, các bệnh qua trung gian miễn dịch, ung thư, hoặc bệnh hoặc rối loạn liên quan của nó, trong động vật, gồm con người, và tá được, chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến việc sử dụng hợp chất được bộc lộ ở đây, và tá được, chất mang hoặc chất pha loãng được dụng, trong việc điều chế thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn.

Các định nghĩa

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi một trong số người có hiểu biết trung bình trong

lĩnh vực kỹ thuật. Các nguyên tắc chung của hóa hữu cơ, cũng như các gốc chức năng và khả năng phản ứng, được mô tả trong “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006.

Các hợp chất nhất định của sáng chế có thể tồn tại các dạng đồng phân hình học hoặc lập thể. Sáng chế đề cập tất cả các hợp chất như vậy, gồm các đồng phân cis- và trans-, atropic các đồng phân, các đồng phân đối quang R- và S-, các đồng phân phi đối quang, các đồng phân-(D), các đồng phân-(L), các hỗn hợp racemic của chúng, và các hỗn hợp khác của chúng, như nằm trong phạm vi của sáng chế. Các nguyên tử cacbon không đối xứng bổ sung có thể xuất hiện trong nhóm thế như nhóm alkyl. Tất cả các đồng phân như vậy, cũng như các hỗn hợp của chúng, được dự định đưa vào sáng chế này.

Các hỗn hợp đồng phân chứa bất kỳ các tỷ lệ đồng phân có thể được sử dụng theo sáng chế. Ví dụ, nơi mà chỉ có hai đồng phân được kết hợp, các hỗn hợp mà chứa các tỷ lệ đồng phân 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, hoặc 100:0 được tạo ra bởi sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ đánh giá dễ dàng các tỷ lệ tương tự được tạo ra đối với các hỗn hợp đồng phân phức tạp.

Nếu, ví dụ, đồng phân đối quang cụ thể của hợp chất theo sáng chế được mong muốn, nó có thể được điều chế bằng cách tổng hợp không đối xứng, hoặc bằng dẫn xuất với chất phụ trợ có tâm không đối xứng, trong đó hỗn hợp đồng phân phi đối quang được tạo ra được phân tách và nhóm phụ trợ được phân mảnh để cung cấp các đồng phân đối quang được tinh sạch mong muốn. Ngược lại, nơi mà phân tử chứa nhóm chức cơ bản, như amino, hoặc nhóm chức, axit như cacboxyl, các muối đồng phân phi đối quang được tạo ra với axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học thích hợp, được theo bởi sự phân giải các đồng phân phi đối quang do đó được tạo thành bởi các phương pháp kết tinh phân đoạn hoặc sắc ký đã biết trong kỹ thuật, và sự phục hồi sau đó của các chất đối quang tinh khiết.

Các sonvat và các đa hình của các hợp chất theo sáng chế cũng được tạo ra ở đây. Các sonvat của các hợp chất theo sáng chế gồm, ví dụ, các hydrat.

Các định nghĩa của các nhóm chức đặc biệt và các thuật ngữ hóa học được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Khi một loạt các giá trị được liệt kê, nó được dự định bao gồm mỗi giá trị và phạm vi con trong phạm vi. Ví dụ, “C₁₋₆ alkyl” được dự định để bao gồm, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, và C₅₋₆ alkyl.

Trong khi các nhóm thế được xác định bởi công thức hóa học thông thường, được viết từ trái sang phải, chúng bao gồm các nhóm thế giống hệt nhau về mặt hóa học mà dẫn đến viết cấu trúc từ phải sang trái, ví dụ -C(=O)-O- là tương đương với -O-C(=O)-.

Các cấu trúc của các hợp chất theo sáng chế được giới hạn bởi các nguyên tắc của liên kết hóa học được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo đó, nhóm có thể được thể bởi một hoặc nhiều các nhóm thế, các nhóm thế như vậy được chọn để tuân theo các nguyên tắc của liên kết hóa học và để đưa các hợp chất mà không phải là không ổn định và/hoặc sẽ được biết với một trong số người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật vì có khả năng không ổn định dưới các điều kiện môi trường (ví dụ các điều kiện nước, trung tính và một số các điều kiện sinh lý đã biết).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl" đề cập đến gốc chuỗi chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc được phân nhánh chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon và hydro, không chứa chất chưa bão hòa, có từ một đến mười các nguyên tử cacbon (ví dụ C₁₋₁₀ alkyl). Bất cứ khi nào xuất hiện ở đây, một loạt số như "1 đến 10" đề cập đến mỗi số nguyên trong khoảng được đưa; ví dụ "từ 1 đến 10 các nguyên tử cacbon" có nghĩa là nhóm alkyl có thể chỉ bao gồm 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, v.v., lên đến và gồm 10 các nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa hiện tại cũng bao gồm sự xuất hiện của thuật ngữ "alkyl" mà không có phạm vi số nào được chỉ định. Trong một số các phương án, "alkyl" có thể là C₁₋₆ nhóm alkyl. Trong một số các phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 10, 1 đến 8, 1 đến 6, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Chuỗi alkyl mạch thẳng bão hòa đại diện gồm, nhưng không được giới hạn ở, -metyl, -etyl, -n-propyl, -n-butyl, -n-pentyl, và -n-hexyl; trong khi alkyl được phân nhánh bão hòa gồm, nhưng không được giới hạn ở, -isopropyl, -sec-butyl, -isobutyl, -tert-butyl, -isopentyl, 2-metyl butyl, 3-metylbutyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 2-metylhexyl, 3-metylhexyl, 4-metylhexyl, 5-metylhexyl, 2,3-dimetylbutyl, và tương tự. Alkyl được gắn với phân tử gốc bằng liên kết đơn. Ngoại trừ được nêu khác trong bản mô tả, nhóm alkyl được thể tùy ý bởi một hay nhiều các nhóm thế mà độc lập gồm: axyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylaryl, xycloalkyl, aralkyl, aryl, aryloxy, amino, amido, amidino, imino, azit, cacbonat, cacbamat, cacbonyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, hydroxy, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, este, ete, mercapto, thio, alkylthio, arylthio, thiocarbonyl, nitro, oxo, phosphat, phosphonat, phosphinat, silyl, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamidyl, sulfoxyl, sulfonat, urea, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a) N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tN(R^a)₂ (trong đó t là 1 hoặc 2), -P(=O)(R^a)(R^a), hoặc -O-P(=O)(OR^a)₂ trong đó mỗi R^a độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, cacboxycyl, cacboxycylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, và mỗi trong số các gốc này có thể được thể tùy ý như được định nghĩa ở đây. Trong phương án không giới hạn, alkyl được thể có thể được chọn từ flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 3-flopropyl,

hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 3-hydroxypropyl, benzyl, và phentyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkoxy” đề cập đến nhóm -O-alkyl, gồm từ 1 đến 10 các nguyên tử cacbon (C_{1-10}) của cấu hình thẳng, phân nhánh, vòng no và sự kết hợp của chúng, được gắn với cấu trúc phân tử gốc thông qua oxy. Các ví dụ gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy, pentoxy, xyclopropyloxy, xyclohexyloxy và tương tự. "Alkoxy thấp hơn" đề cập đến các nhóm alkoxy chứa một đến sáu cacbon. Trong một số các phương án, C_{1-3} alkoxy là nhóm alkoxy mà bao gồm cả chuỗi alkyl thẳng hoặc phân nhánh từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Ngoại trừ được nêu khác trong bản mô tả, nhóm alkoxy có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều các nhóm thế mà độc lập gồm: axyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylaryl, xycloalkyl, aralkyl, aryl, aryloxy, amino, amido, amidino, imino, azit, cacbonat, cacbamat, cacbonyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, hydroxy, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, este, ete, mercapto, thio, alkylthio, arylthio, thiocacbonyl, nitro, oxo, phosphat, phosphonat, phosphinat, silyl, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamidyl, sulfoxyl, sulfonat, urea, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)N(R^a)_2$ (trong đó t là 1 hoặc 2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, hoặc $-O-P(=O)(OR^a)_2$ trong đó mỗi R^a độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, cacboxycyl, cacboxycylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, và mỗi trong số các gốc này có thể được thể tùy ý như được định nghĩa ở đây.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “thơm” hoặc “aryl” đề cập đến gốc với 6 đến 14 nguyên tử vòng (ví dụ C_{6-14} thơm hoặc C_{6-14} aryl) mà có ít nhất một vòng có hệ thống điện tử pi liên hợp mà là cacboxyclic (ví dụ phenyl, floenyl, và naphthyl). Trong một số các phương án, aryl là nhóm C_{6-10} aryl. Ví dụ, các gốc lưỡng trị được hình thành từ các dẫn xuất benzen được thể và có các hóa trị tự do ở các nguyên tử vòng được đặt tên như là các gốc phenylen được thể. Trong các phương án khác, các gốc lưỡng trị được bắt nguồn từ các gốc hydrocacbon đa vòng đơn hóa trị mà tên được kết thúc trong "-yl" bằng cách loại bỏ 1 nguyên tử hydro từ nguyên tử cacbon với hóa trị tự do được đặt tên bằng cách bổ sung "-iden" vào tên của gốc đơn trị tương ứng, ví dụ gốc naphthyl với hai điểm gắn được gọi là naphthyliden. Bất cứ khi nào xuất hiện ở đây, một loạt số như "6 đến 14 aryl" đề cập đến mỗi số nguyên trong khoảng được đưa; ví dụ "6 đến 14 nguyên tử vòng" có nghĩa là nhóm aryl có thể chỉ bao gồm 6 nguyên tử vòng, 7 nguyên tử vòng, v.v., lên đến và gồm 14 nguyên tử vòng. Thuật ngữ gồm các nhóm đơn vòng hoặc đa vòng hợp nhất (nghĩa là, các vòng mà chia sẻ một cặp liên kết của các nguyên tử vòng). Nhóm đa vòng aryls gồm hai vòng, ba vòng, bốn vòng, và tương tự. Trong nhóm đa vòng, chỉ một vòng được yêu cầu là thơm, nên các nhóm

như indanyl được gồm bởi định nghĩa aryl. Các ví dụ không giới hạn của các nhóm aryl gồm phenyl, phenalenyl, naphthalenyl, tetrahydronaphthyl, phenanthrenyl, anthracenyl, floenyl, indolyl, indanyl, và tương tự. Ngoại trừ được nêu khác trong bản mô tả, gốc aryl có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều các nhóm thế mà độc lập gồm: axyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylaryl, xycloalkyl, aralkyl, aryl, aryloxy, amino, amido, amidino, imino, azit, cacbonat, cacbammat, cacbonyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, hydroxy, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, este, ete, mercapto, thio, alkylthio, arylthio, thiocacbonyl, nitro, oxo, phosphat, phosphonat, phosphinat, silyl, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamidyl, sulfoxyl, sulfonat, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (trong đó t là 1 hoặc 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, hoặc $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ trong đó mỗi R^a độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, cacboxycyl, cacboxycylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, và mỗi trong số các gốc này có thể được thế tùy ý như được định nghĩa ở đây.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “xycloalkyl” và “cacboxycyl” mỗi thuật ngữ đề cập đến gốc đơn vòng hoặc đa vòng mà chỉ chứa cacbon và hydro, và có thể được bão hòa hoặc không được bão hòa một phần. Các nhóm xycloalkyl không được bão hòa có thể được định nghĩa “xycloalkenyl” nếu vòng cacbon chứa ít nhất một liên kết đôi, hoặc “xycloalkynyl” nếu vòng cacbon chứa ít nhất một liên kết ba. Nhóm xycloalkyl gồm các nhóm có từ 3 đến 13 nguyên tử vòng (nghĩa là, C_{3-13} xycloalkyl). Bất cứ khi nào xuất hiện ở đây, một loạt số như “3 đến 10” đề cập đến mỗi số nguyên trong khoảng được đưa; ví dụ “3 đến 13 nguyên tử cacbon” có nghĩa là nhóm xycloalkyl có thể chỉ bao gồm 3 nguyên tử cacbon, 4 nguyên tử cacbon, 5 nguyên tử cacbon, v.v., lên đến và gồm 13 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “xycloalkyl” cũng gồm các cấu trúc được xoắn hợp nhất và được tạo cầu nối mà không chứa các dị nguyên tử. Thuật ngữ cũng gồm các nhóm đơn vòng hoặc đa vòng hợp nhất (nghĩa là, các vòng mà chia sẻ một cặp liên kết của các nguyên tử vòng). Nhóm đa vòng aryls gồm hai vòng, ba vòng, bốn vòng, và tương tự. Trong một số các phương án, “xycloalkyl” có thể là gốc C_{3-8} xycloalkyl. Trong một số các phương án, “xycloalkyl” có thể là gốc C_{3-5} xycloalkyl. Các ví dụ minh họa của nhóm xycloalkyl gồm, nhưng không được giới hạn ở các gốc sau: các nhóm C_{3-6} cacboxycyl gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl (C_3), xyclobutyl (C_4), xyclopentyl (C_5), xyclopentenyl (C_5), xyclohexyl (C_6), xyclohexenyl (C_6), xyclohexadienyl (C_6) và tương tự. Các ví dụ của các nhóm C_{3-7} cacboxycyl gồm norbornyl (C_7). Các ví dụ của các nhóm C_{3-8} cacboxycyl gồm các nhóm được đề cập ở trên C_{3-7} cacboxycyl như là xycloheptyl (C_7), xycloheptadienyl (C_7), xycloheptatrienyl (C_7), xyclooctyl (C_8), bixyclo[2,2,1]

heptanyl, bixyclo[2,2,2]octanyl, và tương tự. Các ví dụ của các nhóm C₃₋₁₃ cacboxycyl gồm các nhóm C₃₋₈ cacboxycyl được đề cập ở trên cũng như octahydro-1H indenyl, decahydronaphthalenyl, spiro[4,5]decanyl và tương tự. Ngoại trừ được nêu khác trong bản mô tả, nhóm xycloalkyl có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều các nhóm thế mà độc lập gồm: axyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylaryl, xycloalkyl, aralkyl, aryl, aryloxy, amino, amido, amidino, imino, azit, cacbonat, cacbammat, cacbonyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, hydroxy, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, este, ete, mercapto, thio, alkylthio, arylthio, thiocacbonyl, nitro, oxo, phosphat, phosphonat, phosphinat, silyl, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamidyl, sulfoxyl, sulfonat, urea, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R_a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tN(R^a)₂ (trong đó t là 1 hoặc 2), -P(=O)(R^a)(R^a), hoặc -O-P(=O)(OR^a)₂ trong đó mỗi R^a độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, cacboxycyl, cacboxycylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, và mỗi trong số các gốc này có thể được thể tùy ý như được định nghĩa ở đây. Các thuật ngữ "xycloalkenyl" và "xycloalkynyl" phản chiếu mô tả trên của "xycloalkyl" trong đó tiền tố "alk" được thể với "alken" hoặc "alkyn" tương ứng, và thuật ngữ gốc "alkenyl" hoặc "alkynyl" như là được mô tả ở đây. Ví dụ, nhóm xycloalkenyl có thể có 3 đến 13 nguyên tử vòng, như 5 đến 8 nguyên tử vòng. Trong một số các phương án, nhóm xycloalkynyl có thể có 5 đến 13 nguyên tử vòng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "halogen" đề cập đến flo (F), clo (Cl), brom (Br), hoặc iot (I). Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "halogenua" hoặc "halo", có nghĩa là flo, clo, brom hoặc iot. Các thuật ngữ "haloalkyl," "haloalkenyl," "haloalkynyl" và "haloalkoxy" gồm các cấu trúc alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy mà được thể với một hoặc nhiều nhóm halo hoặc với sự kết hợp của chúng. Ví dụ, các thuật ngữ "floalkyl" và "floalkoxy" gồm các nhóm haloalkyl và haloalkoxy, tương ứng, trong đó halo là Flo, như, nhưng không được giới hạn ở, triflometyl, diflometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1-flometyl-2-floetyl, và tương tự. Mỗi trong số các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy được định nghĩa ở đây và có thể còn được thể tùy ý như được định nghĩa ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dị nguyên tử" đề cập đến oxy (O), nitơ (N), lưu huỳnh (S), và photpho (P).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroalkyl" đề cập đến gốc alkyl, mà có một hoặc nhiều các nguyên tử chuỗi xương được chọn từ nguyên tử hơn là cacbon, ví dụ oxy, nitơ, lưu huỳnh, photpho hoặc sự kết hợp của chúng. Phạm vi số có thể được đưa ra, ví dụ C₁₋₄ heteroalkyl, mà đề cập đến tổng chiều dài chuỗi, trong đó trong ví dụ này là 4 nguyên tử theo chiều dài. Ví dụ, gốc -CH₂OCH₂CH₃ được đề cập đến như là "C₄" heteroalkyl, mà gồm phần trung tâm của dị nguyên tử

trong mô tả chiều dài chuỗi nguyên tử. Sự kết nối với cấu trúc phân tử gốc có thể thông qua hoặc là dị nguyên tử hoặc cacbon trong chuỗi heteroalkyl. Ví dụ, gốc heteroalkyl chứa-N đề cập đến nhóm trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử chính là nguyên tử nitơ. Một hoặc nhiều (các) dị nguyên tử trong gốc heteroalkyl có thể bị oxy hóa tùy ý. Một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, nếu có, có thể cũng được tạo bậc bốn một cách tùy ý. Ví dụ, heteroalkyl cũng gồm các chuỗi chính được thế với một hoặc nhiều các nhóm thế nitơ oxit (-O-). Ví dụ nhóm heteroalkyl gồm, nhưng không giới hạn ở, các ete như metoxyetanyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), etoxymetanyl ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), (metoxymetoxi) etanyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), (metoxymetoxi) metanyl ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$) và (metoxyetoxi)metanyl ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$) và tương tự; các amin như ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$) và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroaryl" hoặc, ngược lại, "dị sắc" đề cập đến gốc đơn vòng hoặc đa vòng 5-18 cạnh (ví dụ hai vòng, ba vòng, bốn vòng và tương tự) hệ thống vòng thơm (ví dụ có 6, 10 hoặc 14 π electron được chia sẻ trong mảng vòng) có các nguyên tử cacbon vòng và 1-6 dị nguyên tử vòng được cung cấp trong hệ thống vòng thơm, trong đó mỗi dị nguyên tử được chọn một cách độc lập từ nitơ, oxy, photphorơ và lưu huỳnh ("heteroaryl 5-18 cạnh"). Các hệ thống vòng đa vòng heteroaryl có thể gồm một hoặc nhiều dị nguyên tử trong một hoặc cả hai vòng. Bất cứ khi nào xuất hiện ở đây, một loạt số như "5 đến 18" đề cập đến mỗi số nguyên trong khoảng được đưa; ví dụ "5 đến 18 nguyên tử vòng" có nghĩa là nhóm heteroaryl có thể chỉ bao gồm 5 nguyên tử vòng, 6 nguyên tử vòng, v.v., lên đến và gồm 18 nguyên tử vòng. Trong một số ví dụ, heteroaryl có thể có 5 đến 14 nguyên tử vòng. Trong một số các phương án, heteroaryl có, ví dụ, các gốc lưỡng trị được bắt nguồn từ các gốc heteroaryl đơn hóa trị mà tên được kết thúc trong "-yl" bằng cách loại bỏ 1 nguyên tử hydro từ nguyên tử với hóa trị tự do được đặt tên bằng cách bổ sung "-en" vào tên của gốc đơn trị tương ứng, ví dụ nhóm pyridyl với hai điểm gắn là pyridylen.

Ví dụ, N chứa gốc "dị sắc" hoặc "heteroaryl" đề cập đến nhóm thơm trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử chính của vòng là nguyên tử nitơ. Một hoặc nhiều (các) dị nguyên tử trong gốc heteroaryl có thể bị oxy hóa tùy ý. Một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, nếu có, có thể cũng được tạo bậc bốn một cách tùy ý. Heteroaryl cũng gồm các hệ thống vòng được thế với một hoặc nhiều các nhóm thế nitơ oxit (-O-), như pyridinyl N-oxit. Heteroaryl được gắn với cấu trúc phân tử gốc thông qua bất kỳ nguyên tử nào của (các) vòng.

"Heteroaryl" cũng gồm các hệ thống vòng trong đó vòng heteroaryl, như là được định nghĩa ở trên, được dung hợp với một hoặc nhiều các nhóm aryl trong đó điểm gắn với cấu trúc phân tử gốc là hoặc là trên aryl hoặc trên vòng heteroaryl, hoặc trong đó vòng heteroaryl, như là được định nghĩa ở trên, được dung hợp với một hoặc nhiều các nhóm xycloalkyl hoặc heterocycyl trong đó

điểm gắn với cấu trúc phân tử gốc là trên vòng heteroaryl. Đối với các nhóm heteroaryl đa vòng trong đó một vòng không chứa dị nguyên tử (ví dụ indolyl, quinoliny, carbazolyl và tương tự), điểm gắn với cấu trúc phân tử gốc có thể nằm trên một đến hai vòng, nghĩa là, hoặc là vòng mang dị nguyên tử (ví dụ 2-indolyl) hoặc vòng mà không chứa dị nguyên tử (ví dụ 5-indolyl). Trong một số các phương án, nhóm heteroaryl là hệ thống vòng thơm 5-10 cạnh có các nguyên tử cacbon vòng và 1-4 dị nguyên tử vòng được cung cấp trong hệ thống vòng thơm, trong đó mỗi dị nguyên tử được chọn một cách độc lập từ nitơ, oxy, photphorơ, và lưu huỳnh ("heteroaryl 5-10 cạnh"). Trong một số các phương án, nhóm heteroaryl là hệ thống vòng thơm 5-8 cạnh có các nguyên tử cacbon vòng và 1-4 dị nguyên tử vòng được cung cấp trong hệ thống vòng thơm, trong đó mỗi dị nguyên tử được chọn một cách độc lập từ nitơ, oxy, photphorơ, và lưu huỳnh ("heteroaryl 5-8 cạnh"). Trong một số các phương án, nhóm heteroaryl là 5-6 cạnh hệ thống vòng thơm có các nguyên tử cacbon vòng và 1-4 dị nguyên tử vòng được cung cấp trong hệ thống vòng thơm, trong đó mỗi dị nguyên tử được chọn một cách độc lập từ nitơ, oxy, photphorơ, và lưu huỳnh ("heteroaryl 5-6 cạnh"). Trong một số các phương án, heteroaryl 5-6 cạnh có 1-3 dị nguyên tử vòng được chọn từ nitơ, oxy, photphorơ, và lưu huỳnh. Trong một số các phương án, heteroaryl 5-6 cạnh có 1-2 dị nguyên tử vòng được chọn từ nitơ, oxy, photphorơ, và lưu huỳnh. Trong một số các phương án, heteroaryl 5-6 cạnh có 1 dị nguyên tử vòng được chọn từ nitơ, oxy, photphorơ, và lưu huỳnh.

Các ví dụ của heteroaryl gồm, nhưng không được giới hạn ở, azepinyl, acridinyl, benzimidazolyl, benzindolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzooxazolyl, benzo[d]thiazolyl, benzothiadiazolyl, benzo[b][1,4]dioxepinyl, benzo[b][1,4] oxazinyl, 1,4-benzodioxanyl, benzonaphthofuranyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzoxazolyl, benzopyranyl, benzopyranonyl, benzofuranyl, benzopyranonyl, benzofurazanyl, benzothiazolyl, benzothienyl (benzothiophenyl), benzothieno[3,2-d]pyrimidinyl, benzotriazolyl, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]pyridinyl, carbazolyl, cinnoliny, xyclopenta [d]pyrimidinyl, 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[4,5]thieno [2,3-d]pyrimidinyl, 5,6-dihydrobenzo[h]quinazolinyl, 5,6-dihydrobenzo[h]cinnoliny, 6,7-dihydro-5H benzo[6,7]xyclohepta[1,2-c]pyridazinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, furanyl, furazanyl, furanonyl, furo [3,2 -c]pyridinyl, 5,6,7,8,9,10-hexahydroxy cloocta[d] pyrimidinyl, 5,6,7,8,9,10-hexahydroxycloocta[d]pyridazinyl, 5,6,7,8,9,10 - hexahydroxycloocta[d]pyridinyl, isothiazolyl, imidazolyl, indazolyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indoliny, isoindoliny, isoquinolyl, indoliziny, isoxazolyl, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahydroquinazolinyl, naphthyridinyl, 1,6-naphthyridinonyl, oxadiazolyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, oxiranyl, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro benzo[h]quinazolinyl, 1-phenyl-1H-pyrrolyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrrolyl,

pyrazolyl, pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, pyridinyl, pyrido[3,2-d]pyrimidinyl, pyrido[3,4-d]pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrrolyl, quinazoliny, quinoxaliny, quinoliny, isoquinoliny, tetrahydroquinoliny, 5,6,7,8-tetrahydro quinazoliny, 5,6,7,8-tetrahydrobenzo [4,5] thieno [2,3 -d]pyrimidinyl, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[4,5]thieno [2,3-d]pyrimidinyl, 5,6,7,8-tetrahydro pyrido[4,5-c]pyridazinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiapyranly, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, thieno[2,3-d]pyrimidinyl, thieno[3,2-d]pyrimidinyl, thieno [2,3-c]pridinyl, và thiophenyl (nghĩa là, thienyl). Ngoài trừ được nêu khác trong bản mô tả, gốc heteroaryl có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều các nhóm thể mà độc lập gồm: axyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylaryl, xycloalkyl, aralkyl, aryl, aryloxy, amino, amido, amidino, imino, azit, cacbonat, cacbamat, cacbonyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, hydroxy, xyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, este, ete, mercapto, thio, alkylthio, arylthio, thiocarbonyl, nitro, oxo, phosphat, phosphonat, phosphinat, silyl, sulfinyl, sulfonyl, sulfonamidyl, sulfoxyl, sulfonat, urea, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (trong đó t là 1 hoặc 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, hoặc $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ trong đó mỗi R^a độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, cacboxyclyl, cacboxyclylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroxyclo alkylalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, và mỗi trong số các gốc này có thể được thể tùy ý như được định nghĩa ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “sử dụng” đề cập đến sử dụng qua đường uống, sử dụng dưới dạng đạn, tiếp xúc cục bộ, trong tĩnh mạch, ngoài ruột, trong bụng, trong cơ, trong thương tổn, nội tủy mạc, trong sọ, sử dụng trong mũi hoặc dưới da, hoặc cấy ghép thiết bị nhả chậm, ví dụ bơm thẩm thấu mini, đến đối tượng. Cách sử dụng phù hợp đối với bệnh nhân đặc biệt sẽ phụ thuộc vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng được điều trị hoặc bản chất của liệu pháp được sử dụng và bản chất của hợp chất hoạt động.

Việc sử dụng có thể là bất kỳ cách phù hợp nào, gồm ngoài ruột và xuyên niêm mạc (ví dụ nước, dưới lưỡi, vòm miệng, lợi, mũi, âm đạo, trực tràng hoặc qua da). Sử dụng ngoài ruột gồm, ví dụ trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong da, dưới da, trong bụng, não thất, và trong sọ. Các mô hình vận chuyển khác gồm, nhưng không được giới hạn ở, việc sử dụng các dạng phối chế liposomal, trong tĩnh mạch tiêm truyền, các miếng dán thẩm thấu qua da, v.v.

Bằng việc "đồng sử dụng" có nghĩa là chế phẩm được mô tả ở đây được sử dụng ở cùng thời gian, chỉ trước, hoặc sau khi sử dụng một hoặc nhiều các liệu pháp bổ sung.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc có thể được sử dụng đồng thời tới bệnh nhân. Việc cùng sử dụng có nghĩa là gồm việc sử dụng đồng thời hoặc theo trình tự hợp

chất riêng biệt hoặc trong sự kết hợp (nhiều hơn một hoặc nhiều tác nhân). Do đó, các chế phẩm có thể cũng được kết hợp, khi muốn, với các chất hoạt tính khác (ví dụ để giảm sự thoái hóa trao đổi chất).

Các chế phẩm theo sáng chế có thể được chuyển qua da, bằng cách dùng cục bộ, được bào chế dưới dạng que bôi, các dung dịch, các thể huyền phù, các nhũ tương, dạng gel, dạng kem, dạng thuốc mỡ, dạng bột nhão, dạng thạch, dạng bột, và dạng sol khí. Các chế phẩm qua đường uống gồm các thuốc viên dạng nén, các thuốc viên dạng con nhộng, dạng bột, dạng viên bao đường, các dạng viên nang, các dạng lỏng, các dạng kẹo ngậm, các viên nhện, các loại gel, các loại sirô, các thể rắn, các thể huyền phù, v.v., phù hợp cho việc tiêu hóa của bệnh nhân. Các chế phẩm dạng rắn gồm dạng bột, các thuốc viên dạng nén, các thuốc viên dạng con nhộng, các dạng viên nang, các viên nhện, các thuốc đạn, và các hạt phân tán. Các chế phẩm dạng lỏng gồm các dung dịch, các thể huyền phù, và các nhũ tương, các loại gel, ví dụ, nước hoặc các dung dịch nước/propylen glycol.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể bổ sung gồm các thành phần để cung cấp việc giải phóng một cách bền vững và thoải mái. Các thành phần như vậy gồm khối lượng phân tử lớn, các polyme chất dẻo anion, polisaccarit gel hóa và các chất nền mang thuốc được chia nhỏ. Các hợp chất này được thảo luận chi tiết hơn trong các bằng sáng chế US số 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; và 4,861,760, toàn bộ các nội dung của các sáng chế này được tích hợp ở đây bằng cách tham chiếu cho mọi mục đích. Các chế phẩm theo sáng chế có thể cũng được chuyển như các trung thể để giải phóng chậm trong cơ thể. Ví dụ, các vi cầu có thể được sử dụng thông qua việc tiêm vào da của các vi cầu chứa thuốc, mà giải phóng chậm dưới da (xem Rao, 1995 J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645; như các dạng phối chế dạng gel có thể tiêm và có thể phân hủy (xem, ví dụ Gao 1995 Pharm. Res. 12:857-863); hoặc, như các trung thể để sử dụng qua đường uống (xem, ví dụ Eyles 1997 J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674).

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “, bệnh” “điều kiện,” và “rối loạn” được sử dụng thay thế cho nhau ở đây và đề cập đến trạng thái hoặc tình trạng sức khỏe của bệnh nhân hoặc đối tượng có khả năng được điều trị với hợp chất, được phẩm, hoặc phương pháp được cung cấp ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng hữu hiệu” của tác nhân hoạt động đề cập đến lượng đủ để tạo ra phản ứng sinh học mong muốn. Sẽ được đánh giá bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố như vậy như là điểm cuối sinh học mong muốn, được động học của hợp chất, bệnh được điều trị, phương thức sử dụng, và bệnh nhân.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “sự ức chế,” “ức chế” và “ức chế” và tương tự liên quan đến mục đích sinh học (ví dụ JAKs) tương tác chất ức chế đề cập đến ảnh hưởng tiêu cực (ví

dự giảm) hoạt động hoặc chức năng của protein liên quan đến hoạt động hoặc chức năng của protein trong sự không có mặt của các chất ức chế. Trong các phương án, sự ức chế nghĩa là ảnh hưởng tiêu cực (ví dụ giảm) nồng độ hoặc các mức độ của protein liên quan đến nồng độ hoặc mức độ của protein trong sự không có mặt của các chất ức chế. Trong các phương án, sự ức chế đề cập đến sự giảm của bệnh hoặc triệu chứng của bệnh. Trong các phương án, sự ức chế đề cập đến sự giảm hoạt động của protein đích cụ thể. Sự ức chế gồm, ít nhất trong phần, ngăn chặn sự kích thích một phần hoặc toàn bộ, giảm, ngăn ngừa, hoặc trì hoãn sự kích hoạt, hoặc sự bất hoạt, gây tê, hoặc truyền tín hiệu điều chỉnh xuống hoặc hoạt động của enzym hoặc số lượng protein. Trong các phương án, sự ức chế đề cập đến sự giảm hoạt động của protein đích gây ra từ sự tương tác trực tiếp (ví dụ chất ức chế liên kết với protein đích). Trong các phương án, sự ức chế đề cập đến sự giảm hoạt động của protein đích từ sự tương tác gián tiếp (ví dụ chất ức chế liên kết với protein mà kích hoạt protein đích, do đó ngăn ngừa sự kích hoạt protein đích).

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “được phân lập” hoặc “được tinh sạch” đề cập đến vật liệu mà về cơ bản là có hoặc về cơ bản là không có các thành phần mà thường đi kèm với nó ở trạng thái tự nhiên của nó. Độ tinh khiết và độ đồng nhất thường được xác định mà sử dụng các kỹ thuật hóa học phân tích như polyacrylamit điện di gel hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Như được sử dụng ở đây, “dạng dược dụng” của hợp chất được bộc lộ gồm, nhưng không được giới hạn ở, các muối dược dụng, các este, các hydrat, các sonvat, các đồng phân, các tiền chất, và các dẫn xuất được dán nhãn đồng vị của nó. Trong một phương án, “dạng dược dụng” gồm, nhưng không được giới hạn ở, các muối dược dụng, các este, các tiền chất và các dẫn xuất được dán nhãn đồng vị của nó. Trong một số các phương án, “dạng dược dụng” gồm, nhưng không được giới hạn ở, các đồng phân dược dụng và các đồng phân lập thể, các tiền chất và các dẫn xuất được dán nhãn đồng vị của nó.

Trong các phương án nhất định, dạng dược dụng là muối dược dụng. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối dược dụng” đề cập đến các muối của chúng mà là, trong phạm vi của sự điều chỉnh y tế âm thanh, phù hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của đối tượng không có độc tính quá mức, kích ứng, phản ứng dị ứng và tương tự, và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý. Các muối dược dụng đã biết trong kỹ thuật. Ví dụ, Berge et al. mô tả các muối dược dụng chi tiết trong *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19, Các muối dược dụng của các hợp chất được cung cấp ở đây gồm các muối được bắt nguồn từ các bazơ và các axit hữu cơ và vô cơ phù hợp. Các ví dụ của các muối bổ sung axit không độc hại, dược dụng là các muối của nhóm amino được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, phosphoric, axit sunfuric và axit perchlorat hoặc với các axit hữu cơ như axetic, axit maleic, axit tartaric, axit citric, axit succinic hoặc axit

malonic hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp khác được sử dụng trong kỹ thuật như trao đổi ion. Các muối được dùng khác gồm adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, besylat, benzoat, bisulfat, borat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, citrat, xyclopentanpropionat, digluconat, dodecylsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glucoheptonat, glycerophosphat, gluconat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroiodua, 2-hydroxy-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauryl sulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naphthalensulfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat, picrat, pivalat, propionat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, p-toluensulfonat, undecanoat, các muối valerat, và tương tự. Trong một số các phương án, các axit hữu cơ mà các muối có thể được bắt nguồn gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salicylic, và tương tự.

Các muối có thể được điều chế cục bộ trong suốt quá trình phân lập và tinh sạch các hợp chất được bộc lộ, hoặc riêng biệt, như bằng cách phản ứng với axit tự do hoặc bazơ tự do của hợp chất gốc với axit hoặc bazơ phù hợp, tương ứng. Các muối được dùng được bắt nguồn từ các bazơ phù hợp gồm các muối của kim loại kiềm, kim loại kiềm thổ, amoni và $N^+(C_{1-4}alkyl)_4$. Các muối của kim loại kiềm, kiềm thổ tiêu biểu gồm natri, liti, kali, canxi, magiê, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm, và tương tự. Các muối được dùng khác gồm, khi phù hợp, các cation amoni, amoni bậc bốn, và amin không độc hại được hình thành bằng cách sử dụng các chất phản ứng như halogenua, hydroxit, cacboxylat, sulfat, phosphat, nitrat, alkyl sulfonat thấp hơn và aryl sulfonat. Các bazơ hữu cơ mà các muối có thể được bắt nguồn gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thế, gồm các amin được thế xảy ra tự nhiên, các amin vòng, các nhựa ion trao đổi bazơ, và tương tự, như isopropylamin, trimetylamin, dietylamín, trietylamin, tripropylamin, và etanolamin. Trong một số các phương án, muối bổ sung bazơ được dùng có thể được chọn từ các muối amoni, kali, natri, canxi và magiê.

Trong các phương án nhất định, dạng được dùng là “sonvat” (ví dụ hydrat). Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “sonvat” đề cập đến các hợp chất mà còn gồm lượng dung môi hợp thức hoặc không hợp thức được liên kết bởi các lực liên kết giữa các phân tử không cộng hóa trị. Sonvat có thể là hợp chất được bộc lộ hoặc muối được dùng của nó. Khi dung môi là nước, sonvat là “hydrat.” Các sonvat và các hydrat được dùng là các hỗn hợp mà, ví dụ, có thể gồm 1 đến khoảng 100, hoặc 1 đến khoảng 10, hoặc 1 đến khoảng 2, khoảng 3 hoặc khoảng 4, các phân tử dung môi hoặc nước. Sẽ được hiểu rằng thuật ngữ “hợp chất” Như được sử dụng ở đây bao gồm hợp chất và các sonvat của hợp chất, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Trong các phương án nhất định, dạng được dùng là tiền chất. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tiền chất” (hoặc “tiền chất”) đề cập đến các hợp chất mà được biến đổi vào cơ thể (in vivo) để thu được hợp chất hoặc dạng được dùng của hợp chất được bộc lộ. Tiền chất có thể bị bất hoạt khi được dùng đến đối tượng, nhưng được chuyển in vivo tới hợp chất hoạt động, ví dụ, bằng cách thủy phân (ví dụ thủy phân trong máu). Trong các trường hợp nhất định, tiền chất cải thiện các đặc tính chuyển và/hoặc vật lý thông qua hợp chất gốc. Các tiền chất có thể tăng sinh khả dụng của hợp chất được sử dụng đến đối tượng (ví dụ bằng cách cho phép tăng sự hấp phụ vào máu theo sử dụng qua đường uống) hoặc tăng sự chuyển tới khoang sinh học quan tâm (ví dụ hệ thống não hoặc bạch huyết) liên quan đến hợp chất gốc. Các tiền chất ví dụ gồm các dẫn xuất của hợp chất được bộc lộ với khả năng hòa tan trong nước tăng hoặc vận chuyển hoạt hóa qua màng ruột, liên quan đến hợp chất gốc.

Hợp chất tiền chất thường cung cấp các lợi ích về khả năng hòa tan, tương thích mô hoặc giải phóng chậm trong sinh vật có vú (xem, ví dụ Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Việc thảo luận về các tiền chất được cung cấp trong Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, và trong *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cả hai trong đó được kết hợp đầy đủ bằng cách tham khảo ở đây.

Các dạng tiền chất thường mang lại lợi ích khả năng hòa tan, khả năng tương thích mô, hoặc giải phóng chậm trong sinh vật động vật có vú. (Xem, Bundgard, *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 và Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992.) Các tiền chất thường được biết trong kỹ thuật gồm các dẫn xuất axit được biết, như, ví dụ, các este được điều chế bằng phản ứng của các axit gốc với các rượu, amit thích hợp được điều chế bằng phản ứng của hợp chất axit gốc với amin, các nhóm bazơ được phản ứng để hình thành dẫn xuất bazơ axyl hóa, v.v. Các dẫn xuất tiền chất khác có thể được kết hợp với các đặc tính khác được bộc lộ ở đây để tăng tính khả dụng sinh học. Do đó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ đánh giá rằng các hợp chất được bộc lộ ở hiện tại có các nhóm amino, amido, hydroxy hoặc cacboxylic tự do có thể được chuyển vào các tiền chất. Các tiền chất gồm các hợp chất có cacbonat, cacbamat, amit hoặc gốc este alkyl được liên kết cộng hóa trị với bất kỳ các nhóm thế trên được bộc lộ ở đây.

Các lợi ích tiêu biểu của tiền chất có thể gồm, nhưng không được giới hạn ở, các đặc tính vật lý của nó, như khả năng hòa tan trong nước được tăng đối với việc sử dụng ngoài ruột ở pH sinh lý được so sánh với hợp chất gốc, hoặc nó có thể tăng sự hấp phụ từ ống tiêu hóa, hoặc nó có

thể tăng tính ổn định của thuốc để lưu giữ trong thời gian dài.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ tá dược, chất mang, hoặc chất pha loãng “dược dụng” đề cập đến vật liệu, hợp phần hoặc tá dược lỏng, như chất độn rắn hoặc lỏng, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc vật liệu bao gói, liên quan đến việc mang hoặc vận chuyển đối tượng là tác nhân dược từ một cơ quan, hoặc một phần của cơ thể, tới cơ quan khác, hoặc một phần của cơ thể. Mỗi chất mang phải là "có thể chấp nhận" theo nghĩa tương thích với các thành phần khác của dạng phối chế và không gây hại đến bệnh nhân. Một số các ví dụ của các vật liệu mà đóng vai trò như các chất mang dược dụng gồm: các loại đường, như lactoza, glucoza và Sucroza; các tinh bột, như tinh bột khoai tây và tinh bột ngô; xenluloza, và các dẫn xuất của chúng, như Natri cacboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; tragacanth dạng bột; mạch nha; gelatin; đá tan; các tá dược, như bơ ca cao và các sáp thuốc đạn; các loại dầu, như dầu đậu phộng, dầu hạt bông, dầu cây rum, dầu mè, dầu ô liu, dầu ngô và dầu đậu nành; glycols, như propylen glycol; polyols, như glyxerin, sorbitol, mannitol và polyetylen glycol; các este, như etyl oleat và etyl laurat; thạch; các tác nhân đệm, như magiê hydroxit và nhôm hydroxit; alginic; axit pyrogen-nước tự do; muối đẳng trương; dung dịch Ringer's; etyl alcohol; các dung dịch đệm phosphat; và các chất tương thích không độc hại khác được dùng trong các dạng phối chế dược. Các tác nhân làm ướt, các chất nhũ hóa và các chất bôi trơn, như Natri lauryl sulfat, magiê stearat, và chất độn trùng hợp polyetylen oxit-polypropylen oxit cũng như các chất tạo màu, các chất nhả, các chất phủ, các chất làm ngọt, hương liệu và tạo mùi, các chất bảo quản và các chất chống oxy hóa có thể cũng xuất hiện trong các hợp phần.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” đề cập đến bất kỳ động vật (ví dụ động vật có vú), gồm, nhưng không được giới hạn ở con người, các động vật linh trưởng không phải người, và các động vật gặm nhấm, và tương tự, mà là vật nhận điều trị cụ thể. Đối tượng mà việc sử dụng được dự đoán gồm, nhưng không được giới hạn ở, con người (ví dụ con đực hoặc con cái của nhóm tuổi bất kỳ, ví dụ đối tượng nhi khoa (ví dụ trẻ sơ sinh, trẻ em, thanh thiếu niên) hoặc đối tượng trưởng thành (ví dụ thanh niên, người lớn trung niên hoặc người lớn tuổi)) và/hoặc các động vật khác không phải con người, ví dụ, các động vật không phải con người (ví dụ các động vật linh trưởng (ví dụ các con khỉ cynomolgus, các con khỉ rhesus); các động vật có vú liên quan đến thương mại như gia súc, các con lợn, các con ngựa, cừu, các con dê, các con mèo và / hoặc các con chó), các loài gặm nhấm (ví dụ các con chuột cống và/hoặc các con chuột), v.v. Trong các phương án nhất định, động vật không phải người là động vật có vú. Động vật không phải người có thể là đực hoặc cái ở bất kỳ giai đoạn phát triển nào. Động vật không phải người có thể là động vật chuyển gen. Thông thường, các thuật ngữ “đối tượng” và “bệnh nhân” được sử dụng thay thế cho nhau ở

đây trong tham chiếu đến đối tượng là con người.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “việc điều trị” hoặc “điều trị” bệnh hoặc rối loạn đề cập đến phương pháp làm giảm, trì hoãn hoặc cải thiện như điều kiện trước hoặc sau khi nó xảy ra. Việc điều trị có thể được thực tiếp ở một hoặc nhiều các tác dụng hoặc triệu chứng của bệnh và/hoặc các bệnh lý tiềm ẩn. Việc điều trị có thể làm giảm và có thể là, nhưng không được giới hạn ở, sự giảm bớt hoàn toàn bệnh hoặc các triệu chứng của bệnh. Điều trị hoặc việc điều trị do đó đề cập đến bất kỳ dấu hiệu thành công nào trong liệu pháp hoặc sự cải thiện của chấn thương, bệnh bệnh lý hoặc điều kiện, gồm bất kỳ thông số khách quan hoặc chủ quan như giảm bớt; thuyên giảm; giảm dần các triệu chứng hoặc tạo vết thương, bệnh lý hoặc điều kiện dễ chịu hơn đến bệnh nhân; làm chậm tỷ lệ thoái hóa hoặc suy giảm; làm điểm cuối của quá trình thoái hóa ít suy nhược hơn; cải thiện sức khỏe thể chất và tinh thần của bệnh nhân. Việc điều trị hoặc sự cải thiện của các triệu chứng có thể được dựa trên các thông số khách quan hoặc chủ quan, ví dụ, các kết quả khám sức khỏe, các kết quả khám tâm thần kinh, và/hoặc đánh giá thần kinh. Như được so sánh với đối chứng không được điều trị, như sự giảm hoặc mức độ cải thiện như vậy có thể là ít nhất 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95%, hoặc 100% như được đo lường bởi bất kỳ kỹ thuật chuẩn nào.

Các phương pháp điều trị gồm sử dụng đến đối tượng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất được mô tả ở đây. Bước sử dụng có thể là việc sử dụng đơn lẻ hoặc có thể gồm một loạt các cách sử dụng. Độ dài khoảng thời gian điều trị phụ thuộc vào nhiều yếu tố, như tính nghiêm trọng của điều kiện, độ tuổi của bệnh nhân, nồng độ của hợp chất, tính hoạt động của các hợp phần được sử dụng trong việc điều trị, hoặc sự kết hợp của chúng. Nó cũng sẽ được đánh giá rằng liều lượng hiệu quả của tác nhân được sử dụng cho việc điều trị có thể tăng hoặc giảm qua khóa chế độ điều trị cụ thể. Các sự thay đổi trong liều lượng có thể dẫn đến và trở nên rõ ràng bởi các xét nghiệm chẩn đoán chuẩn được biết trong kỹ thuật. Trong một số ví dụ, sử dụng mãn tính có thể được yêu cầu. Ví dụ, các hợp phần được sử dụng đối với đối tượng trong lượng và đối với thời hạn đủ để điều trị bệnh nhân.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được dựa trên khám phá không mong muốn tính mới, tính chọn lọc và hiệu lực các hợp chất mà có thể uống và/ hoặc cục bộ và/hoặc sử dụng được giới hạn trong ống tiêu hóa (GI) thích hợp. Một loạt các chất ức chế JAK mới được bộc lộ ở đây mà được thiết kế để có khả năng phù hợp với hoặc là (I) các sử dụng qua đường uống hoặc (II) GI và/hoặc các sử dụng cục bộ trên da. Đối với các hợp chất được thiết kế để sử dụng qua đường uống, chúng là tiềm năng đối với JAK2 với một loạt các tính chọn lọc chống lại các JAK kinaza khác và với các mẫu thuốc tổng cộng tốt. Đối với các hợp chất mà có khả năng thích hợp các sử dụng được giới hạn qua đường tiêu

hóa hoặc ngoài da, chúng được thiết kế để thể hiện các hoạt tính JAK mạnh gồm JAK1 và/hoặc TYK2. Cụ thể, các hợp chất này được thiết kế để thể hiện sự hấp phụ tối thiểu qua đường uống để giới hạn sự phơi nhiễm toàn thân nhưng phơi nhiễm cao ở vị trí hoạt động, cụ thể trong ruột dạ dày.

Sự ức chế của Janus kinazas sẽ ức chế chức năng miễn dịch tất yếu và tăng tiềm năng nguy cơ nhiễm cả vi khuẩn và vi rút. Bằng việc giới hạn sự ức chế JAK tới ống GI, đối với các hợp chất được giới hạn GI hoặc đối với các hợp chất được thiết kế để sử dụng cục bộ trên da một cách cục bộ, sự phơi nhiễm toàn thân của các hợp chất bị giảm hoặc loại bỏ một cách đáng kể do đó bảo tồn chức năng miễn dịch. Trong các chỉ định ung thư mà JAK2 là bộ dẫn ung thư, và sự ức chế của JAK2 là phù hợp việc điều trị, các chất ức chế chọn lọc JAK2 bảo tồn chức năng miễn dịch mà không phụ thuộc vào truyền tín hiệu JAK2,

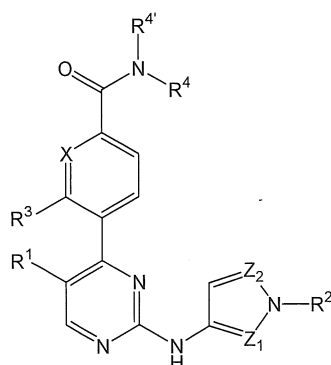
Các hợp chất chọn lọc theo sáng chế là phù hợp đối với các sử dụng qua đường uống chống lại các loại ung thư. Các hợp chất này được thiết kế để thể hiện hiệu lực tốt chống lại JAK2 với sự hấp phụ qua đường uống tốt và tính ổn định in vivo tốt. Ngoài ra, các hợp chất có thể có tính chọn lọc chống lại các JAK kinaza khác (ví dụ JAK1).

Các hợp chất chọn lọc theo sáng chế là phù hợp đối với điều trị các bệnh GI với sự phơi nhiễm toàn thân bị hạn chế sau khi sử dụng qua đường uống. Các hợp chất này có hiệu lực tốt chống lại JAK kinazas (ví dụ JAK1, TYK2 và JAK2) và thông qua sự hấp phụ hạn chế chứng minh sự phơi nhiễm cao hơn ở vị trí hoạt động.

Các hợp chất chọn lọc theo sáng chế là phù hợp đối với việc sử dụng cục bộ ở da. Các hợp chất này thể hiện hiệu lực tốt chống lại JAK kinazas (ví dụ JAK1, TYK2 và JAK2) với sự phơi nhiễm toàn thân bị hạn chế và sự phơi nhiễm cao hơn trong lớp hạ bì/biểu bì do ở vị trí hoạt động trong da.

Sáng chế cũng cung cấp các dược phẩm của các hợp chất này và các phương pháp điều chế và sử dụng chúng. Các chất ức chế JAK được bộc lộ ở đây biểu hiện các mẫu có hiệu lực đặc biệt trong khi có các mẫu dược động học ưa thích và các đặc tính thuốc mà là phù hợp đối với các chỉ định đích.

Trong một khía cạnh, sáng chế thường đề cập đến hợp chất có công thức cấu tạo (I):



(I)

trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen (ví dụ Cl, F), CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';

R¹ là hydro, halogen (ví dụ Cl, F), CN, C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃) không được thế hoặc được thế alkyl hoặc OR';

R² là nhóm béo C₁-C₁₆ (ví dụ C₁-C₆, C₇-C₁₆) (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen (ví dụ Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃), cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃), OR' hoặc NRR';

R³ là R', halogen (ví dụ Cl, F) hoặc CN;

mỗi trong số R⁴ và R^{4'} được chọn một cách độc lập từ hydro và C₁-C₁₂ (ví dụ C₁-C₆, C₇-C₁₂) các nhóm béo tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, và R⁴ và R^{4'} cùng nhau có thể hình thành vòng 3- đến 7- cạnh (ví dụ 3- hoặc 4- cạnh), có 0 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ O, N và S, và trong đó mỗi trong số R⁴ và R^{4'} được thế tùy ý với CN, CF₃ hoặc OR'; với điều kiện là nếu một trong số R⁴ và R^{4'} là hydro, gốc khác không là hydro; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ (ví dụ C₁-C₆, C₇-C₁₂) không được thế hoặc được thế nhóm alkyl (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃),

hoặc dạng được dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó.

Trong các phương án nhất định,

X là CR^x, trong đó R^x là R', halogen (ví dụ Cl, F), CN hoặc OR';Z₁ là CR' và Z₂ là N;

R¹ là halogen (ví dụ Cl, F), CN, C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃) không được thế hoặc được thế alkyl hoặc OR';

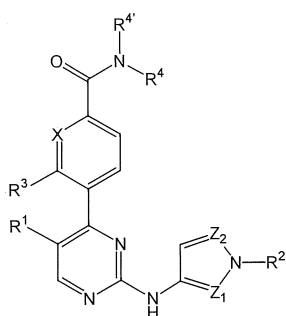
R^2 là nhóm béo C_1-C_{16} (ví dụ C_1-C_6 , C_7-C_{16}) (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen (ví dụ Cl, F), OR' , NRR' , CN, $CONRR'$, $NRCOR'$ và alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3), cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH_2F , CHF_2 , hoặc CF_3), OR' hoặc NRR' ;

R^3 là R' , halogen (ví dụ Cl, F) hoặc CN;

mỗi trong số R^4 và $R^{4'}$ được chọn một cách độc lập từ hydro và C_1-C_{12} (ví dụ C_1-C_6 , C_7-C_{12}) các nhóm béo tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, và R^4 và $R^{4'}$ cùng nhau có thể hình thành vòng 3- đến 7- cạnh (ví dụ 3- hoặc 4- cạnh), có 0 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ O, N và S, và trong đó mỗi trong số R^4 và $R^{4'}$ được thế tùy ý với CN, CF_3 hoặc OR' ; với điều kiện là nếu một trong số R^4 và $R^{4'}$ là hydro, gốc khác không là hydro; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C_1-C_{12} (ví dụ C_1-C_6 , C_7-C_{12}) không được thế hoặc được thế nhóm alkyl (ví dụ CH_2F , CHF_2 , hoặc CF_3).

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến hợp chất có công thức cấu tạo (I):



(I)

trong đó

X là N hoặc CR^x , trong đó R^x là R' , halogen (ví dụ Cl, F), CN hoặc OR' ;

mỗi trong số Z_1 và Z_2 được chọn một cách độc lập từ N và CR' , với điều kiện là một trong số Z_1 và Z_2 là N và cái khác là CR' ;

R^1 là Cl;

R^2 là nhóm béo C_1-C_{16} (ví dụ C_1-C_6 , C_7-C_{16}) (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen (ví dụ Cl, F), OR' , NRR' , CN, $CONRR'$, $NRCOR'$ và alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3), cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH_2F , CHF_2 , hoặc CF_3), OR' hoặc NRR' ;

R^3 là R' , halogen (ví dụ Cl, F) hoặc CN;

$R^{4'}$ là H hoặc alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3);

R^4 là $-\text{CHR}''-\text{R}^5$, trong đó R'' là H hoặc alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3) và R^5 là CN, CF_3 , OR' hoặc nhóm béo C_1-C_{11} với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen (ví dụ Cl, F), OR' , NRR' , CN, CONRR' , NRCOR' và alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3), cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH_2F , CHF_2 , hoặc CF_3), OR' hoặc NRR' ; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C_1-C_{12} (ví dụ C_1-C_6 , C_7-C_{12}) không được thế hoặc được thế nhóm alkyl (ví dụ CH_2F , CHF_2 , hoặc CF_3),

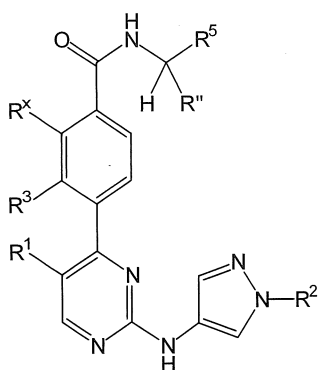
hoặc dạng được dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó.

Trong các phương án nhất định, X là CR^x .

Trong các phương án nhất định, X là N.

Trong các phương án nhất định, R^x là H.

Trong các phương án nhất định, $R^{4'}$ là H, X là CR^x , Z_1 là CH và Z_2 là N, có công thức cấu tạo (II):



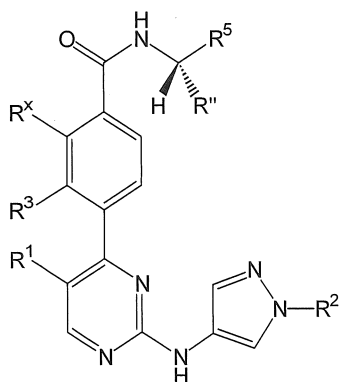
(II)

Trong các phương án nhất định, R^x là hydro, halogen (ví dụ Cl, F), C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3) không được thế hoặc được thế alkyl hoặc alkoxy.

Trong các phương án nhất định, R^3 là H.

Trong các phương án nhất định, R^3 là F, CH_3 hoặc Cl.

Trong các phương án nhất định, X là CR^x , $R^{4'}$ là H, Z_1 là CH và Z_2 là N, có công thức cấu tạo (III):



(III)

Trong các phương án nhất định, R^x là H, R'' là CH_3 , R^3 là H và R^5 là CN.

Trong các phương án nhất định, R^2 là nhóm chất béo C_1 - C_6 (ví dụ C_1 - C_3) (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) với 0 đến 2 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, được thế tùy ý với nhóm CN hoặc CF_3 ,

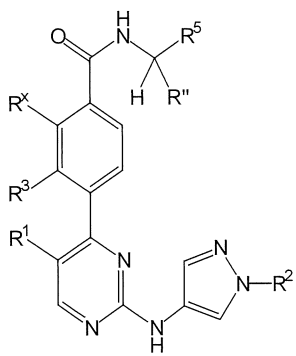
Trong các phương án nhất định, R^2 là nhóm béo C_7 - C_{16} (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) với 0 đến 3 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, được thế tùy ý với nhóm CN hoặc CF_3 ,

Trong các phương án nhất định, R^2 bao gồm alkyl vòng C_3 - C_{16} với 0 đến 8 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, được thế tùy ý với CN hoặc CF_3 ,

Trong các phương án nhất định, R^2 bao gồm C_3 - C_6 alkyl vòng.

Trong các phương án nhất định, R^2 là xyclopropyl.

Trong các phương án nhất định, hợp chất có công thức cấu tạo (II):



(II)

trong đó

R^2 là alkyl C_1 - C_6 (ví dụ C_1 - C_3);

R^3 là R' ;

R^5 bao gồm CN;

R^X là R' , halogen (ví dụ Cl, F), CN hoặc OR' ;

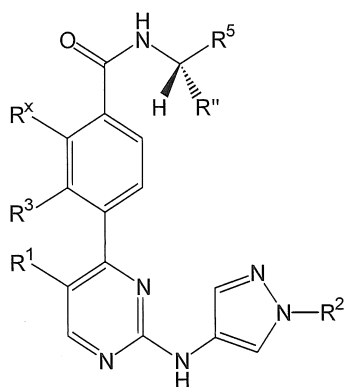
R' là hydro hoặc C_1-C_{12} (ví dụ C_1-C_6 , C_7-C_{12}) không được thế hoặc được thế nhóm alkyl (ví dụ CH_2F , CHF_2 , hoặc CF_3); và

R'' là H, alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3),

hoặc dạng được dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó.

Trong các phương án nhất định, R'' nằm trong cấu hình S và hợp chất có công thức cấu tạo

(III):



(III)

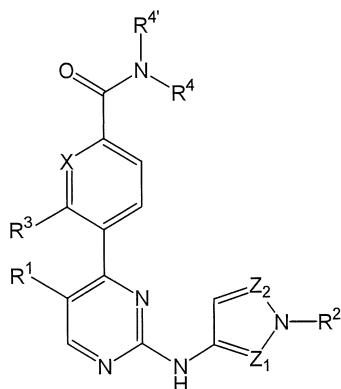
Trong các phương án nhất định, R'' là metyl.

Trong các phương án nhất định, R^X là H, R^3 là H và R^5 là CN.

Trong các phương án nhất định, R^2 bao gồm C_3-C_6 alkyl vòng.

Trong các phương án nhất định, R^2 là xyclopropyl.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến hợp chất có công thức cấu tạo (I):



(I)

trong đó

X là N hoặc CR^X , trong đó R^X là R' , halogen (ví dụ Cl, F), CN hoặc OR' ;

mỗi trong số Z_1 và Z_2 được chọn một cách độc lập từ N và CR' , với điều kiện là một trong số Z_1 và Z_2 là N và cái khác là CR' ;

R^1 là CH_3 ;

R^2 là nhóm béo C_1-C_{16} (ví dụ C_1-C_6 , C_7-C_{16}) (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo được thế với một hoặc nhiều CN, $CONRR'$, hoặc $NRCOR'$, cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH_2F , CHF_2 , hoặc CF_3), OR' hoặc NRR' ;

R^3 là R' , halogen (ví dụ Cl, F) hoặc CN;

$R^{4'}$ là H hoặc alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3);

R^4 là $-CHR''-R^5$, trong đó R'' là H hoặc alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3) và R^5 là CN, CF_3 , OR' hoặc nhóm béo C_1-C_{11} với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen (ví dụ Cl, F), OR' , NRR' , CN, $CONRR'$, $NRCOR'$ và alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3), cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH_2F , CHF_2 , hoặc CF_3), OR' hoặc NRR' ; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C_1-C_{12} (ví dụ C_1-C_6 , C_7-C_{12}) không được thế hoặc được thế nhóm alkyl (ví dụ CH_2F , CHF_2 , hoặc CF_3),

hoặc dạng được dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó.

Trong các phương án nhất định, X là N.

Trong các phương án nhất định, X là CR^x .

Trong các phương án nhất định, R^x là H.

Trong các phương án nhất định, R^2 là C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3) nhóm béo được thế với nhóm CN.

Trong các phương án nhất định, R^2 là C_1-C_3 alkyl được thế với nhóm CN.

Trong các phương án nhất định, R^2 là CH_2CN .

Trong các phương án nhất định, $R^{4'}$ là H.

Trong các phương án nhất định, R^4 là $-CH_2R^5$, trong đó R^5 bao gồm CN hoặc CF_3 ,

Trong các phương án nhất định, R^5 là CN.

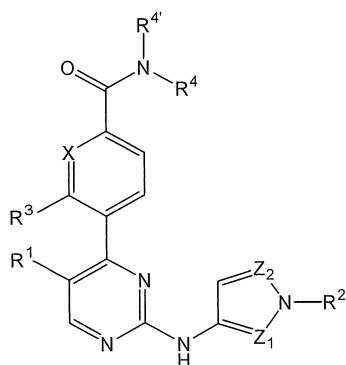
Trong các phương án nhất định, R^3 là H.

Trong các phương án nhất định, Z_1 là CH và Z_2 là N.

Trong các phương án nhất định, R^2 là CH_2CN , R^3 là H, $R^{4'}$ là H, X là CR^x , trong đó R^x là H, Z_1 là CH và Z_2 là N.

Trong các phương án nhất định, R^4 là $-CH_2CN$.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến hợp chất có công thức cấu tạo (I):



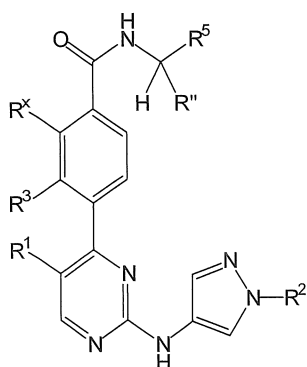
(I)

trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen (ví dụ Cl, F), CN hoặc OR';mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';R¹ là CH₃;R² là nhóm béo C₃-C₁₆ (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo được thế với 0-4 nhóm alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃);R³ là R', halogen (ví dụ Cl, F) hoặc CN;R⁴ là H hoặc alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃);R⁴ là -CHR''-R⁵, trong đó R'' là H hoặc alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃) và R⁵ là CN, CF₃, OR' hoặc nhóm béo C₁-C₁₁ với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen (ví dụ Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃), cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃), OR' hoặc NRR'; vàmỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ (ví dụ C₁-C₆, C₇-C₁₂) không được thế hoặc được thế nhóm alkyl (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃),

hoặc dạng được dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó.

Trong các phương án nhất định, R⁴ là H, X là CR^x, Z₁ là CH, và Z₂ là N, và hợp chất có công thức cấu tạo (II):



(II)

Trong các phương án nhất định, X là CR^x, trong đó R^x là hydro, halogen (ví dụ Cl, F), C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃) không được thế hoặc được thế alkyl hoặc alkoxy.

Trong các phương án nhất định, R^x là H.

Trong các phương án nhất định, X là N.

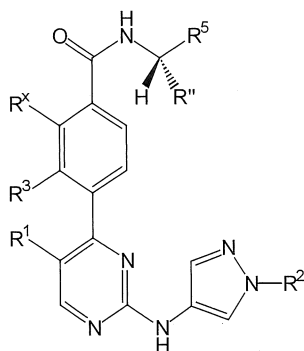
Trong các phương án nhất định, R³ là H.

Trong các phương án nhất định, R³ là F, CH₃ hoặc Cl.

Trong các phương án nhất định, Z₁ là CH và Z₂ là N.

Trong các phương án nhất định, R^{''} là H và R⁵ là CN.

Trong các phương án nhất định, X là CR^x, R³ là H, R^{4'} là H, Z₁ là CH và Z₂ là N, và hợp chất có công thức cấu tạo (III):



(III)

Trong các phương án nhất định, R^{''} là CH₃ và R⁵ là CN.

Trong các phương án nhất định, R² là nhóm béo C₅-C₇ (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo được thế với hai hoặc nhiều nhóm alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃).

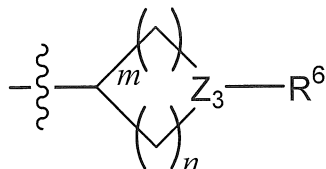
Trong các phương án nhất định, R² là nhóm béo có 6 nguyên tử đóng vòng bao gồm O, trong đó nhóm béo được thế với hai hoặc nhiều nhóm alkyl C₁-C₃,

Trong các phương án nhất định, R² là nhóm béo có 6 nguyên tử đóng vòng bao gồm O,

trong đó nhóm béo được thế với hai hoặc nhiều các nhóm methyl.

Trong các phương án nhất định, R^2 là nhóm béo có 6 nguyên tử đóng vòng bao gồm O, trong đó nhóm béo được thế với bốn nhóm methyl.

Trong các phương án nhất định, R^2 là:



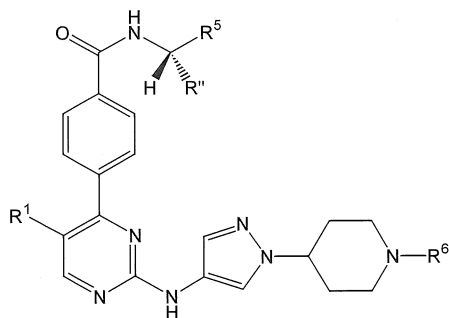
trong đó

Z_3 là N, CH hoặc O, trong đó khi Z_3 là O, R^6 không có mặt;

mỗi trong số m và n độc lập là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; với điều kiện là m và n không đồng thời là 0 ở cùng thời gian, và

R^6 là alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3), CN, halogen (ví dụ Cl, F) hoặc $C(O)R^7$, trong đó R^7 là alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3); với điều kiện là khi Z_3 là N, R_6 không là CN hoặc halo.

Trong các phương án nhất định, hợp chất có công thức cấu tạo (IV):



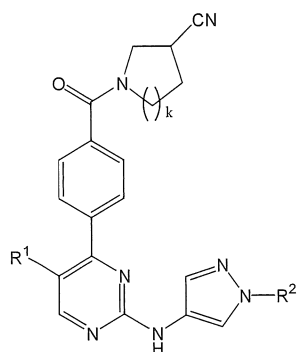
(IV)

trong đó R^X là H, $R^3 = H$, R'' là H hoặc alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3), R^6 là alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3) hoặc $C(O)R^7$, trong đó R^7 là alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3), và R^5 là CN, CF_3 , OR' hoặc nhóm béo C_1-C_{11} (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen (ví dụ Cl, F), OR' , NRR' , CN, $CONRR'$, $NRCOR'$ và alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3), cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH_2F , CHF_2 , hoặc CF_3), OR' hoặc NRR' .

Trong các phương án nhất định, R^2 là R^8-CN , trong đó R^8 là $(CH_2)_m$, trong đó m là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6,

Trong các phương án nhất định, m là 1,

Trong các phương án nhất định (I) trong đó R^4 và $R^{4'}$ cùng tạo thành vòng 3- đến 7- cạnh (ví dụ 3- hoặc 4- cạnh), hợp chất có công thức cấu tạo (V):



(V)

trong đó k là 0, 1, 2 hoặc 3,

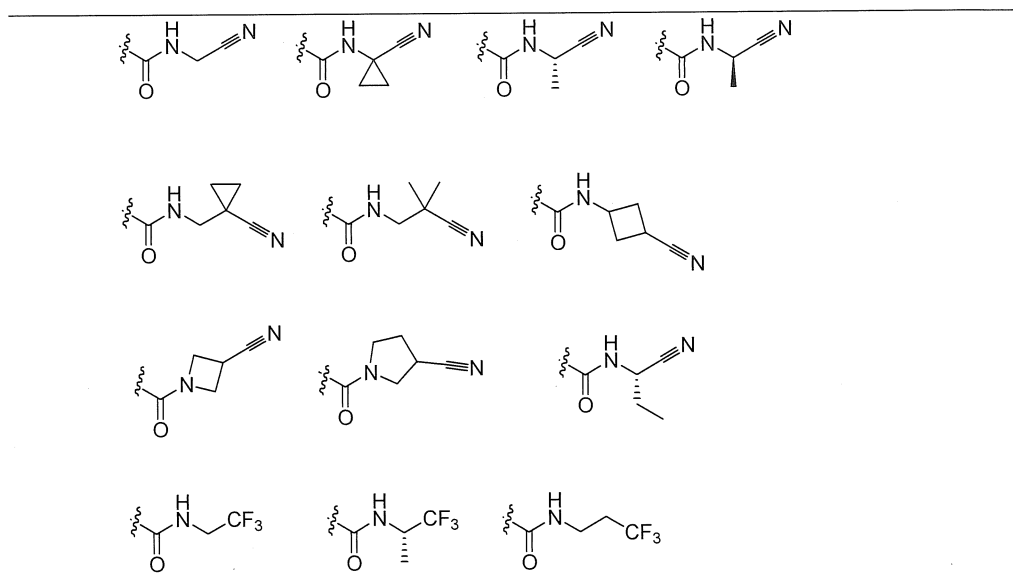
Trong các phương án nhất định của (V), k là 0 hoặc 1,

Trong các phương án nhất định của (V), R^1 là H.

Trong các phương án nhất định của (V), R^1 là F, CH_3 hoặc Cl.

Danh sách các ví dụ không giới hạn đối với thành phần amit (nghĩa là, $-C(=O)NR^4R^{4'}$) của hợp chất (I) được cung cấp trong Bảng 1,

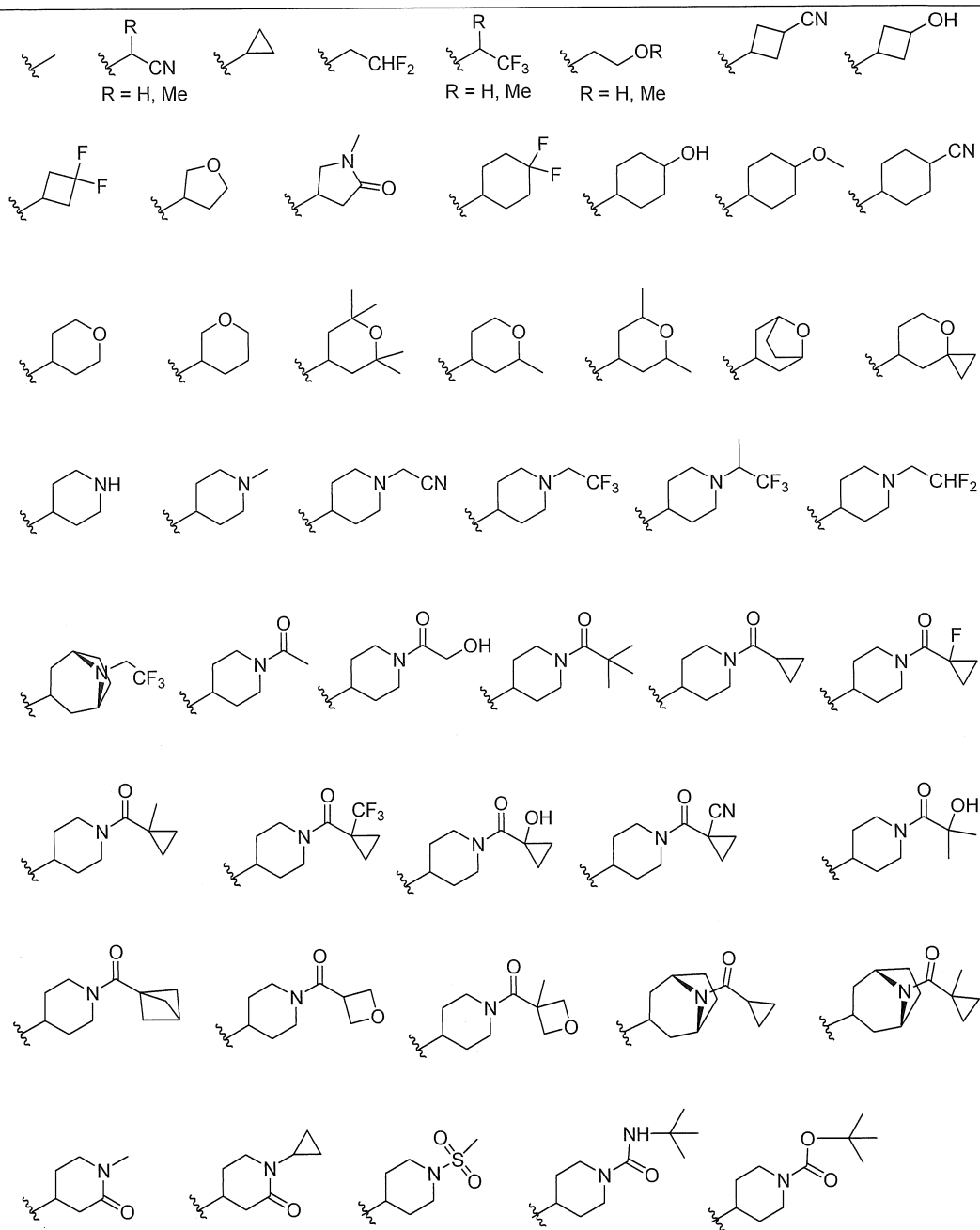
Bảng 1



Danh sách các ví dụ không giới hạn đối với R^2 của hợp chất (I) được cung cấp trong Bảng

2.

Bảng 2



Các ví dụ không giới hạn của các hợp chất theo sáng chế gồm:

(S)-4-(5-clo-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(1-xanoetyl)benzamidit

4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamidit

(S)-4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid

(S)-4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid-2,3,5,6-d₄

(S)-4-(5-clo-2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid

(S)-4-(5-clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid 4-metylbenzensulfonat

(S)-4-(5-clo-2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid

(S)-4-(5-clo-2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamid

(S)-4-(5-clo-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid

4-(5-clo-2-((1-(1-metyl piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid

(S)-4-(5-clo-2-((1-(1-metyl piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin -4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid

4-(5-clo-2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid

(S)-4-(5-clo-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamid

(S)-4-(5-clo-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyl tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid

(S)-4-(5-clo-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyl tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamid

4-(5-clo-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin -4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid

(S)-4-(5-clo-2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) -N-(1-xyanoetyl)benzamid

(S)-4-(5-clo-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamid

(S)-4-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid.

Các ví dụ không giới hạn của các hợp chất theo sáng chế gồm:

(S)-N-(1-xyanobutyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamidit

(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamidit

N-(xyanometyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamidit

N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamidit

(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamidit

(S)-4-(2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamidit

(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit

(S)-N-(xyano(xylopropyl)metyl)-4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit

(S)-N-(1-xyanopropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit

(S)-N-(1-xyanopropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit

N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit

N-((S)-1-xyanoetyl)-4-(2-((1-(trans-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamidit

N-((S)-1-xyanoetyl)-4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamidit

N-((S)-1-xyanoetyl)-4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-dimetylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamidit

(S)-N-(xyano(xylopropyl)metyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamidit

(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamidit

(S)-N-(1-xyanobutyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid

(S)-N-(1-xyanopropyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid

N-(xyanometyl)-4-(5-methyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

N-(xyanometyl)-4-(5-methyl-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(5-methyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(5-methyl-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

N-(xyanometyl)-2-fluor-4-(5-methyl-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

(S)-N-(1-xyanopropyl)-4-(5-methyl-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

(S)-N-(1-xyanopropyl)-4-(5-methyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

N-((1-xyanoxyclopropyl)methyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

N-(2-xyano-2-methylpropyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

N-(xyanometyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

N-(xyanometyl)-4-(5-methyl-2-((1-(2,2,2-trifluoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

N-(xyanometyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1-methylxyclopropanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-(1-(2-hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid

4-(2-((1-(trans-4-xyanoxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-((S)-1-xyanoethyl)benzamid

N-((S)-1-xyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-((S*)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

N-((S)-1-xyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-((R*)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

(S)-N-(1-xyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

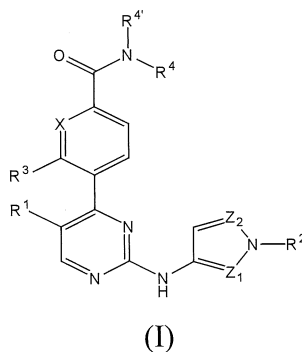
(S)-4-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoethyl)benzamid

N-((S)-1-xyanopropyl)-4-(5-methyl-2-((1-((R*)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

N-((S)-1-xyanopropyl)-4-(5-methyl-2-((1-((S*)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến dược phẩm bao gồm hợp chất được bộc lộ ở đây, hiệu quả để điều trị hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh hoặc các rối loạn, trong động vật, gồm con người, và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến dược phẩm bao gồm lượng hợp chất có công thức cấu tạo (I):



trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen (ví dụ Cl, F), CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';

R¹ là Cl;

R² là nhóm béo C₁-C₁₆ (ví dụ C₁-C₆, C₇-C₁₆) (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen (ví dụ Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆ (ví dụ

C₁-C₃), cái mà được thể lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃), OR' hoặc NRR';

R³ là R', halogen (ví dụ Cl, F) hoặc CN;

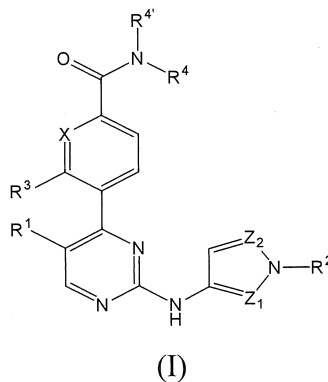
R⁴ là H hoặc alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃);

R⁴ là -CHR''-R⁵, trong đó R'' là H hoặc alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃) và R⁵ là CN, CF₃, OR' hoặc nhóm béo C₁-C₁₁ với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thể bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thể với một hoặc nhiều halogen (ví dụ Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃), cái mà được thể lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃), OR' hoặc NRR'; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ (ví dụ C₁-C₆, C₇-C₁₂) không được thể hoặc được thể nhóm alkyl (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃),

hoặc dạng được dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó, hiệu quả để điều trị, hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh hoặc các rối loạn, trong động vật, gồm con người, và tá được, chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến được phẩm bao gồm lượng hợp chất có công thức cấu tạo (I):



trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen (ví dụ Cl, F), CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';

R¹ là CH₃;

R² là nhóm béo C₁-C₁₆ (ví dụ C₁-C₆, C₇-C₁₆) (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo được thể với một hoặc nhiều CN, CONRR', hoặc NRCOR', cái mà được thể lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃), OR' hoặc NRR';

R^3 là R' , halogen (ví dụ Cl, F) hoặc CN;

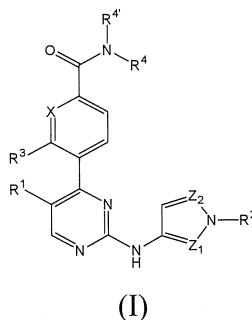
$R^{4'}$ là H hoặc alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3);

R^4 là $-CHR''-R^5$, trong đó R'' là H hoặc alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3) và R^5 là CN, CF_3 , OR' hoặc nhóm béo C_1-C_{11} với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen (ví dụ Cl, F), OR' , NRR' , CN, $CONRR'$, $NRCOR'$ và alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3), cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH_2F , CHF_2 , hoặc CF_3), OR' hoặc NRR' ; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C_1-C_{12} (ví dụ C_1-C_6 , C_7-C_{12}) không được thế hoặc được thế nhóm alkyl (ví dụ CH_2F , CHF_2 , hoặc CF_3),

hoặc dạng dược dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó, hiệu quả để điều trị, hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh hoặc các rối loạn, trong động vật, gồm con người, và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến dược phẩm bao gồm lượng hợp chất có công thức cấu tạo (I):



trong đó

X là N hoặc CR^x , trong đó R^x là R' , halogen (ví dụ Cl, F), CN hoặc OR' ;

mỗi trong số Z_1 và Z_2 được chọn một cách độc lập từ N và CR' , với điều kiện là một trong số Z_1 và Z_2 là N và cái khác là CR' ;

R^1 là CH_3 ;

R^2 là nhóm béo C_3-C_{16} (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo được thế với 0 đến 4 nhóm alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3);

R^3 là R' , halogen (ví dụ Cl, F) hoặc CN;

$R^{4'}$ là H hoặc alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3);

R^4 là $-CHR''-R^5$, trong đó R'' là H hoặc alkyl C_1-C_6 (ví dụ C_1-C_3) và R^5 là CN, CF_3 , OR' hoặc nhóm béo C_1-C_{11} với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên

từ được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen (ví dụ Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃), cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃), OR' hoặc NRR'; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ (ví dụ C₁-C₆, C₇-C₁₂) không được thế hoặc được thế nhóm alkyl (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃),

hoặc dạng được dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó, hiệu quả để điều trị, hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh hoặc các rối loạn, trong động vật, gồm con người, và tá được, chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Trong các phương án nhất định, dược phẩm theo sáng chế là phù hợp để sử dụng qua đường uống.

Trong các phương án nhất định, dược phẩm theo sáng chế là phù hợp để sử dụng cục bộ.

Trong các phương án nhất định, dược phẩm theo sáng chế là phù hợp để sử dụng được giới hạn qua đường tiêu hóa.

Trong các phương án nhất định, dược phẩm theo sáng chế là hữu ích để điều trị hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh viêm, các bệnh qua trung gian miễn dịch và các bệnh ung thư, hoặc bệnh hoặc rối loạn được liên quan.

Trong các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn phù hợp được điều trị là bệnh viêm.

Trong các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn phù hợp được điều trị là bệnh qua trung gian miễn dịch.

Trong các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn phù hợp được điều trị là ung thư.

Trong các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn phù hợp được điều trị được chọn từ: bệnh viêm ruột, bệnh vẩy nến, bệnh bạch biến, viêm da dị ứng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh hen suyễn, bệnh thận do tiểu đường, bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh tăng tiểu cầu thiết yếu (ET), bệnh đa hồng cầu (PV), bệnh xơ tủy (MF), bệnh ung thư vú và ung thư buồng trứng.

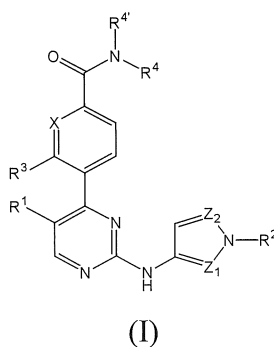
Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến Dược phẩm dạng liều đơn vị bao gồm dược phẩm được bộc lộ ở đây.

Trong các phương án nhất định, liều đơn vị là ở dạng của thuốc viên dạng nén.

Trong các phương án nhất định, liều đơn vị là ở dạng của viên nang.

Trong các phương án nhất định, liều đơn vị là ở dạng của dạng phối chế cục bộ.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến phương pháp điều trị hoặc giảm bệnh hoặc rối loạn, bao gồm: sử dụng đến đối tượng cần của nó dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức cấu tạo (I):



trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen (ví dụ Cl, F), CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';

R¹ là Cl;

R² là nhóm béo C₁-C₁₆ (ví dụ C₁-C₆, C₇-C₁₆) (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃), cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃), OR' hoặc NRR';

R³ là R', halogen (ví dụ Cl, F) hoặc CN;

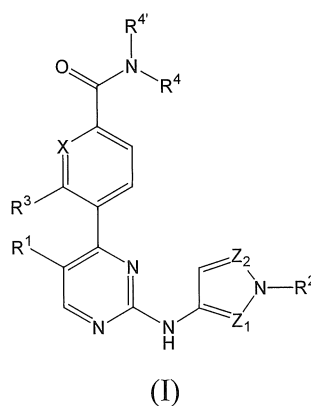
R⁴ là H hoặc alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃);

R⁴ là -CHR''-R⁵, trong đó R'' là H hoặc alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃) và R⁵ là CN, CF₃, OR' hoặc nhóm béo C₁-C₁₁ với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen (ví dụ Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃), cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃), OR' hoặc NRR'; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ (ví dụ C₁-C₆, C₇-C₁₂) không được thế hoặc được thế nhóm alkyl (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃),

hoặc dạng dược dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó, hiệu quả để điều trị, ngăn ngừa, hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh viêm, các bệnh qua trung gian miễn dịch, ung thư, hoặc bệnh hoặc rối loạn liên quan của nó, trong động vật, gồm con người, và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến phương pháp điều trị hoặc giảm bệnh hoặc rối loạn, bao gồm: sử dụng đến đối tượng cần của nó được phẩm bao gồm hợp chất có công thức cấu tạo (I):



trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen (ví dụ Cl, F), CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';

R¹ là CH₃;

R² là nhóm béo C₁-C₁₆ (ví dụ C₁-C₆, C₇-C₁₆) (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo được thế với một hoặc nhiều CN, CONRR', hoặc NRCOR', cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃), OR' hoặc NRR';

R³ là R', halogen (ví dụ Cl, F) hoặc CN;

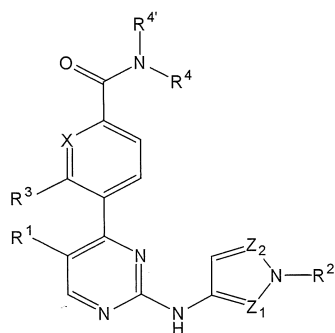
R⁴ là H hoặc alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃);

R⁴ là -CHR''-R⁵, trong đó R'' là H hoặc alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃) và R⁵ là CN, CF₃, OR' hoặc nhóm béo C₁-C₁₁ với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen (ví dụ Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃), cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃), OR' hoặc NRR'; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ (ví dụ C₁-C₆, C₇-C₁₂) không được thế hoặc được thế nhóm alkyl (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃),

hoặc dạng dược dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó, hiệu quả để điều trị, ngăn ngừa, hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh viêm, các bệnh qua trung gian miễn dịch, ung thư, hoặc bệnh hoặc rối loạn liên quan của nó, trong động vật, gồm con người, và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến phương pháp điều trị hoặc giảm bệnh hoặc rối loạn, bao gồm: sử dụng đến đối tượng cần của nó dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức cấu tạo (I):



(I)

trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen (ví dụ Cl, F), CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ được chọn một cách độc lập từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và cái khác là CR';

R¹ là CH₃;

R² là nhóm béo C₃-C₁₆ (ví dụ mạch thẳng hoặc vòng) tùy ý bao gồm một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo được thế với 0-4 nhóm alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃);

R³ là R', halogen (ví dụ Cl, F) hoặc CN;R⁴ là H hoặc alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃);

R⁴ là -CHR''-R⁵, trong đó R'' là H hoặc alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃) và R⁵ là CN, CF₃, OR' hoặc nhóm béo C₁-C₁₁ với 0 đến 4 nguyên tử cacbon được thế bởi một hoặc nhiều các dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhóm béo tùy ý được thế với một hoặc nhiều halogen (ví dụ Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' và alkyl C₁-C₆ (ví dụ C₁-C₃), cái mà được thế lần lượt một cách tùy chọn với F (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃), OR' hoặc NRR'; và

mỗi R và R' độc lập là hydro hoặc C₁-C₁₂ (ví dụ C₁-C₆, C₇-C₁₂) không được thế hoặc được thế nhóm alkyl (ví dụ CH₂F, CHF₂, hoặc CF₃),

hoặc dạng dược dụng hoặc dẫn xuất của chất đồng vị của nó, hiệu quả để điều trị, ngăn ngừa, hoặc giảm một hoặc nhiều các bệnh viêm, các bệnh qua trung gian miễn dịch, ung thư, hoặc bệnh hoặc rối loạn liên quan của nó, trong động vật, gồm con người, và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Trong các phương án nhất định, sáng chế thường đề cập đến phương pháp điều trị hoặc giảm bệnh hoặc rối loạn, bao gồm sử dụng đến đối tượng cần của nó được phẩm bao gồm hợp chất được bộc lộ ở đây, trong đó bệnh hoặc rối loạn là một hoặc nhiều các bệnh viêm, các bệnh qua trung gian miễn dịch và ung thư, hoặc bệnh hoặc rối loạn được liên quan.

Trong các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn là bệnh viêm.

Trong các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn là bệnh qua trung gian miễn dịch.

Trong các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn là ung thư.

Trong các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn được chọn từ: bệnh viêm ruột, bệnh vẩy nến, bệnh bạch biến, viêm da dị ứng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh hen suyễn, bệnh thận do tiểu đường, bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh tăng tiểu cầu thiết yếu (ET), bệnh đa hồng cầu (PV), bệnh xơ tủy (MF), bệnh ung thư vú và ung thư buồng trứng.

Trong các phương án nhất định, sử dụng qua đường uống.

Trong các phương án nhất định, sử dụng cục bộ.

Trong các phương án nhất định, sử dụng là thông qua việc sử dụng được giới hạn qua đường tiêu hóa.

Trong khía cạnh khác, sáng chế thường đề cập đến việc sử dụng hợp chất được bộc lộ ở đây, và tá dược, chất mang hoặc chất pha loãng được dùng, trong việc điều chế thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn.

Trong các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn là một hoặc nhiều các bệnh viêm, các bệnh qua trung gian miễn dịch và ung thư.

Trong các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn là bệnh viêm.

Trong các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn là bệnh qua trung gian miễn dịch.

Trong các phương án nhất định, bệnh hoặc rối loạn là ung thư.

Trong các phương án nhất định, thuốc sử dụng qua đường uống.

Trong các phương án nhất định, thuốc là đối với sử dụng cục bộ.

Trong các phương án nhất định, thuốc sử dụng giới hạn qua ống tiêu hóa.

Danh sách các ví dụ không giới hạn của các hợp chất theo sáng chế được cung cấp trong Bảng 3. Dữ liệu ví dụ nhất định của các hợp chất chọn lọc được cung cấp trong Bảng 4,

Như được thảo luận ở đây, các hợp chất dẫn xuất đồng vị có một hoặc nhiều các nguyên tử hydro (ví dụ 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, v.v.) được thay thế với các nguyên tử deuteri được dự đoán trong sáng chế.

Thuật ngữ “bệnh viêm” đề cập đến bệnh hoặc điều kiện được đặc trưng bởi viêm khác thường, ví dụ mức độ tăng của viêm được so sánh với đối chứng như người khỏe mạnh không chịu đựng bệnh. Các ví dụ của các bệnh viêm mà có thể được điều trị với hợp chất, dược phẩm, hoặc phương pháp được mô tả ở đây gồm các bệnh tự miễn, chấn thương sọ não, viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vẩy nến, viêm khớp tự phát ở trẻ vị thành niên, bệnh đa xơ cứng, lupus ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh nhược cơ, bệnh tiểu đường khởi phát ở tuổi vị thành niên, bệnh tiểu đường

loại 1, hội chứng Guillain-Barre, bệnh viêm não Hashimoto, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh vẩy nến, hội chứng Sjogren, viêm mạch, viêm cầu thận, viêm tuyến giáp miễn dịch tự động, bệnh Behcet, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh bong nước pemphigoid, bệnh u hạt, bệnh vẩy cá, bệnh mắt Graves, bệnh viêm ruột, bệnh Addison, bệnh bạch biến, bệnh hen suyễn, bệnh hen suyễn dị ứng, mụn trứng cá, bệnh celiac, bệnh viêm tuyến tiền liệt mãn tính, bệnh viêm ruột, bệnh viêm xương chậu, bệnh tổn thương tái tưới máu, bệnh tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, bệnh đột quy, bệnh u hạt, bệnh thải ghép, bệnh viêm bàng quang kẽ, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh xơ cứng bì, và bệnh dị ứng viêm da đầu. Các điều kiện như vậy thường gắn bó chặt chẽ với nhau với các bệnh, các rối loạn và các điều kiện khác. Danh sách không giới hạn của các bệnh liên quan đến viêm, các rối loạn và các điều kiện mà có thể, ví dụ, được gây ra bởi các cytokin viêm, gồm, viêm khớp, suy thận, lupus, bệnh hen suyễn, bệnh vẩy nến, bệnh viêm đại tràng, bệnh viêm tụy, bệnh dị ứng, bệnh xơ hóa, bệnh biến chứng phẫu thuật (ví dụ nơi mà cytokin viêm ngăn sự chữa lành), bệnh thiếu máu, và bệnh đau cơ xơ hóa. Các bệnh và các rối loạn khác, mà có thể được liên kết với bệnh viêm mãn tính gồm bệnh Alzheimer, bệnh suy tim sung huyết, bệnh đột quy, bệnh hẹp van động mạch chủ, bệnh xơ cứng động mạch, bệnh loãng xương, bệnh Parkinson, các bệnh nhiễm trùng, bệnh viêm ruột (IBD), bệnh viêm da tiếp xúc dị ứng và các bệnh eczemas khác, bệnh toàn thân xơ cứng, sự ghép và bệnh đa xơ cứng. Một số các bệnh, các rối loạn và các điều kiện nói trên mà hợp chất theo sáng chế có thể có hiệu quả đặc biệt (do, ví dụ, các sự giới hạn của các liệu pháp hiện hành) được mô tả chi tiết hơn sau đây.

Thuật ngữ “bệnh tự miễn” đề cập đến bệnh hoặc điều kiện trong đó hệ thống miễn dịch của đối tượng có phản ứng miễn dịch không bình thường chống lại chất mà thường không tạo ra phản ứng miễn dịch trong đối tượng khỏe. Các ví dụ của các bệnh tự miễn mà có thể được điều trị với hợp chất, được phẩm, hoặc phương pháp được mô tả ở đây gồm mụn trứng cá, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, viêm não lan tỏa cấp tính, bệnh Addison, bệnh tăng huyết áp, hội chứng Aicardi-Goutières (AGS), rụng tóc từng mảng, rụng tóc toàn thân, chứng thoái hóa dạng tinh bột, bệnh viêm cột sống dính khớp, viêm thận kháng-GBM/kháng-TBM, hội chứng kháng phospholipid, hội chứng kháng phospholipid, phù mạch tự miễn, thiếu máu bất sản tự miễn, rối loạn tự miễn dịch, viêm gan tự miễn, tăng lipid máu tự miễn, suy giảm miễn dịch tự miễn, bệnh tai trong tự miễn, viêm cơ tim tự miễn, bệnh tắc vòi trứng tự miễn, viêm viêm tụy tự miễn, bệnh vồng mạc tuyến giáp tự miễn, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn, tuyến giáp tự miễn, mê đay tự miễn, bệnh thần kinh trục hoặc tế bào thần kinh, bệnh balo, bệnh Behcet, bệnh bong nước pemphigoid, bệnh cơ tim, bệnh tăng sinh hạch bạch huyết, bệnh celiac, bệnh Chagas, bệnh da liễu bạch cầu trung tính mãn tính không điển hình với rối loạn phân bố mỡ và nhiệt độ cao (CANDLE), viêm gan mãn tính hoạt

động, hội chứng mệt mỏi mãn tính, viêm đa dây thần kinh mãn tính khử myelin, viêm cơ xương đa ổ tái phát mãn tính, hội chứng Churg - Strauss, pemphigoid sẹo/ pemphigoid niêm mạc lành tính, bệnh Crohn, hội chứng Cogans, bệnh ngưng kết tổ lạnh, bệnh khối tim bẩm sinh, bệnh viêm cơ tim coxsackie, CREST, bệnh Cushing, bệnh thần kinh khử myelin, trầm cảm, viêm da herpetiformis, viêm da cơ, bệnh Devic (viêm thần kinh tủy), lupus đĩa đệm, hội chứng Dressler, hội chứng khô mắt DES (viêm giác mạc kết mạc sicca), lạc nội mạc tử cung, viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan, viêm cân gan chân bạch cầu ái toan, nốt ban đỏ, bệnh máu lạnh hỗn hợp thiết yếu, viêm cơ não dị ứng thực nghiệm, hội chứng Evans, bệnh đau cơ xơ hóa, viêm phế nang xơ sợi, viêm động mạch tế bào khổng lồ (viêm động mạch thái dương), viêm cơ tim tế bào khổng lồ, viêm cầu thận, hội chứng Goodpasture, u hạt kèm theo viêm đa tuyến, bệnh ghép vật chủ (GVHD), bệnh Graves, hội chứng Guillain-Barre, viêm não Hashimoto, viêm tuyến giáp Hashimoto, thiếu máu tán huyết, ban xuất huyết Henoch-Schonlein, bệnh herpes mang thai, viêm vôi trứng, hạ đường huyết, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh thận IgA, bệnh xơ cứng liên quan đến IgG4, bệnh viêm ruột (IBD), lipoprotein điều hòa miễn dịch, bệnh viêm cơ cơ thể vùi, bệnh viêm bàng quang kẽ, viêm khớp vị thành niên, bệnh tiểu đường vị thành niên (Tiểu đường loại 1 viêm da cơ vị thành niên (JDM), viêm cơ vị thành niên, hội chứng Kawasaki, hội chứng Lambert-Eaton, viêm mạch bạch cầu, bệnh liken phẳng, bệnh lichen xơ teo, viêm kết mạc mắt, bệnh IgA tuyến tính, bệnh lupus, bệnh Lyme, mãn tính, bệnh Meniere, viêm đa ống vi thể, bệnh mô liên kết hỗn hợp, Loét Mooren, bệnh Mucha-Habermann, bệnh bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh nhược cơ, viêm cơ, chứng ngủ rũ, viêm thần kinh tủy, giảm bạch cầu trung tính, bệnh sẹo cơ co kết mạc tiến triển, viêm dây thần kinh thị giác, bệnh thấp khớp palindromic, rối loạn tâm thần kinh tự miễn ở trẻ em liên quan đến liên cầu, thoái hóa tiểu não paraneoplastic, tiểu huyết sắc tố kịch phát về đêm, hội chứng Parry Romberg, hội chứng Parsonnage-Turner, viêm tủy răng Pars (viêm màng não ngoại vi, viêm màng não ngoại vi), pemphigus, bệnh thần kinh ngoại biên, viêm cơ não quanh tĩnh mạch, thiếu máu ác tính, hội chứng POEMS, viêm đa nút, hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS), hội chứng đa tuyến tự miễn loại I, II, & III, đau đa cơ, viêm đa cơ, hội chứng nhồi máu cơ tim, hội chứng sau phẫu thuật tim, viêm da progesterone, xơ gan mật nguyên phát, viêm đường mật xơ cứng nguyên phát, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, vẩy nến thể mảng, xơ phổi vô căn, viêm da mũ, bất sản tế bào hồng cầu đơn thuần, hiện tượng Raynauds, viêm khớp phản ứng, loạn dưỡng giao cảm phản xạ, hội chứng Reiter, viêm đa màng đệm tái phát, hội chứng chân không yên, bệnh lý sau phúc mạc, sốt thấp khớp, viêm khớp dạng thấp, bệnh u hạt, hội chứng Schmidt, viêm xơ cứng bì, bệnh xơ cứng bì, hội chứng Sjogren, tự miễn nhiễm tinh trùng & tinh hoàn, hội chứng cứng người, bộ kích thích các gen interferon (STING) – được liên kết với bệnh viêm mạch liên quan khởi phát trong

thời kỳ sơ sinh (SAVI), viêm nội tâm mạc do vi khuẩn bán cấp, hội chứng Susac, bệnh nhãn khoa giao cảm, lupus ban đỏ hệ thống (SLE), viêm động mạch Takayasu, viêm động mạch thái dương / viêm động mạch tế bào khổng lồ, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, hội chứng Tolosa Hunt, bệnh thái ghép (bệnh thái ghép hai mô khác nhau nhưng cùng loại), viêm tủy cắt ngang, bệnh tiểu đường loại 1, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh mô liên kết không biệt hóa, viêm màng bồ đào, viêm mạch, bệnh da liễu mụn nước, bệnh bạch biến hoặc u hạt Wegener.

Thuật ngữ “bệnh qua trung gian miễn dịch” đề cập đến các bệnh viêm mãn tính do các kháng thể và các miễn dịch tế bào gây ra. Các bệnh qua trung gian miễn dịch gồm, ví dụ, nhưng không được giới hạn ở, bệnh hen suyễn, bệnh dị ứng, viêm khớp (ví dụ viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, và bệnh viêm cột sống dính khớp), viêm khớp vị thành niên, các bệnh viêm ruột (ví dụ viêm loét đại tràng và bệnh Crohn), các bệnh nội tiết (ví dụ bệnh tiểu đường loại 1 và bệnh Graves), bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ bệnh đa xơ cứng (MS)), rối loạn phổ tự kỷ, trầm cảm, bệnh Alzheimer, hội chứng Guillain-Barre, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, viêm dây thần kinh thị giác, thoái hóa võng mạc, hội chứng khô mắt DES, hội chứng Sjogren, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), bệnh Parkinson, bệnh Huntington, hội chứng Guillain-Barre, bệnh nhược cơ, và bệnh hạ men tự phát mãn tính (CID)), bệnh viêm mạch (ví dụ: mất thính lực tự miễn, viêm mạch hệ thống và xơ vữa động mạch) và các bệnh về da (ví dụ: viêm da do mụn trứng cá, pemphigus, lupus ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh lupus ban đỏ dạng đĩa, bệnh xơ cứng bì, bệnh vảy nến, bệnh vảy nến mảng, các bệnh viêm mạch, bệnh bạch biến và rụng tóc từng vùng). Viêm tuyến giáp Hashimoto, thiếu máu ác tính, bệnh Cushing, bệnh Addison, viêm gan mãn tính hoạt động, hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS), bệnh celiac, pemphigus, bệnh thái ghép (bệnh thái ghép hai mô khác nhau nhưng cùng loại), bệnh ghép vật chủ (GVDH).

Thuật ngữ “ung thư” như được sử dụng ở đây đề cập đến tất cả các dạng của ung thư, ung thư hoặc khối u ác tính được tìm thấy ở động vật có vú, ví dụ con người, gồm bệnh bạch cầu ung thư huyết học và ung thư hạch, T-ALL, u lympho tế bào B lớn, các ung thư rắn như bướu nhám và khuôn tròn bát điệp. Ví dụ về ung thư gồm ung thư máu, ung thư não, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tụy, ung thư cổ tử cung, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư phổi, và ung thư hạ họng.

Ví dụ về ung thư gồm ung thư tuyến giáp, hệ thống nội tiết, não, vú, cổ tử cung, ruột kết, đầu & cổ, gan, thận, phổi, phổi không tế bào nhỏ, u ác tính, u trung biểu mô, buồng trứng, xacôm, dạ dày, tử cung, u nguyên bào tủy, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tụy. Các ví dụ bổ sung bao gồm dương vật, ung thư da không phải là melanoma, hậu môn, gan mật, thực quản, xacôm tử cung,

u mô đệm đường tiêu hóa, tuyến nước bọt, hệ thần kinh ngoại vi, xacôm mô mềm, xương, thận, ung thư tăng sinh tủy, ung thư biểu mô tuyến giáp, ung thư đường mật, ung thư biểu mô tuyến tụy, u ác tính da, ung thư biểu mô ruột kết, ung thư biểu mô trực tràng, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư biểu mô thực quản, ung thư biểu mô tế bào vảy đầu và cổ, ung thư biểu mô tuyến vú, ung thư biểu mô tuyến phổi, ung thư biểu mô tế bào vảy phổi, bệnh Hodgkin, u lympho không hodgkin, đa u tủy, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, ung thư buồng trứng, xacôm cơ vân, tăng tiểu cầu nguyên phát, bệnh globulin miễn dịch M máu chính, u não nguyên phát, ung thư, u tuyến tụy ác tính, u tế bào ưa bạc ác tính, ung thư bàng quang ác tính, tổn thương da tiền ác tính, ung thư tinh hoàn, u lympho, ung thư tuyến giáp, u nguyên bào thần kinh, ung thư thực quản, ung thư đường sinh dục, chứng tăng canxi huyết ác tính, ung thư nội mạc tử cung, ung thư vỏ thượng thận, các khối u tuyến tụy nội tiết hoặc ngoại tiết, ung thư tuyến giáp thể tuỷ, ung thư biểu mô tuyến giáp thể tuỷ, u ác tính, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp thể nhú, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô tế bào di căn, xacôm hoạt dịch, xacôm màng phổi không biệt hóa, u mỡ tế bào tròn hoặc ung thư tuyến tiền liệt.

Trong các phương án nhất định của việc sử dụng, bệnh hoặc rối loạn được chọn từ: bệnh viêm ruột, bệnh vẩy nến, bệnh bạch biến, viêm da dị ứng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh hen suyễn, bệnh thận do tiểu đường, bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh tăng tiểu cầu thiết yếu (ET), bệnh đa hồng cầu (PV), bệnh xơ tủy (MF), bệnh ung thư vú và ung thư buồng trứng.

Các hợp chất được đánh dấu đồng vị cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Như được sử dụng ở đây, "hợp chất được đánh dấu đồng vị" đề cập đến hợp chất đã được bộc lộ hiện tại bao gồm các muối được phẩm và tiền chất của chúng, mỗi loại như được mô tả ở đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường có trong tự nhiên. Các ví dụ về các đồng vị có thể kết hợp thành các hợp chất các hợp chất hiện được bộc lộ gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, photphorơ, flo và clo, như ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl , tương ứng.

Bằng cách gắn nhãn đồng vị cho các hợp chất hiện được bộc lộ, các hợp chất có thể hữu ích trong các thử nghiệm phân bố mô thuốc và / hoặc chất nền. Các hợp chất được đánh dấu thử nghiệm (^3H) và cacbon-14 (^{14}C) được đặc biệt ưa thích vì dễ điều chế và dễ phát hiện. Hơn nữa, sự thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri (^2H) có thể mang lại các lợi ích điều trị nhất định do tính ổn định chuyển hóa hơn, ví dụ tăng thời gian bán hủy in vivo hoặc giảm các yêu cầu liều lượng và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Các hợp chất được dán nhãn đồng vị được bộc lộ ở đây, gồm các muối được, các este, và các tiền chất của chúng, có thể được điều chế bằng bất kỳ các phương pháp đã biết trong kỹ thuật.

Hơn nữa, các sự thể của hydro (^1H) thường dồi dào với các đồng vị nặng hơn như đơteri có thể mang lại các lợi ích điều trị nhất định, ví dụ do các đặc tính hấp phụ, phân phối, chuyển hóa và / hoặc bài tiết (ADME) được cải thiện, tạo ra các loại thuốc có hiệu lực được cải thiện, an toàn và / hoặc khả năng dung nạp. Lợi ích cũng có thể nhận được từ việc thay thế ^{12}C dồi dào thông thường với ^{13}C . (Xem, WO 2007/005643, WO 2007/005644, WO 2007/016361, và WO 2007/016431.)

Các đồng phân lập thể (ví dụ đồng phân cis và trans) và tất cả các đồng phân quang học của hợp chất được bộc lộ hiện tại (ví dụ các đồng phân đối quang R và S), cũng như raxemic, đồng phân phi đối quang và các hỗn hợp khác của các đồng phân như vậy trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất của sáng chế là, sau đó là quá trình điều chế chúng, tốt hơn là được phân lập và được tinh sạch để thu được hợp phần chứa lượng theo trọng lượng bằng hoặc lớn hơn 95% (“về cơ bản tinh khiết”), mà sau đó được sử dụng hoặc được phối chế như là được mô tả ở đây. Trong các phương án nhất định, các hợp chất của sáng chế là tinh khiết hơn 99%. Các sonvat và các đa hình của các hợp chất theo sáng chế cũng được tạo ra ở đây. Các sonvat của các hợp chất theo sáng chế gồm, ví dụ, các hydrat.

Bất kỳ cách sử dụng phù hợp có thể được sử dụng, ví dụ, ngoài ruột, trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, não thất, trong cơ thể, trong bụng, trong phúc mạc, trong trực tràng hoặc sử dụng qua đường uống. Các phương tiện sử dụng phù hợp nhất đối với bệnh nhân đặc biệt sẽ phụ thuộc vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng được điều trị hoặc bản chất của liệu pháp được sử dụng và bản chất của hợp chất hoạt động.

Các dạng bào chế rắn để sử dụng qua đường uống gồm các dạng viên nang, các thuốc viên dạng nén, các thuốc viên dạng con nhộng, các dạng bột, và các hạt. Ở các dạng bào chế rắn như vậy, các hợp chất được mô tả ở đây hoặc các dẫn xuất của chúng được trộn với ít nhất một tá dược trợ (hoặc chất mang) như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat hoặc (i) các chất độn hoặc các chất kéo dài, như ví dụ, các tinh bột, lactoza, Sucroza, glucoza, mannitol, và axit silic, (ii) các chất kết dính, như ví dụ, cacboxymetylxenluloza, alignat, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sucroza, và cây keo, (iii) các chất giữ ẩm, như ví dụ, glyxerol, (iv) các chất phân hủy, như ví dụ, thạch-thạch, canxi cacbonat, khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, một số silicat phức, và natri cacbonat, (v) các chất kìm hãm dung dịch, như ví dụ, parafin, (vi) các chất tăng tốc hấp phụ, như ví dụ, các hợp chất amoni bậc bốn, (vii) các chất làm ướt, như ví dụ, rượu xetyl, và glyxerol monostearat, (viii) các chất hấp thụ, như ví dụ, cao lanh và bentonit, và (ix) các chất bôi trơn, như ví dụ, đá tan, canxi stearat, magiê stearat, các glycol polyetylen rắn, natri lauryl sulfat, hoặc các hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp của các dạng viên nang, các thuốc viên dạng nén, và các thuốc viên dạng con nhộng, các dạng bào chế có thể cũng bao gồm các tác nhân đệm. Các hợp phần rắn của dạng tương tự có thể cũng

được sử dụng như các chất độn trong các dạng viên nang gelatin mềm và cứng bằng cách sử dụng các tá dược như lactose hoặc sữa đường cũng như các polyetylen glycol cao phân tử, và tương tự. Các dạng bào chế rắn như các thuốc viên dạng nén, dạng viên bao đường, các dạng viên nang, các thuốc viên dạng con nhộng, và các hạt có thể được điều chế với các lớp phủ và các vỏ, như các lớp phủ trong ruột và các loại khác được biết đến trong kỹ thuật.

Các dạng bào chế lỏng để sử dụng qua đường uống gồm các nhũ tương được dụng, các dung dịch, các thể huyền phù, các loại sirô, và các dịch chiết rượu. Ngoài ra các hợp chất hoạt động, các dạng bào chế lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong kỹ thuật, như nước hoặc các dung môi khác, các chất hòa tan, và các chất nhũ hóa, như Ví dụ, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl cacbonat, ethyl axetat, benzyl alcohol, benzyl benzoat, propylenglycol, 1,3-butylenglycol, dimethyl formamit, các loại dầu, cụ thể, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu mầm ngô, dầu ô liu, dầu thầu dầu, dầu mè, glyxerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyetylen glycols, và các este của axit béo sorbitan, hoặc các hỗn hợp của các chất này, và tương tự. Bên cạnh đó các chất pha loãng trợ như vậy, hợp phần có thể cũng gồm các chất bổ sung, như chất làm ướt, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất làm ngọt, hương liệu hoặc chất tạo mùi thơm.

Các vật liệu, các hợp phần và các thành phần được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để, có thể được sử dụng trong sự kết hợp với, có thể được sử dụng trong sự điều chế, hoặc là các sản phẩm của các phương pháp và các hợp phần được bộc lộ. Điều này được hiểu rằng khi các sự kết hợp, các tập hợp con, các sự tương tác, các nhóm, v.v. của các vật liệu này được bộc lộ rằng trong khi sự tham chiếu đặc biệt của mỗi sự kết hợp cá nhân hoặc tập thể khác và các sự hoán vị của các hợp chất này không thể được bộc lộ rõ ràng, mỗi chất được dự đoán đặc biệt và được mô tả ở đây. Ví dụ, nếu phương pháp được bộc lộ và được thảo luận và một số sửa đổi mà có thể được thực hiện đối với một số các phân tử gồm phương pháp được thảo luận, mỗi và mọi sự kết hợp và sự hoán vị của phương pháp, và các sửa đổi mà có thể được dự đoán một cách cụ thể trừ khi được chỉ định cụ thể ngược lại. Tương tự như vậy, bất kỳ tập hợp con hoặc sự kết hợp nào của chúng cũng được dự đoán và được tiết lộ một cách cụ thể. Khía cạnh này áp dụng cho tất cả các khía cạnh của sáng chế này gồm, nhưng không được giới hạn ở, các bước trong các phương pháp sử dụng các hợp phần được bộc lộ. Do đó, nếu có nhiều các bước bổ sung mà có thể được thực hiện, được hiểu rằng mỗi trong số các bước bổ sung này có thể được thực hiện với bất kỳ các bước phương pháp cụ thể hoặc sự kết hợp của các bước phương pháp của các phương pháp được bộc lộ, và mỗi tổ hợp hoặc tập hợp con của các tổ hợp như vậy được dự đoán một cách cụ thể và nên được coi là bộc lộ.

Các hợp chất nhất định của sáng chế có thể tồn tại các dạng đồng phân hình học hoặc lập thể. Sáng chế đề cập tất cả các hợp chất như vậy, gồm các đồng phân cis- và trans-, các đồng phân

đối quang R- và S-, các đồng phân phi đối quang, các đồng phân-(D), các đồng phân-(L), các hỗn hợp raxemic của chúng, và các hỗn hợp khác của chúng, như nằm trong phạm vi của sáng chế. Các nguyên tử cacbon không đối xứng bổ sung có thể xuất hiện trong nhóm thế như nhóm alkyl. Tất cả các đồng phân như vậy, cũng như các hỗn hợp của chúng, được dự định đưa vào sáng chế này.

Các hỗn hợp đồng phân chứa bất kỳ các tỷ lệ đồng phân có thể được sử dụng theo Sáng chế. Ví dụ, nơi mà chỉ có hai đồng phân được kết hợp, các hỗn hợp mà chứa 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, hoặc 100:0 các tỷ lệ đồng phân được tạo ra bởi sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ đánh giá dễ dàng các tỷ lệ tương tự được tạo ra đối với các hỗn hợp đồng phân phức tạp.

Nếu, ví dụ, đồng phân đối quang cụ thể của hợp chất theo sáng chế được mong muốn, nó có thể được điều chế bằng cách tổng hợp không đối xứng, hoặc bằng dẫn xuất với chất phụ trợ có tâm không đối xứng, trong đó hỗn hợp đồng phân phi đối quang được tạo ra được phân tách và nhóm phụ trợ được phân mảnh để cung cấp các đồng phân đối quang được tinh sạch mong muốn. Ngược lại, nơi mà phân tử chứa nhóm chức cơ bản, như amino, hoặc nhóm chức, axit như cacboxyl, các muối đồng phân phi đối quang được tạo ra với axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học thích hợp, được theo bởi sự phân giải các đồng phân phi đối quang do đó được tạo thành bởi các phương pháp kết tinh phân đoạn hoặc sắc ký đã biết trong kỹ thuật, và sự phục hồi sau đó của các chất đối quang tinh khiết.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Một loạt các chất tương tự được thiết kế, được tổng hợp và được thử nghiệm. Các ví dụ của các hợp chất như vậy được cung cấp dưới đây.

Các từ viết tắt

Các từ viết tắt nhất định được liệt kê dưới đây.

Metanol:	MeOH
Diclometan:	DCM
Ete của dầu mỏ:	PE
Etyl axetat:	EtOAc
Axetonitril:	ACN
Tetrahydrofuran:	THF
Trietylamin:	TEA
4-Dimetylaminopyridin:	DMAP
Tetrakis(triphenylphosphin)paladi:	Pd(PPh ₃) ₄
1,2-Dicloetan:	DCE

N,N-Diisopropyletylamin:	DIPEA
N,N-Dimetylformamit:	DMF
Dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin:	X-Phos
O-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium	
Hexaflophosphat:	HATU
Tris(DibenzylidenAxeton)Dipaladi: Pd ₂ (dba) ₃	
[1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopaladi(II):	Pd(dppf)Cl ₂
Nhiệt độ phòng:	RT
Giờ:	hrs

Các phương pháp tiêu biểu của sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế: (tốc độ dòng chảy và độ dốc có thể thay đổi)

Các phương pháp ví dụ đối với sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế được cung cấp dưới đây.

Phương pháp A: NH₄HCO₃:

(Cột: Chế phẩm XBrige C18 5 µm OBD 19*150 mm, PN 186002979; pha động: CH₃CN trong nước (0,1% NH₄HCO₃) từ 20% đến 60%, tốc độ dòng chảy: 15 mL/phút).

Phương pháp B: axit formic

(Cột: XBridge Prep C18 5 µm OBD 19*150 mm, PN 186002979; pha động: CH₃CN trong nước (0,1% axit formic) từ 15% đến 40%, tốc độ dòng chảy: 15 mL/phút)

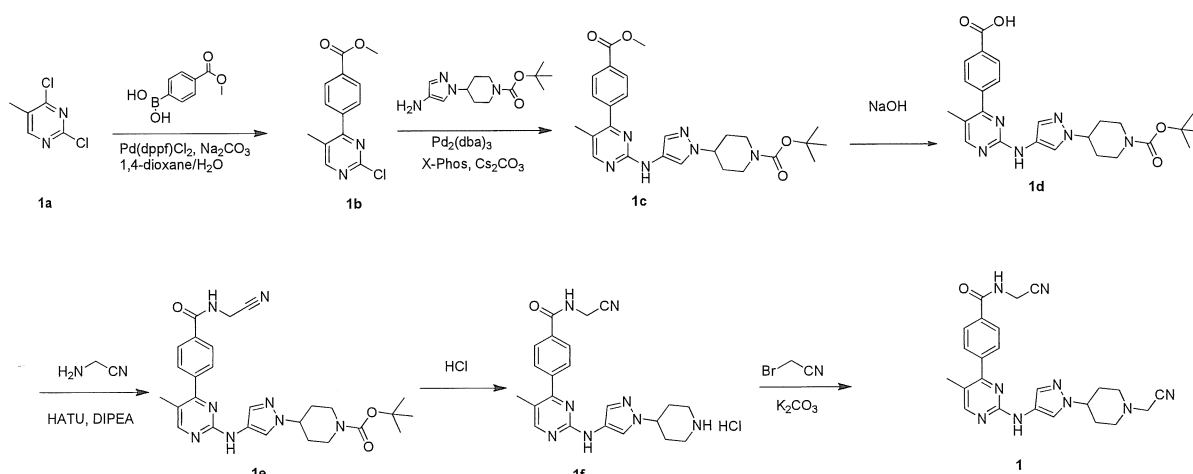
Các phương pháp tiêu biểu của phân tích-HPLC

Phương pháp 1: Sự phân tích được thực hiện trên các dòng Agilent 1260 HPLC-6120MS. UHPLC độ dốc dài tương đương 5% đến 95% Axetonitril (chứa 0,02% NH₄OAc) trong nước thời gian chạy 6,5 phút với tốc độ dòng chảy 1,5 mL/phút. Cột A XBridge C18 (5 µm, 4,6*50 mm; PN 186003113) được sử dụng ở nhiệt độ 40 °C.

Phương pháp 2: Sự phân tích được thực hiện trên các dòng Agilent 1200 HPLC-6120MS. UHPLC Độ dốc dài tương đương 5% đến 95% Axetonitril (chứa 0,1% axit trifloaxetic) trong nước thời gian chạy 6,5 phút với tốc độ dòng chảy 1,5 mL/phút. Cột A XBridge C18 (5µm, 4,6*50 mm; PN 186003113) được sử dụng ở nhiệt độ 40 °C.

Phương pháp 3: Sự phân tích được thực hiện trên các dòng Agilent 1260 HPLC-6120MS. UHPLC Độ dốc dài tương đương 5% đến 95% Axetonitril (chứa 0,02% NH₄OAc) trong nước thời gian chạy 6,5 phút với tốc độ dòng chảy 2 mL/phút. Cột A Diamonsil Plus C18 (5 µm, 4,6*30 mm Cat# 99436) được sử dụng ở nhiệt độ 40 °C.

Ví dụ 1



Bước 1. Metyl 4-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoat (1b)

Đối với hỗn hợp của 2,4-diclo-5-metylpyrimidin (12,86 g, 78,9 mmol) trong 1,4-dioxan (100 mL) và H₂O (20 mL) được bổ sung lần lượt (4-(metoxycacbonyl) phenyl) axit boronic (14,2 g, 78,9 mmol), Na₂CO₃ (6,73 g, 157,8 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (4,04 g, 5,52 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60 °C khoảng 7 giờ dưới áp suất N₂. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp được cô đặc để loại bỏ chất dễ bay hơi và được chiết suất với EtOAc (100 mL). Lốp hữu cơ được rửa với nước (100 mL), được phân tách và sau đó được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 1:1) để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn màu trắng (4,8 g, 23% năng suất). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (mũi đơn (s), 1H), 8,15 (mũi đôi (d), hằng số ghép (J) = 8,0 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Bước 2. tert-Butyl 4-(4-((4-(4-(metoxycacbonyl)phenyl)-5-metylpyrimidin-2-yl) amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (1c)

Hợp chất 1b (2,96 g, 11,28 mmol), tert-butyl 4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)piperidin -1-cacboxylat (3,0 g, 11,28 mmol), Cs₂CO₃ (7,3 g, 22,56 mmol), X-Phos (1,08 g, 2,26 mmol) và Pd₂(dba)₃ (1,03 g, 1,13 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (100 mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở 110 °C khoảng 7 giờ dưới áp suất N₂. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 1:1) để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn vàng (5,5 g, 99% năng suất). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 1,85 phút, m/z (M+H) ⁺= 492,8.

Bước 3. Axit 4-(2-((1-(1-(tert-Butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (1d)

Đối với dung dịch của hợp chất 1c (1,0 g, 2,03 mmol), MeOH (10 mL) và H₂O (2 mL) được bổ sung NaOH (406 mg, 10,15 mmol) thành một phần. Hỗn hợp được khuấy ở 40 °C khoảng 7 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH = 6~7 với 10% Dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được tách chiết

với hỗn hợp của DCM và MeOH (55 mL, V/V= 10/1). Lớp hữu cơ được tách chiết và được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn vàng (980 mg, 100% năng suất). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 1,25 phút, m/z (M+H)⁺ = 478,8.

Bước 4. tert-Butyl 4-(4-((4-(4-((xyanometyl)cacbamoyl)phenyl)-5-metyl pyrimidin -2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (1e)

Hợp chất 1d (272 mg, 0,57 mmol), 2-aminoaxetonitril (33 mg, 0,57 mmol), HATU (258 mg, 0,68 mmol) và DIPEA (220 mg, 1,71 mmol) được hòa tan trong 5 mL của DMF và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khô và chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn vàng (225 mg, 77% năng suất). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,62 phút, m/z (M+H)⁺ = 517,3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,41 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,32 - 4,26 (mũi đa (m), 1H), 4,17 - 4,13 (m, 2H), 2,98 - 2,91 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,14 - 2,12 (m, 2H), 1,90 - 1,86 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

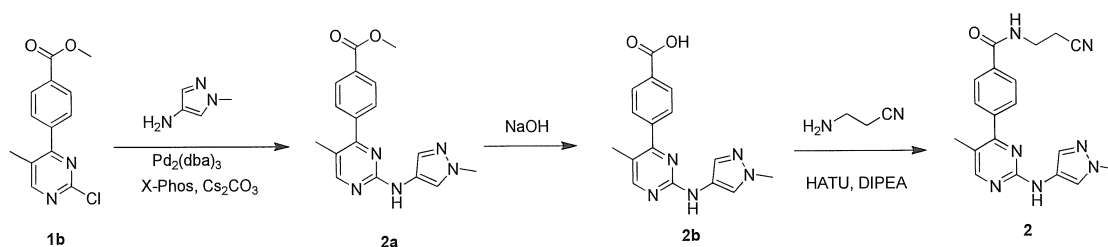
Bước 5. N-(Xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino) pyrimidin-4-yl)benzamid hydroclorua (1f)

Đối với hỗn hợp của hợp chất 1e (200 mg, 0,39 mmol) và EtOAc (6 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của HCl(g) trong EtOAc (2 N, 2 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy khoảng 3 giờ ở nhiệt độ này. Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được sấy khô để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn vàng (100 mg, 63% năng suất). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 1,08 phút, m/z (M+H)⁺ = 416,8.

Bước 6. N-(Xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(xyanometyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (1)

Hợp chất 1f (100 mg, 0,24 mmol), 2-bromaxetonitril (29 mg 0,24 mmol) và K₂CO₃ (133 mg 0,96 mmol) được hòa tan trong DMF (3 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 30 °C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (30 mL) và được rửa với nước (30 mL). Lớp hữu cơ được phân tách và được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: DCM: MeOH = 20:1) để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn vàng (50 mg, 46% năng suất). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,03 phút, m/z (M+H)⁺ = 456,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 9,32 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,09 - 4,13 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,87 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,02 - 1,90 (m, 4H).

Ví dụ 2



Bước 1. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzoat (2a)

Hợp chất 2a (2,8 g) được tổng hợp trong 74% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 1b (3,1 g, 11,8 mmol) và 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin (1,14 g, 11,8 mmol) như các vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,03 -7,18 (br s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

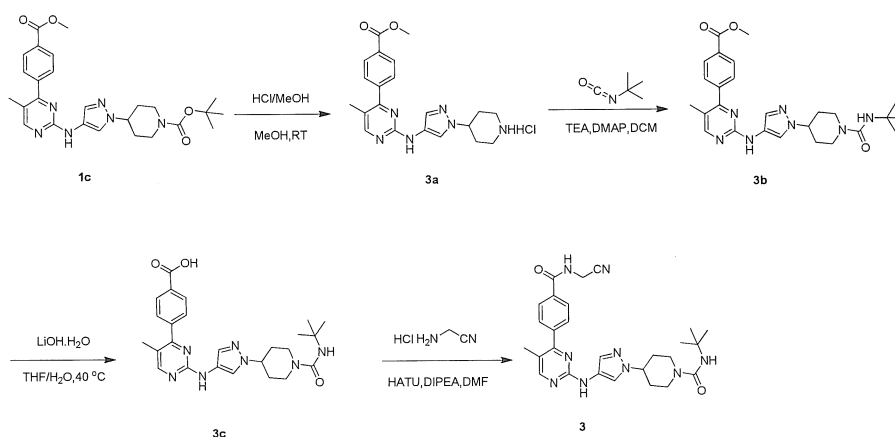
Bước 2. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (2b)

Hợp chất 2b (2,67 g) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2a (2,8 g, 8,72 mmol) như vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Bước 3. N-(2-Xyanoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid (2)

Hợp chất 2 (36 mg) được tổng hợp trong 43% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b (70 mg, 0,23 mmol) và 3-aminopropanitril (16,1 mg, 0,23 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,82$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 362,0$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,39 (s, 1H), 8,95 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,53 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,19 (s, 3H).

Ví dụ 3



Bước 1. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoat hydroclorua (3a)

Đối với dung dịch của hợp chất 1c (1,0 g, 2,0 mmol) và MeOH (10 mL) được bổ sung dung dịch HCl(g) trong MeOH (2 N, 15 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 3 giờ và sau đó được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm thô ở tiêu đề (1,1 g, 100% năng suất) như chất rắn vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,09$ phút, m/z (M+H)⁺ = 393,0.

Bước 2. Metyl 4-(2-((1-(1-(tert-butylcaccbamoyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoat (3b)

Đối với hỗn hợp được khuấy tốt của hợp chất 3a (300 mg, 0,77 mmol), DMAP (18,7 mg, 0,15 mmol), TEA (232 mg, 2,28 mmol) và DCM (15 mL) được bổ sung từng giọt 2-isoxyanato-2-metylpropan (91mg, 0,92 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ được theo bởi sự bổ sung của DCM (30 mL) và nước (30 mL). Lớp hữu cơ được phân tách và được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký cột pha đảo (độ dốc rửa giải: 5% đến 95% của axetonitril trong nước) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (239 mg, 64% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,72$ phút, m/z (M+H)⁺ = 491,8.

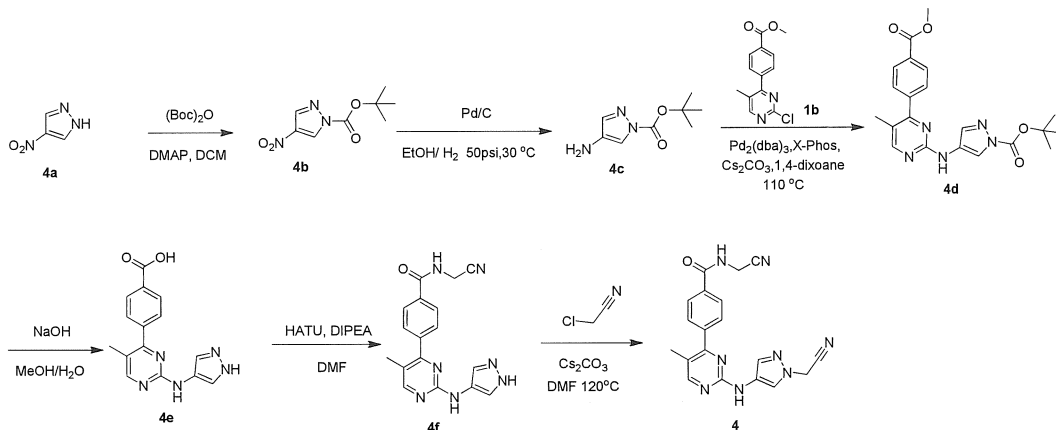
Bước 3. Axit 4-(2-((1-(1-(tert-Butylcaccbamoyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (3c)

Đối với dung dịch của hợp chất 3b (170 mg, 0,35 mmol), THF (4 mL) và H₂O (0,7 mL) được bổ sung LiOH.H₂O rắn (72,6 mg, 1,73 mmol) thành một phần. Hỗn hợp được khuấy ở 40 °C khoảng 5 giờ và sau đó được điều chỉnh đến pH 6~7 với 10% Dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được tách chiết với dung dịch DCM và MeOH (55 mL, V/V= 10/1). Lớp hữu cơ được phân tách và sau đó được cô đặc đến khô trong chân không để thu được sản phẩm ở tiêu đề (140 mg, 85% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,73$ phút, m/z (M+H)⁺ = 478,2.

Bước 4. N-(tert-Butyl)-4-(4-((4-(4-((cyanomethyl)cacbamoyl)phenyl)-5-metyl pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxamit (3)

Hợp chất 3 (30 mg) được tổng hợp trong 21% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 3c (130 mg, 0,27 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (25 mg, 0,27 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,42 phút, m/z (M+H)⁺ = 516,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,41 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,36 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 4,24 - 4,22 (m, 1H), 4,02 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,91 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,70 (m, 2H), 1,25 (s, 9H).

Ví dụ 4



Bước 1. tert-Butyl 4-nitro-1H-pyrazol-1-cacboxylat (4b)

Đối với dung dịch của hợp chất 4a (10,0 g, 88,44 mmol), di-tert-butyl dicacbonat (19,3 g, 88,50 mmol) và DCM (100 mL) được bổ sung DMAP (23,14 g, 106,1 mmol) thành một phần. Hỗn hợp được khuấy ở 30 °C khoảng 2 giờ dưới áp suất N₂. Hỗn hợp được pha loãng với nước (300 mL) và sau đó được tách chiết với EtOAc (300 mL x 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (300 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để thu được sản phẩm ở tiêu đề (18 g, 96% năng suất) như chất rắn màu trắng. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 1,60 phút, m/z (M+H)⁺ = 214,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 150 (s, 9H).

Bước 2. tert-Butyl 4-amino-1H-pyrazol-1-cacboxylat (4c)

Đối với dung dịch được khuấy tốt của hợp chất 4b (18,0 g, 84,5 mmol) và EtOH (200 mL) được bổ sung Pd/C (2 g, 10% paladi trên cacbon được làm ướt với 55% nước) thành một phần. Hỗn hợp được thủy phân ở 30 °C dưới H₂ (50 psi) khoảng 18 giờ. Hỗn hợp được lọc thông qua Celite ®. Dịch lọc được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm ở tiêu đề (15 g, 97% năng suất) như

chất rắn màu nâu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,18$ phút, m/z ($M+H-56$) $^+ = 128,0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,34 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,40 (mũi đơn rộng (br.s), 2H), 1,53 (s, 9H).

Bước 3. Metyl 4-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoat (4d)

Hợp chất 4c (3,49 g, 19,08 mmol), 1b (5,0 g, 19,08 mmol), CS_2CO_3 (12,36 g, 38,16 mmol), X-Phos (1,82 g, 3,82 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (1,75 g, 1,91 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (100 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 110 °C khoảng 3 giờ dưới áp suất N_2 . Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: DCM: MeOH = 10:1) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (3,5g, 59% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,45$ phút, m/z ($M+H-100$) $^+ = 310,0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Bước 4. Axit 4-(2-((1H-Pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (4e)

Đối với dung dịch 4d (3,5 g, 11,33 mmol), MeOH (120 mL) và H_2O (24 mL) được bổ sung NaOH rắn (2,27g, 56,75 mmol) thành một phần. Hỗn hợp được khuấy ở 40 °C khoảng 18 giờ và sau đó được điều chỉnh đến pH 6~7 với 10% Dung dịch nước HCl. Dung dịch phản ứng được tách chiết với hỗn hợp DCM và MeOH (110 mL, V/V=10:1). Lớp hữu cơ được phân tách và sau đó được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm ở tiêu đề (3,1 g, 93% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 0,92$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 296,0$.

Bước 5. 4-(2-((1H-Pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl) benzamit (4f)

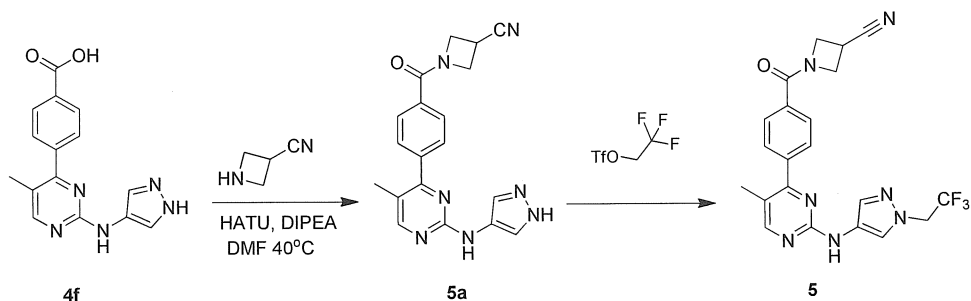
Hợp chất 4e (3,1 g, 10,51 mmol), 2-aminoaxetonitril (972 mg, 10,51 mmol), HATU (4,2 g, 11,04 mmol) và DIPEA (5,4 g, 42,04 mmol) được hòa tan trong DMF (50 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (100 mL) và sau đó được tách chiết với EtOAc (200 mL x 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (200 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: DCM: MeOH = 10:1) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (2,26 g, 65% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,13$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 334,0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,39 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,32 (br.s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,75 (br.s, 1H), 4,35 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,19 (s, 3H).

Bước 6. N-(Xyanometyl)-4-(2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamit (4)

Đối với dung dịch của hợp chất 4f (100 mg, 0,3 mmol), 2-cloaxetonitril (46 mg, 0,6 mmol)

và DMF (2 mL) được bổ sung Cs₂CO₃ (292 mg, 0,9 mmol) thành một phần. Hỗn hợp được khuấy ở 120 °C khoảng 4 giờ dưới chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với nước (10 mL) và sau đó được tách chiết với EtOAc (20 mL x 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: DCM: MeOH = 10:1) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (9,9 mg, 9% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,20 phút, m/z (M+H)⁺ = 373,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (s, 1H), 9,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 3H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,36 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H).

Ví dụ 5



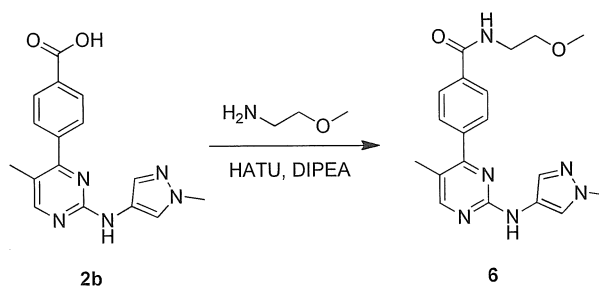
Bước 1. 1-(4-(2-((1H-Pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoyl) azetidin-3-cacbonitril (5a)

Hợp chất 5a (648 mg) được tổng hợp trong 77% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước năm của ví dụ 4 sử dụng hợp chất 4f (696 mg, 2,36 mmol) và azetidin-3-cacbonitril (420 mg, 3,54 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 1,12 phút, m/z (M+H)⁺ = 360,0.

Bước 2. 1-(4-(5-Metyl-2-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoyl)azetidin-3-cacbonitril (5)

Hợp chất 5 (17,4 mg) được tổng hợp trong 9% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 4 sử dụng hợp chất 5a (150 mg, 0,42 mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (194 mg, 0,84 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,43 phút, m/z (M+H)⁺ = 442,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,56 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (s, 4H), 7,65 (s, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 2H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 4,41 - 4,35 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

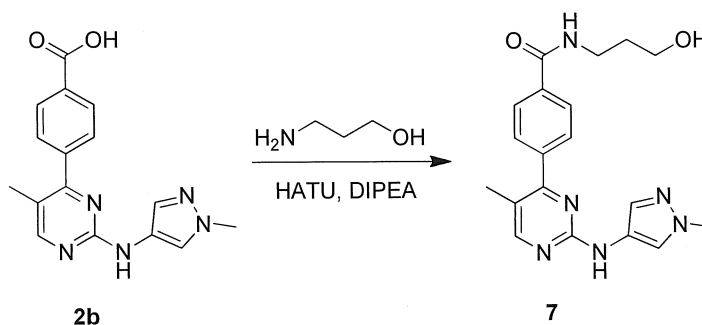
Ví dụ 6



N-(2-Metoxyletyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (6)

Hợp chất 2b (65 mg, 0,21 mmol), 2-metoxyletanamin (19 mg, 0,25 mmol), HATU (160 mg, 0,42 mmol) và DIPEA (109 mg, 0,84 mmol) được hòa tan trong DMF (1 mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở 30 °C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước (10 mL) và sau đó được tách chiết với EtOAc (20 mL). Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn vàng (22,5 mg, 26% năng suất). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 4,04 phút, m/z (M+H)⁺ = 367,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,64 - 8,62 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,50 - 3,44 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

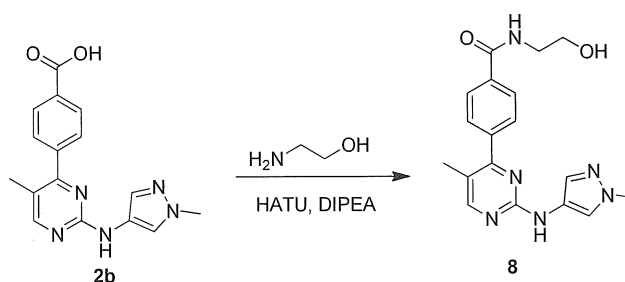
Ví dụ 7



N-(3-Hydroxypropyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (7)

Hợp chất 7 (19,9 mg) được tổng hợp trong 29% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b (65 mg, 0,21 mmol) và 3-aminopropan-1-ol (19 mg, 0,25 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,48 phút, m/z (M+H)⁺ = 367,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,56 - 8,53 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,49 - 4,47 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,74 - 1,67 (m, 2H).

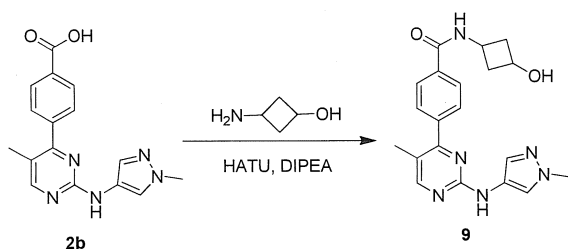
Ví dụ 8



N-(2-Hydroxyethyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (8)

Hợp chất 8 (20 mg) được tổng hợp trong 25% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 với hợp chất 2b (70 mg, 0,23 mmol) và 2-aminoethanol (14 mg, 0,23 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hỗn hợp được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A). LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,89$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 353,0$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,37 (s, 1H), 8,55 - 8,51 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,73 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

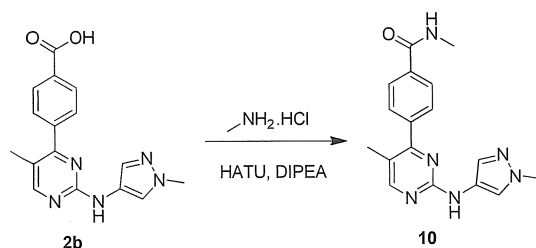
Ví dụ 9



N-(3-Hydroxycyclobutyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (9)

Hợp chất 9 (43 mg) được tổng hợp trong 49% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b (70 mg, 0,23 mmol) và 3-aminocyclobutanol (56 mg, 0,28 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,97$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 379,0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9,40 (s, 1H), 8,68 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 4,48 - 4,31 (m, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,33 - 2,27 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,17 - 2,14 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 1H).

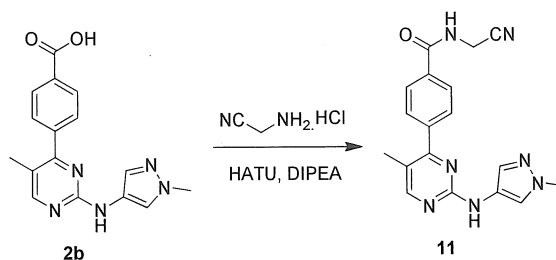
Ví dụ 10



N-Metyl-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (10)

Hợp chất 10 (51,5 mg) được tổng hợp trong 69% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b (70 mg, 0,23 mmol) và metylamin hydroclorua (16 mg, 0,23 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,08$ phút, m/z (M+H)⁺ = 323,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,30 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,19 (br s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,06 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H).

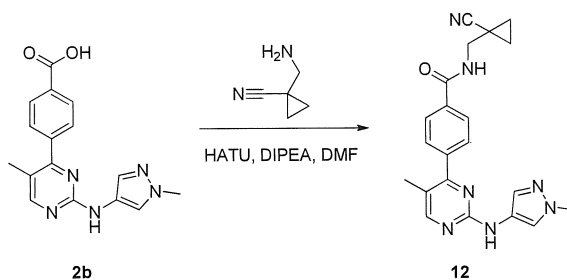
Ví dụ 11



N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (11)

Hợp chất 11 (40 mg) được tổng hợp trong 50% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b (70 mg, 0,23 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (21 mg, 0,23 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,01$ phút, m/z (M+H)⁺ = 348,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9,39 (s, 1H), 9,32 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

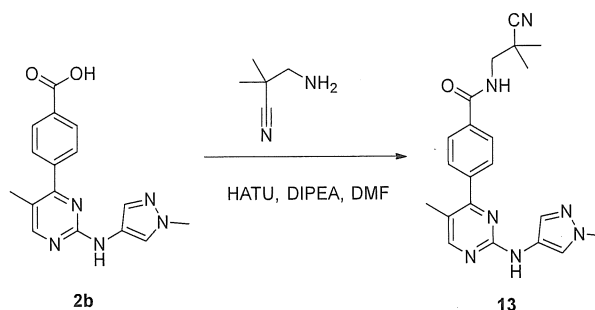
Ví dụ 12



N-((1-Xyanoxyclopropyl)metyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (12)

Hợp chất 12 (45 mg) được tổng hợp trong 40% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b (90 mg, 0,29 mmol) và 1-(aminometyl)xyclopropanacarbonitril (56 mg, 0,58 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,97 phút, m/z (M+H)⁺ = 388,2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,73 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,35 - 1,32 (m, 2H), 1,29 - 1,22 (m, 2H).

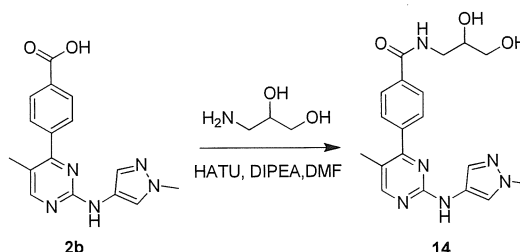
Ví dụ 13



N-(2-Xyano-2-metylpropyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid (13)

Hợp chất 13 (52 mg) được tổng hợp trong 46% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b (90 mg, 0,29 mmol) và 3-amino-2,2-dimetylpropannitril (57 mg, 0,58 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,74 phút, m/z (M+H)⁺ = 390,2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,94 (br s, 1H), 6,62 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

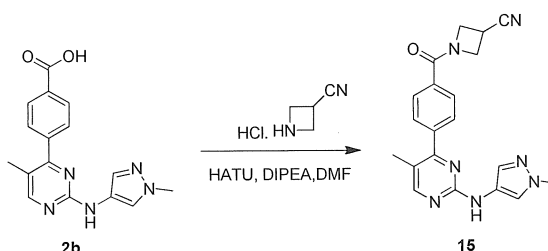
Ví dụ 14



N-(2,3-Dihydroxypropyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid (14)

Hợp chất 14 (30 mg) được tổng hợp trong 27% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b (90 mg, 0,29 mmol) và 3-aminopropan-1,2-diol (535 mg, 5,82 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hỗn hợp được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,49 phút, m/z (M+H)⁺ = 383,0; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,39 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,19 (s, 3H).

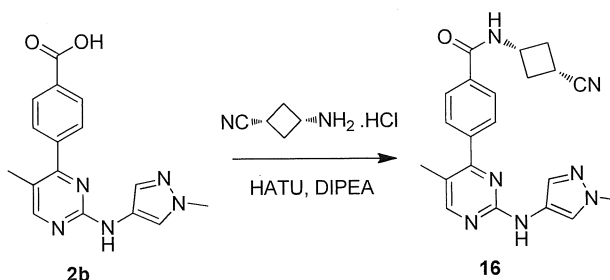
Ví dụ 15



1-(4-(5-Metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoyl) azetidin-3-cacbonitril (15)

Hợp chất 15 (30 mg) được tổng hợp trong 36% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b (70 mg, 0,23 mmol) và azetidin-3-cacbonitril hydroclorua (27 mg, 0,23 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,78 phút, m/z (M+H)⁺ = 374,1; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,38 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 2H), 4,38 - 4,22 (m, 2H), 3,89 - 3,86 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Ví dụ 16

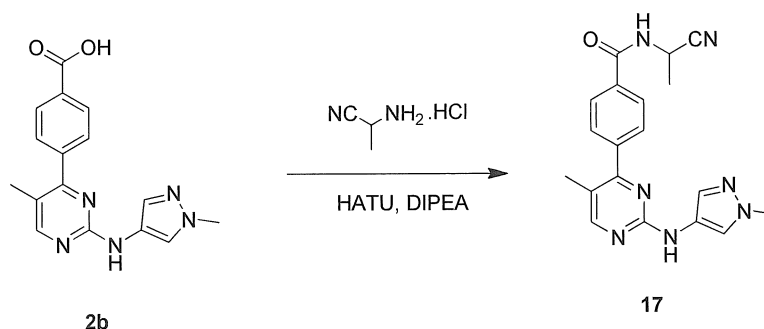


N-((cis)-3-Xyanoxyclobutyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (16)

Hợp chất 16 (20 mg) được tổng hợp trong 14% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b (117 mg, 0,38 mmol) và (cis)-3-aminocyclobutanecarbonitril hydroclorua như (50 mg thô, 0,38 mmol) các nguyên liệu ban đầu.

LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,19$ phút, $m/z (M+H)^+ = 388,2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

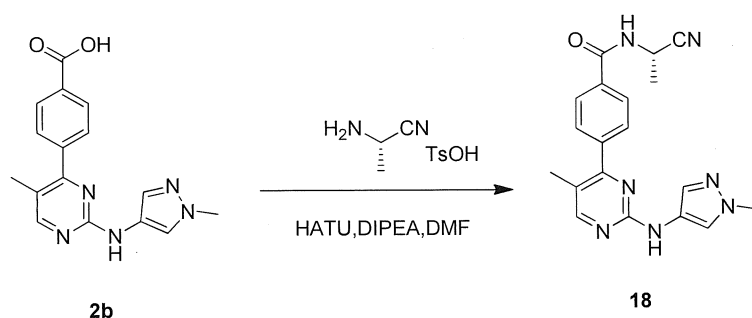
Ví dụ 17



N-(1-Xyanoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (17)

Hợp chất 17 (180 mg) được tổng hợp trong 77% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b (200 mg, 0,65 mmol) và 2-aminopropannitril hydroclorua (69 mg, 0,65 mmol; CAS: 59981-03-2) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,69$ phút, $m/z (M+H)^+ = 362,0$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,22 - 5,15 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 18

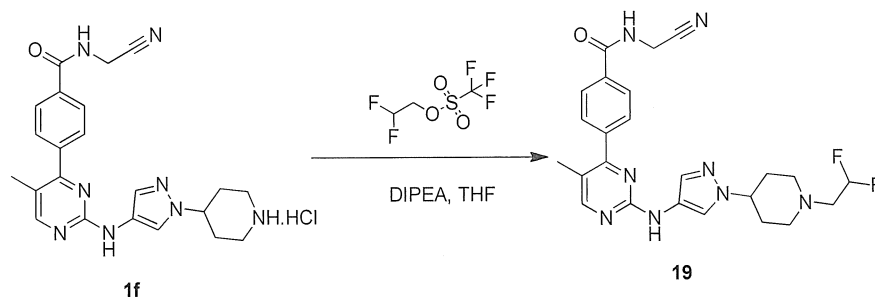


(S)-N-(1-Xyanoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid (18)

Hợp chất 18 (40 mg) được tổng hợp trong 49% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b (70 mg, 0,23 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (55 mg, 0,23 mmol; CAS: 2119588-41-7) như các vật liệu ban đầu. Hỗn hợp được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A).

LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,95$ phút, $m/z (M+H)^+ = 362,2$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,40 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

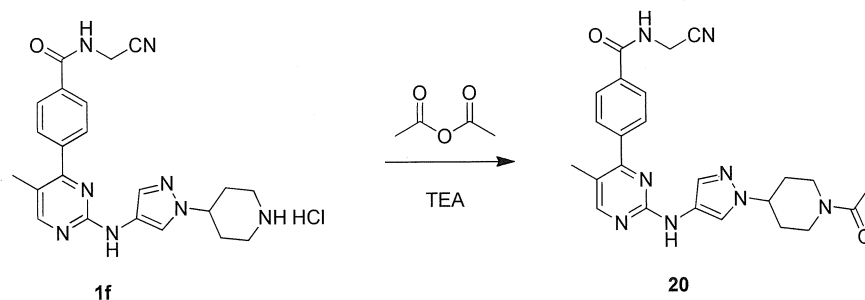
Ví dụ 19



N-(Xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metylpirimidin-4-yl)benzamid (19)

Hợp chất 1f (50 mg, 0,11 mmol), 2,2-difloetyl triflometansulfonat (117,7 mg, 0,55 mmol) và DIPEA (42 mg, 0,33 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40 °C khoảng 4 giờ và sau đó được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn vàng (12 mg, 23% năng suất). LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,29$ phút, $m/z (M+H)^+ = 481,2$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 3H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,04 - 5,76 (m, 1H), 4,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 4H).

Ví dụ 20

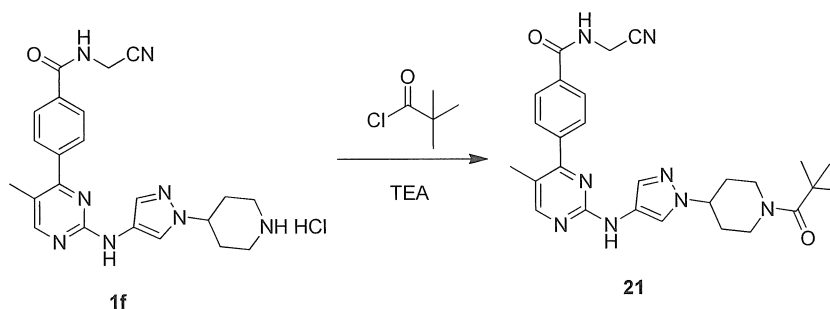


4-(2-((1-(1-Axetylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metylpirimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid (20)

Đối với dung dịch được khuấy tốt của hợp chất 1f (110 mg, 0,24 mmol), TEA (131 mg, 1,30 mmol) và DCM (5 mL) được bổ sung axetic anhydrit (29,8 mg, 0,29 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ và sau đó được cô đặc đến khô để tạo thành chất lỏng

mà còn được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn vàng (30 mg, 21% năng suất). LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,79$ phút, m/z (M+H) $^+ = 459,0$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,40 (s, 1H), 9,32 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 3H), 3,89 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 1H).

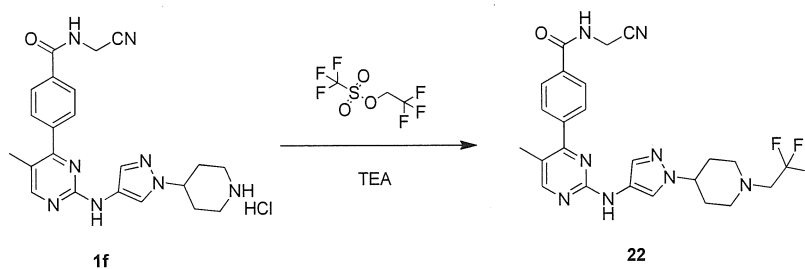
Ví dụ 21



N-(Xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (21)

Đối với dung dịch được khuấy tốt của hợp chất 1f (180 mg, 0,43 mmol), TEA (131 mg, 1,30 mmol) và DCM (5 mL) được bổ sung pivaloyl clorua (62,6 mg, 0,52 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ và sau đó được cô đặc đến khô để tạo thành chất lỏng như là được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn vàng (10 mg, 5% năng suất). LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,67$ phút, m/z (M+H) $^+ = 501,0$; 1H NMR (CD $_3$ OD, 400 MHz): δ 8,36 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 4,56 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,46 - 4,41 (m, 3H), 3,08 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,97 - 1,90 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

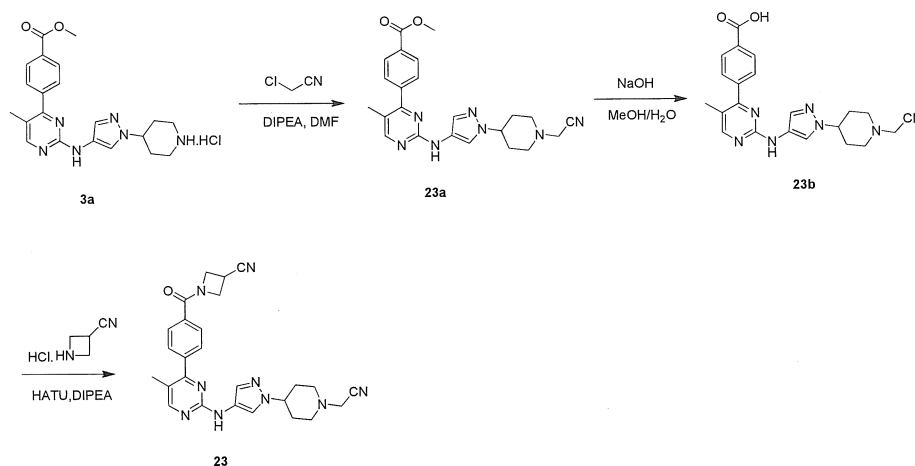
Ví dụ 22



N-(Xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-(2,2,2-trifluoetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (22)

Hợp chất 1f (100 mg, 0,24 mmol), 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (56 mg, 0,24 mmol) và TEA (97 mg, 0,96 mmol) được hòa tan trong DMF (3 mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở 30 °C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước (30 mL) và được tách chiết với EtOAc (30 mL x 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được cô đặc đến khô và sau đó được tinh sạch bởi sắc ký lớp mỏng điều chế (DCM: MeOH = 10: 1) để thu được hợp chất ở tiêu đề (10,3 mg, 9% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): $t_R = 3,07$ phút, m/z (M+H)⁺ = 499,0, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,91 - 7,89 (m, 3H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,65 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,10 - 4,09 (m, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 4H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,11 - 2,05 (m, 4H).

Ví dụ 23



Bước 1. Metyl 4-(2-((1-(1-(xyanometyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoat (23a)

Hợp chất 3a (200 mg, 0,47 mmol), 2-cloaxetonitril (39 mg, 0,52 mmol) và DIPEA (182 mg, 1,41 mmol) được hòa tan trong DMF (2 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40 °C qua đêm và sau đó được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm (400 mg, thô) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,61$ phút, m/z (M+H)⁺ = 432,1.

Bước 2. Axit 4-(2-((1-(1-(Xyanometyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoic (23b)

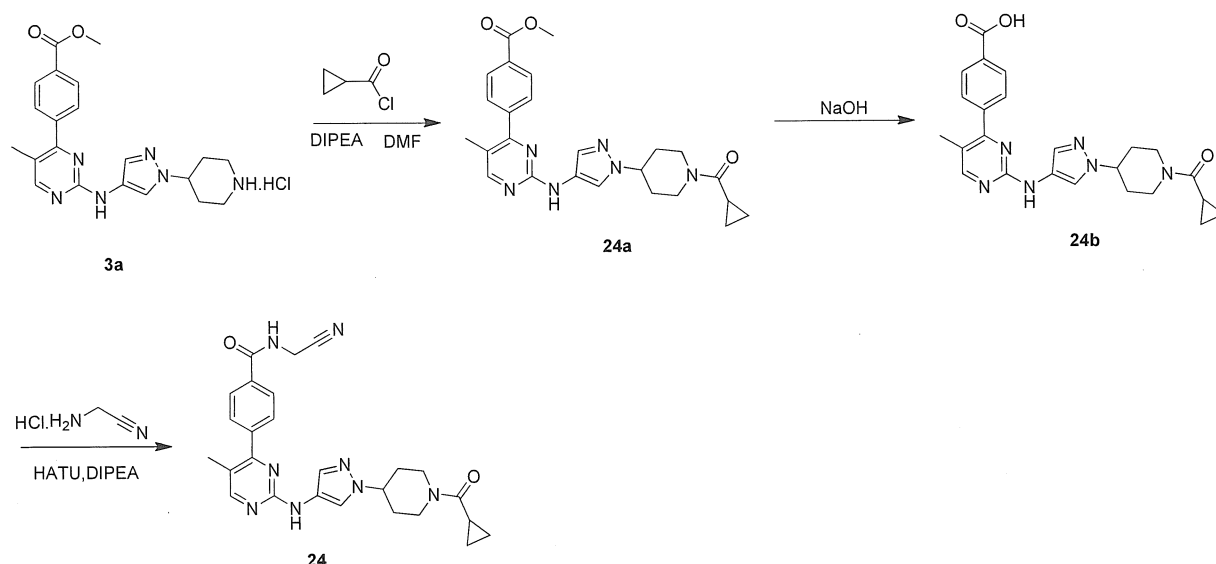
Hợp chất 23b (387 mg thô) được tổng hợp bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1, LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,12$ phút, m/z (M+H)⁺ = 418,1.

Bước 3. 1-(4-(2-((1-(1-(Xyanometyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoyl)azetidin-3-cacbonitril (23)

Hợp chất 23 (56 mg) được tổng hợp trong 25% tổng năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 với hợp chất 23b và azetidin-3-cacbonitril hydroclorua như

các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,01$ phút, $m/z (M+H)^+ = 482,3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 4H), 7,55 (s, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 2H), 4,41 - 4,36 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,37 - 2,32 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,03 - 1,87 (m, 4H).

Ví dụ 24



Bước 1. Metyl 4-(2-((1-(1-(xyclopropanacacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpirimidin-4-yl)benzoat (24a)

Đối với hỗn hợp của hợp chất 3a (200 mg, 0,684 mmol), DIPEA (265 mg, 2,050 mmol) và DMF (2 mL) được bổ sung từng giọt xyclopropanacacbonyl clorua (86 mg, 0,823 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 4 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khô và chất lỏng được pha loãng với H_2O (30 mL) và được tách chiết với EtOAc (30 mL x 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được cô đặc đến khô để thu được hợp chất thô ở tiêu đề (220 mg, 70% năng suất) như chất rắn màu nâu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,52$ phút, $m/z (M+H)^+ = 461,2$.

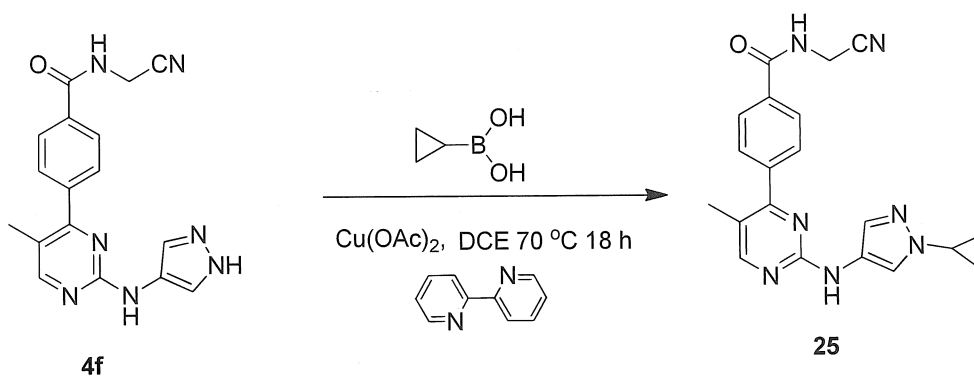
Bước 2. Axit 4-(2-((1-(1-(Xyclopropanacacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpirimidin-4-yl)benzoic (24b)

Đối với hỗn hợp của hợp chất 24a (220 mg, 0,478 mmol) và MeOH (2 mL) được bổ sung từng giọt dung dịch NaOH (96 mg, 2,40 mmol) trong H_2O (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 40 °C khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 6~7 với 10% Dung dịch nước HCl, được tách chiết với dung dịch hỗn hợp của DCM và MeOH (110 mL; V/V=10:1). Lớp hữu cơ được phân tách, được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất thô ở tiêu đề (210 mg, 99%) như chất rắn màu nâu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,37$ phút, $m/z (M+H)^+ = 447,0$.

Bước 3. N-(Xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(xyclopropanacacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (24)

Hợp chất 24 (14,6 mg) được tổng hợp trong 14% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 24b (100 mg, 0,23 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (31 mg, 0,33 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,22$ phút, $m/z (M+H)^+ = 485,2$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,41 - 9,35 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 4,39 - 4,37 (m, 5H), 3,26 - 3,24 (m, 1H), 2,76 - 2,74 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,06 - 1,85 (m, 3H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 0,75 - 0,71 (m, 4H).

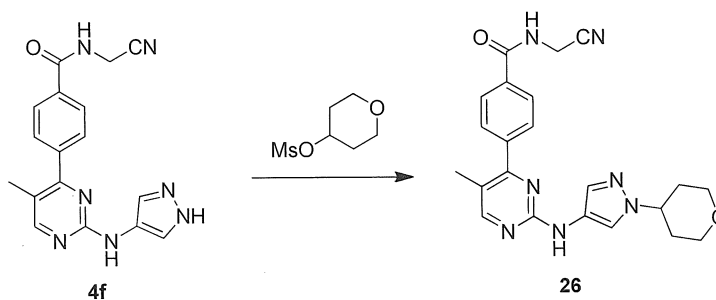
Ví dụ 25



N-(Xyanometyl)-4-(2-((1-(xyclopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (25)

Hợp chất 4f (100 mg, 0,3 mmol), axit xyclopropylboronic (26 mg, 0,6 mmol), Na_2CO_3 (64 mg, 0,6 mmol) và đồng (II) axetat (55 mg, 0,3 mmol) được hòa tan trong 1, 2-dicloetan (2 mL) được theo bởi sự bổ sung của 2,2'-bipyridin (47 mg, 0,3 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 70 °C khoảng 1 giờ dưới áp suất N_2 và sau đó được pha loãng với nước (10 mL). Hỗn hợp được tách chiết với EtOAc (20 mL x 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô để tạo thành chất lỏng như là được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: DCM: MeOH = 10:1) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (19,9 mg, 18% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,90$ phút, $m/z (M+H)^+ = 374,0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 9,35 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 - 7,99 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 4,36 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,67 - 3,63 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,00 - 0,89 (m, 4H).

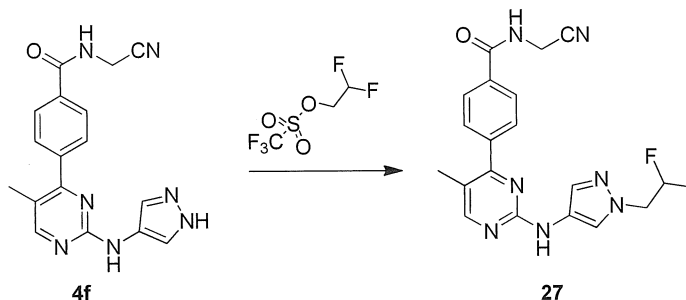
Ví dụ 26



N-(Xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (26)

Hợp chất 26 được tổng hợp (14,3 mg) trong 6% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 4 sử dụng hợp chất 4f (200 mg, 0,6 mmol) và tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (217 mg, 1,2 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,07$ phút, $m/z (M+H)^+ = 418,0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,37 - 4,34 (m, 3H), 3,95 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,92 - 1,88 (m, 4H).

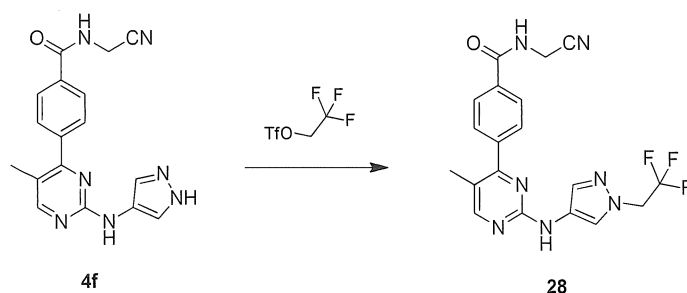
Ví dụ 27



N-(Xyanometyl)-4-(2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzamid (27)

Hợp chất 27 (6 mg) được tổng hợp trong 14% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 4 sử dụng hợp chất 4f (48 mg, 0,14 mmol) và 2,2-difloetyl triflometansulfonat (23 mg, 0,11 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,27$ phút, $m/z (M+H)^+ = 398,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 9,37 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 3H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 6,46 - 6,19 (m, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H), 4,37 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,22 (s, 3H).

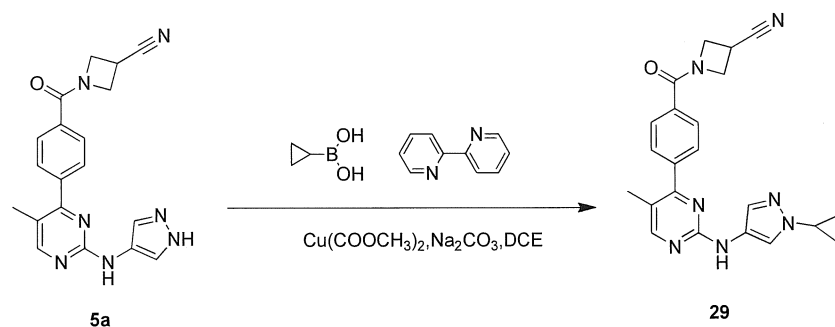
Ví dụ 28



N-(Xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid (28)

Hợp chất 28 (14 mg) được tổng hợp trong 12% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 4 sử dụng hợp chất 4f (100 mg, 0,28 mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (131 mg, 0,56 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 4,20 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 416,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (s, 1H), 9,34 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 5,11 - 5,04 (m, 2H), 4,36 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H).

Ví dụ 29

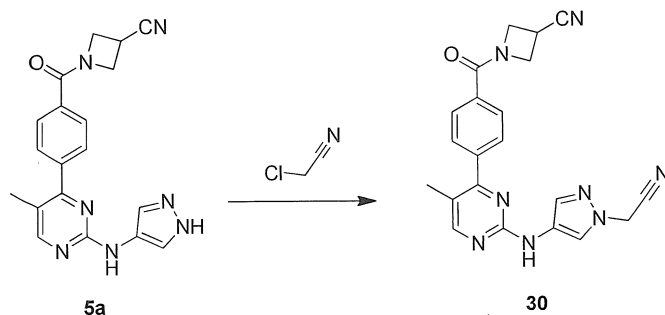


1-(4-(2-((1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoyl)azetidin-3-cacbonitril (29)

Đối với hỗn hợp của hợp chất 5a (150 mg, 0,418 mmol) và DCE (3 mL) được bổ sung lần lượt axit xyclopropylboronic (71,8 mg, 0,836 mmol), 2,2'-bipyridin (65,3 mg, 0,418 mmol), cupric axetat (75,9 mg, 0,418 mmol) và Natri cacbonat (88,6 mg, 0,836 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 70 °C khoảng 3 giờ và sau đó được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: DCM: MeOH = 60: 1) và còn được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn vàng (89 mg, 53,6% năng suất). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,58 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 400,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1H), δ 8,42 (s, 1H), δ 7,94 (s, 1H), δ 7,81 (s, 4H), δ 7,52 (s, 1H), 4,65 - 4,62 (m, 2H), 4,42 - 4,41 (m, 1H), 4,28 - 4,26 (m, 1H), 3,94 - 3,90 (m, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,01 -

0,94 (m, 4H).

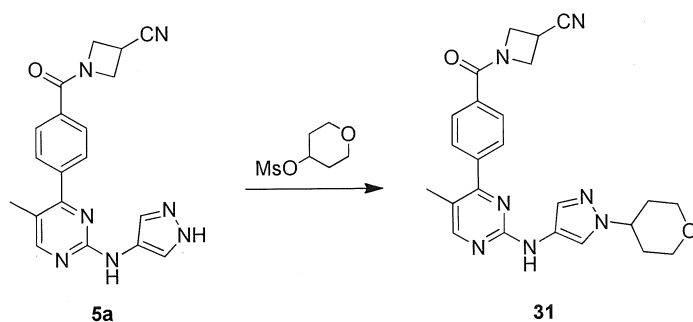
Ví dụ 30



1-(4-(2-((1-(Xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoyl)azetidin-3-cacbonitril (30)

Hợp chất 30 (56 mg) được tổng hợp trong 38% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 4 sử dụng hợp chất 5a (200 mg, 0,56 mmol) và 2-cloaxetonitril (28 mg, 0,37 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,06$ phút, m/z $(M+H)^+ = 399,0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,58 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (s, 4H), 7,65 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,61 - 4,58 (m, 2H), 4,40 - 4,36 (m, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 1H), 3,91 - 3,86 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

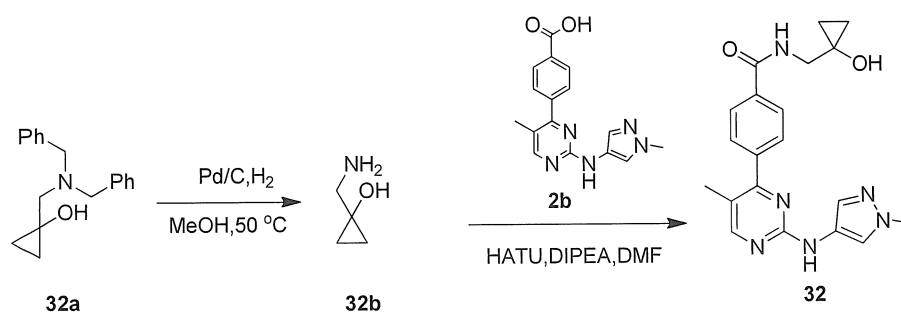
Ví dụ 31



1-(4-(5-Metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoyl)azetidin-3-cacbonitril (31)

Hợp chất 31 (40 mg) được tổng hợp trong 16% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 4 sử dụng hợp chất 5a (200 mg, 0,56 mmol) và tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (201 mg, 1,12 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,90$ phút, m/z $(M+H)^+ = 444,0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 4H), 7,55 (s, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 2H), 4,40 - 4,30 (m, 2H), 4,24 - 4,19 (m, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 3H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,95 - 1,86 (m, 4H).

Ví dụ 32



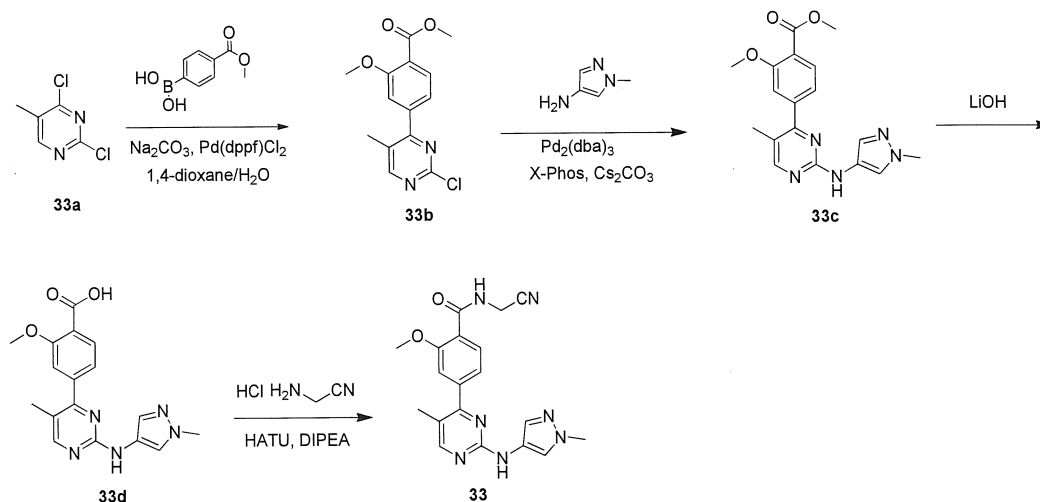
Bước 1. 1-(Aminometyl)cyclopropanol (32b)

Đối với hỗn hợp của hợp chất 32a (300 mg, 1,1mmol), Pd/C (150 mg, 10% paladi trên cacbon được làm ướt với 55% nước) và MeOH (5 mL) được bổ sung axit axetic (1 mL). Hỗn hợp được thủy phân ở 50 °C khoảng 12 giờ dưới H₂ (50 psi). Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm thô ở tiêu đề như dầu không màu (97,6 mg, 100% năng suất). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,84 (s, 2H), 0,77 - 0,59 (m, 2H), 0,55-0,54 (m, 2H).

Bước 2. N-((1-Hydroxycyclopropyl)metyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (32)

Hợp chất 32 (15 mg) được tổng hợp trong 18% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 2b (58 mg, 0,19 mmol) và hợp chất 32b (65 mg, 0,74 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hỗn hợp được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,75 phút, m/z (M+H)⁺ = 379,0; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,38 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 0,58 (s, 4H).

Ví dụ 33



Bước 1. Metyl 4-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-2-metoxibenzoat (33b)

Hợp chất 33b (500 mg) được tổng hợp trong 72% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 33a (388 mg, 2,38 mmol) và axit (4-(metoxycarbonyl)phenyl)boronic (500 mg, 2,38 mmol) như các vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Bước 2. Metyl 2-metoxi-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoat (33c)

Hợp chất 33c (450 mg) được tổng hợp trong 75% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 33b (500 mg, 1,71 mmol) và 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin (166 mg, 1,71 mmol) như các vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

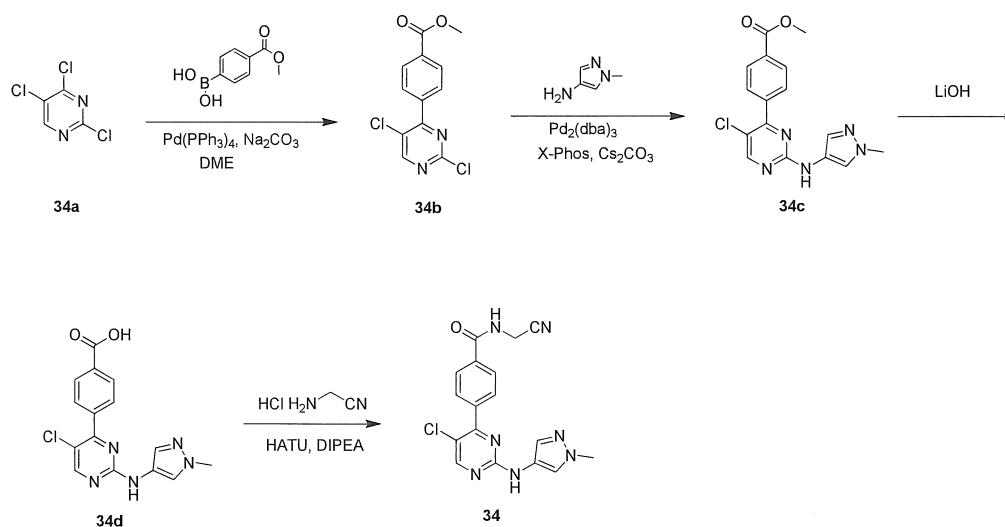
Bước 3. Axit 2-Metoxi-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl) benzoic (33d)

Hợp chất 33d (432 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 33c (450 mg, 1,27 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,96$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 340,0$.

Bước 4. N-(xyanometyl)-2-metoxi-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (33)

Hợp chất 33 (30 mg) được tổng hợp trong 35% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 33d (80 mg, 0,23 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (21 mg, 0,23 mg) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất cuối được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B) để tạo thành hợp chất ở tiêu đề. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,19$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 378,1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,44 (s, 1H), 8,90 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,97-3,95 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ví dụ 34



Bước 1. Metyl 4-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)benzoat (34b)

Đối với hỗn hợp của hợp chất 34a (2,80 g, 15,3 mmol), axit (4-(metoxy carbonyl)phenyl)boronic (2,76 g, 15,3 mmol), DME (30 mL) và H₂O (10 mL) được bổ sung lần lượt Na₂CO₃ (3,26 g, 30,7 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (177 mg, 1,53 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 40 °C khoảng 4 giờ dưới áp suất N₂. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô. EtOAc (100 mL) và nước (100 mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô với Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô để tạo thành chất lỏng như là được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 5:1) để thu được hợp chất ở tiêu đề (950 mg, 22% năng suất) như chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H).

Bước 2. Metyl 4-(5-clo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzoat (34c)

Hợp chất 34b (950 mg, 3,36 mmol), 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin (391 mg, 4,03 mmol), Cs₂CO₃ (2,18 g, 6,72 mmol), X-Phos (320 mg, 0,67 mmol) và Pd₂(dba)₃ (308 mg, 0,33 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (20 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 110 °C khoảng 3 giờ dưới áp suất N₂. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 3:1) để thu được hợp chất ở tiêu đề (552 mg, 48% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,58 phút, m/z (M+H)⁺ = 344,1,

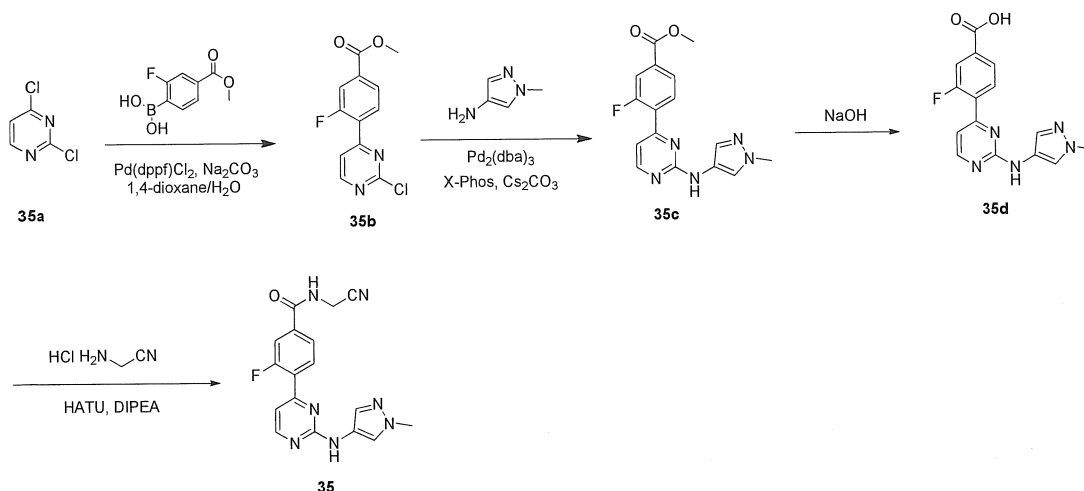
Bước 3. Axit 4-(5-Clo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (34d)

Hợp chất 34d (140 mg) được tổng hợp trong 97% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 34c (150 mg, 0,44 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,09 phút, m/z (M+H)⁺ = 330,1,

Bước 4. 4-(5-Clo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid (34)

Hợp chất 34 (17,4 mg) được tổng hợp trong 11% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 34d (140 mg, 0,42 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (59 mg, 0,64 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,15$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 367,9$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,00 - 7,94 (s, 4H), 7,90 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

Ví dụ 35



Bước 1. Metyl 4-(2-clopyrimidin-4-yl)-3-flobenzoat (35b)

Hợp chất 35a (290 mg, 1,95 mmol), axit (2-flo-4-(metoxycacbonyl)phenyl) boronic (386 mg, 1,95 mmol), Na_2CO_3 (413 mg, 3,90 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg, 0,1365 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa 1,4-dioxan (4 mL) và H_2O (1 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C dưới áp suất N_2 qua đêm. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký cột trên silica gel (dung môi rửa giải hấp: PE: EtOAc = 5:1) để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (440 mg, 85% năng suất) như chất rắn màu trắng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,52$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 267,1$.

Bước 2. Metyl 3-flo-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzoat (35c)

Hợp chất 35b (440 mg, 1,65 mmol), 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin (176 mg, 1,81 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (151 mg, 0,165 mmol), X-Phos (157 mg, 0,33 mmol) và Cs_2CO_3 (1,08 g, 3,3 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (6 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100 °C dưới N_2 khoảng 8 giờ. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký cột trên silica gel (dung môi rửa giải hấp: DCM: MeOH = 50:1) để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (290 mg, 54% năng suất) như chất rắn màu nâu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R =$

1,49 phút, m/z (M+H)⁺ = 328,2.

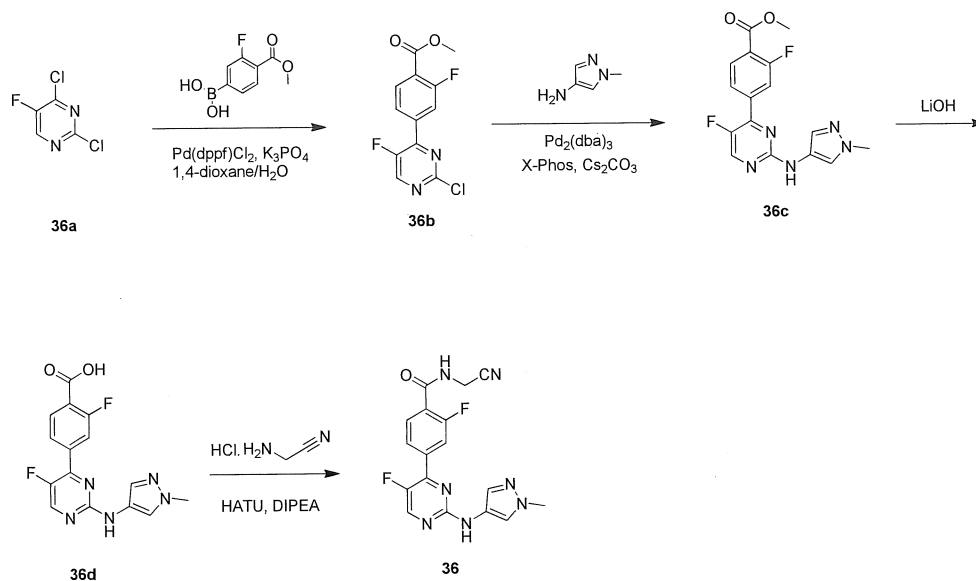
Bước 3. Axit 3-Flo-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzoic (35d)

Hợp chất 35d (277 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 35c (290 mg, 0,89 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,10 phút, m/z (M+H)⁺ = 314,2.

Bước 4. N-(Xyanometyl)-3-flo-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid (35)

Hợp chất 35 (49,6 mg) được tổng hợp trong 37% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 35d (120 mg, 0,38 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (53 mg, 0,56 mmol) như các vật liệu ban đầu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 9,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 2,4, 5,2 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H).

Ví dụ 36



Bước 1. Metyl 4-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat (36b)

Hợp chất 36a (5,0 g, 29,95 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của 1,4-dioxan (75 mL) và H₂O (15 mL). Axit (3-Flo-4-(metoxycarbonyl)phenyl)boronic (5,93 g, 29,95 mmol), K₃PO₄ (12,7 g, 59,9 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (2,44 g, 2,99 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch trên. Hỗn hợp được khuấy ở 80 °C khoảng 3 giờ dưới áp suất N₂. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô. EtOAc (100 mL) và nước (100 mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô để tạo thành chất lỏng như là được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 10:1) để thu được hợp chất ở tiêu đề (7,2 g, 85% năng suất) như chất rắn màu trắng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R =

1,60 phút, m/z (M+H)⁺=285,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 3,98 (s, 3H).

Bước 2. Metyl 2-flo-4-(5-flo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (36c)

Hợp chất 36b (700 mg, 2,46 mmol), 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin (263 mg, 2,71 mmol), Cs₂CO₃ (1,6 g, 4,92 mmol), X-Phos (234 mg, 0,49 mmol) và Pd₂(dba)₃ (225 mg, 0,25 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (10 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 110 °C khoảng 16 giờ dưới áp suất N₂. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 3:1) để thu được hợp chất ở tiêu đề (540 mg, 64% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,38 phút, m/z (M+H)⁺=346,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,14 - 8,09 (m, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,95 (br s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

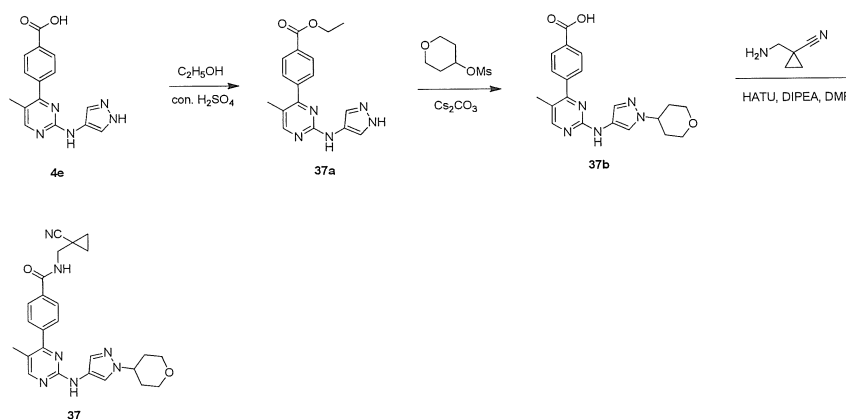
Bước 3. Axit 2-Flo-4-(5-flo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzoic (36d)

Đối với dung dịch của hợp chất 36c (540 mg, 1,57 mmol), MeOH (3 mL), THF (3 mL) và H₂O (2 mL) được bổ sung LiOH (132 mg, 3,14 mmol) thành một phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 6~7 với 10% Dung dịch nước HCl và sau đó được tách chiết với hỗn hợp của DCM và MeOH (55 mL, V/V = 10:1). Lóp hữu cơ được phân tách và được cô đặc đến khô trong chân không để thu được hợp chất ở tiêu đề (426 mg, 82% năng suất) như chất rắn màu cam. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,04 phút, m/z (M+H)⁺=332,1.

Bước 4. N-(Xyanometyl)-2-flo-4-(5-flo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid (36)

Hợp chất 36 (62 mg) được tổng hợp trong 62% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 36d (90 mg, 0,27 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (50 mg, 0,54 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,98 phút, m/z (M+H)⁺=370,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 9,19 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 3H), 7,53 (br s, 1H), 4,37 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H).

Ví dụ 37



Bước 1. Ethyl 4-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoat (37a)

Đối với huyền phù của hợp chất 4e (1,5 g, thô) trong etanol (20 mL) được bổ sung được cô đặc axit sunfuric (0,2 mL). Hỗn hợp được làm nóng ở 90 °C khoảng 24 giờ. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo thành hợp chất mong muốn (1,7 g, thô) như chất rắn màu vàng, mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,49$ phút, m/z (M+H)⁺ = 324,0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,14 (s, 2H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

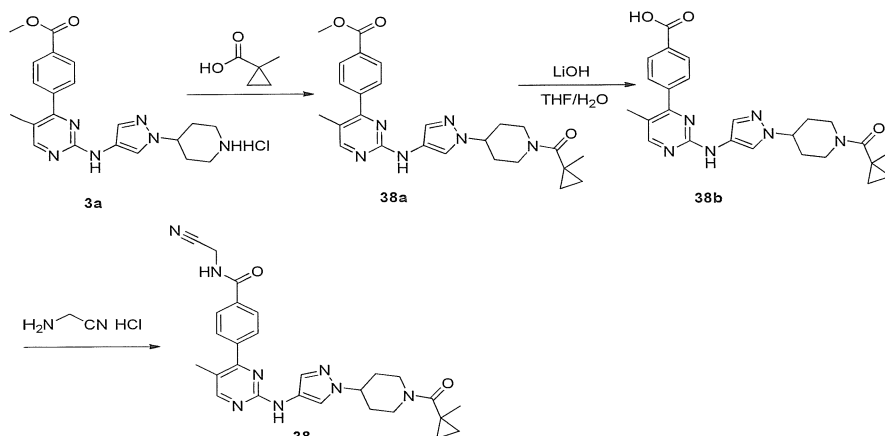
Bước 2. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (37b)

Hợp chất 37a (1,7 g, 5,08 mmol), tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (2,3 g, 12,7 mmol) và xesi cacbonat (8,3 g, 25,4 mmol) được hòa tan trong DMF (15 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100 °C khoảng 16 giờ. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi HPLC chọn lọc (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề 37b (620 mg, 32% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,11$ phút, m/z (M+H)⁺ = 380,2.

Bước 3. N-((1-xyanoxyclopropyl)metyl)-4-(5-metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (37)

Hợp chất 37 (20 mg) được tổng hợp trong 21% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 37b (80 mg, 0,21 mmol) và 1-(aminometyl)cyclopropanecarbonitril (61 mg, 0,63 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,49$ phút, m/z (M+H)⁺ = 458,0; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,32 (s, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 3H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 4,35 - 4,31 (m, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 2H), 3,59 - 3,52 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,06 - 2,00 (m, 4H), 1,31 - 1,28 (m, 2H), 1,21 - 1,18 (m, 2H).

Ví dụ 38



Bước 1. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-(1-(1-metylxclopropancacbonyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (38a)

Hợp chất 3a (380 mg, 0,89 mmol), axit 1-metylxclopropancacboxylic (134 mg, 1,34 mmol), HOBT (600 mg, 4,45 mmol), EDCI (877 mg, 4,45 mmol) và DIPEA (574 mg, 4,45 mmol) được hòa tan trong DMF (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký cột trên silica gel (dung môi rửa giải hấp: PE: EtOAc = 5:1) để tạo thành sản phẩm ở tiêu đề (380 mg, 90% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,55 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 475,2.

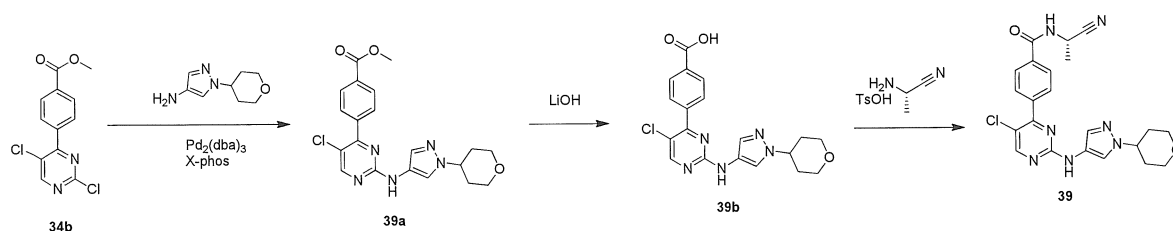
Bước 2. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(1-(1-metylxclopropancacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (38b)

Hợp chất 38b (360 mg) được tổng hợp trong 98% năng suất bằng cách sử dụng quy trình tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 với hợp chất 38a (380 mg, 0,8mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,20 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 461,2.

Bước 3. N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-(1-metylxclopropancacbonyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (38)

Hợp chất 38 (55,2 mg) được tổng hợp trong 65% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 38b (80 mg, 0,17mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (47 mg, 0,51 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,288 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 499,3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 9,33 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 5H), 2,98 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 2,01 (m, 2H), 1,76 - 1,74 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 0,81 - 0,79 (m, 2H), 0,56 - 0,53 (m, 2H).

Ví dụ 39



Bước 1. Butyl 4-(5-clo-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (39a)

Hợp chất 39a (2,0 g) được tổng hợp trong 44% năng suất bằng cách sử dụng quy trình tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 34b (2,96 g, 11,1 mmol) và 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin (42,40 g, 13,3 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,85$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 414,1$;

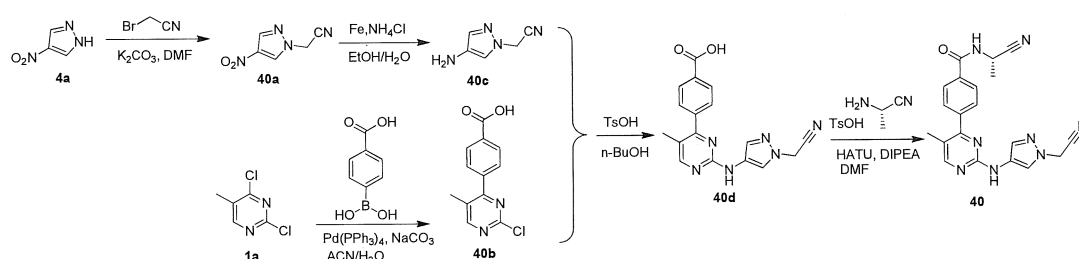
Bước 2. Axit 4-(5-Clo-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (39b)

Hợp chất 39b (210 mg) được tổng hợp trong 96% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 39a (250 mg, 0,55 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,11$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 400,1$;

Bước 3. (S)-4-(5-clo-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xianoetyl)benzamid (39)

Hợp chất 39 (20,2 mg) được tổng hợp trong 22% năng suất bằng cách sử dụng quy trình tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 39b (85 mg, 0,21 mmol) và (S)-2-aminopropanitril 4-metylbenzensulfonat (62,9 mg, 0,26 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,22$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 452,2$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,49 (s, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 5,12 - 5,07 (m, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 4,10 - 4,06 (m, 2H), 3,34 - 3,32 (m, 2H), 2,08 - 2,04 (m, 4H), 1,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 40



Bước 1. 2-(4-Nitro-1H-pyrazol-1-yl)Axetonitril (40a)

Hỗn hợp của 4-nitro-1H-pyrazol (10,0 g, 88,5 mmol), 2-bromaxetonitril (21,0 g, 177 mmol) và K_2CO_3 (37,0 g, 266 mmol) trong DMF (50 mL) được khuấy ở 50 °C khoảng 2 giờ. Hỗn hợp

phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và được tách chiết với EtOAc (150 mL). Lớp hữu cơ được phân tách được cô đặc để thu được 40a (13,5 g, 100% năng suất) dưới dạng dầu nâu. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 5,18 (s, 2H).

Bước 2. 2-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)Axetonitril (40c)

Đối với hỗn hợp chỉ bao gồm 40a (13,5 g, 88,5 mmol), NH_4Cl (71 g, 1327 mmol), EtOH (50 ml) và H_2O (10 mL) được bổ sung Fe dạng bột (17,4 g, 310 mmol) ở 80 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 80 °C khoảng 4 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc. Chất lỏng được tinh sạch sắc ký cột trên silica gel (PE: EtOAc = 1:1) để thu được 40c (4,0 g, 40% năng suất) như chất rắn màu nâu. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,14 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,06 (s, 2H).

Bước 3. Axit 4-(2-Clo-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (40b)

2,4-Diclo-5-metylpyrimidin (14,7 g, 90,2 mmol), axit 4-boronobenzoic (15 g, 90,2 mmol), Na_2CO_3 (19,2 g, 181,1 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5,3 g, 4,6 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của ACN và H_2O (200 mL, V/V=1:1). Dung dịch thu được được khuấy ở 90 °C dưới N_2 qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước (200 mL) và được tách chiết với EtOAc (200 mL * 3). Pha lỏng được axit hóa với 1N HCl đến pH = 2 và hỗn hợp được lọc để thu được sản phẩm ở tiêu đề (19,8 g, 88% năng suất) như chất rắn màu vàng. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,75 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).

Bước 4. Axit 4-(2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoic (40d)

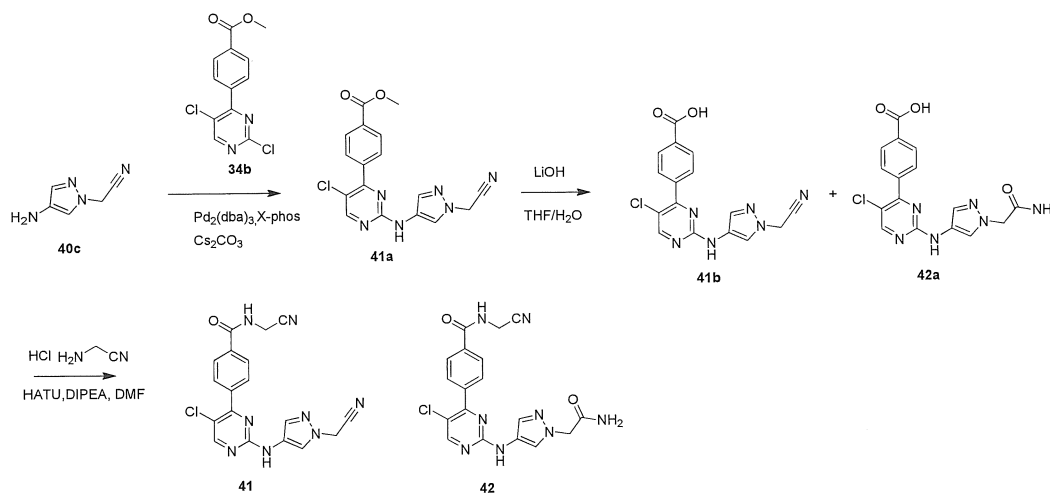
Hợp chất 40b (3 g, 12,1 mmol), 40c (1,5 g, 12,1 mmol) và TsOH (208 mg, 1,21 mmol) được hòa tan trong n-BuOH (30 mL). Dung dịch trên được khuấy ở 120 °C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước (100 mL) và dung dịch nước NaOH (0,5N, 100 mL) và được tách chiết với EtOAc (100 mL * 3). Pha lỏng được axit hóa với HCl (1N) đến pH = 2. Chất rắn hình thành được lọc để thu được hợp chất ở tiêu đề (2,8 g, 70% năng suất) như chất rắn màu xanh tối. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,56 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

Bước 5. (S)-N-(1-xianoetyl)-4-(2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (40)

Hợp chất 40 (19 mg) được tổng hợp trong 20% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 40d (80 mg, 0,24 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (174 mg, 0,72 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,97$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 387,2$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,56 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H),

5,44 (s, 2H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 41 & Ví dụ 42



Bước 1. Metyl 4-(5-clo-2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoat (41a)

Hợp chất 41a (440 mg) được tổng hợp trong 35% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 34b (967 mg, 3,42 mmol) và 40c (500 mg, 4,1 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,58$ phút, m/z (M+H) $^+ = 369,1$.

Bước 2. Axit 4-(5-Clo-2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoicaxit (41b) & 4-(2-((1-(2-amino-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)benzoic (42a)

Hợp chất 41b & 42a (282 mg, tỷ lệ = 1:1) được tổng hợp bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 với 41a (440 mg, 1,19 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_{R1} = 0,97$ phút, m/z (M+H) $^+ = 373,1$, LC-MS (Phương pháp 3): $t_{R2} = 1,09$ phút, m/z (M+H) $^+ = 355,1$.

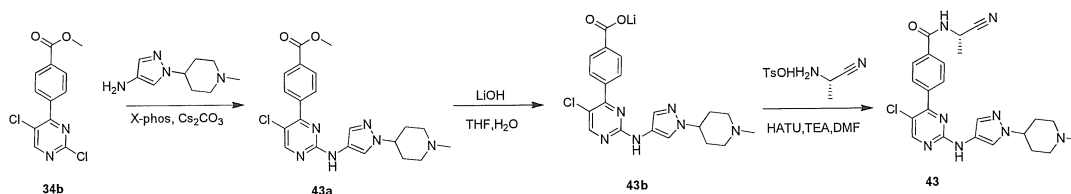
Bước 3. 4-(5-Clo-2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid (41) & 4-(2-((1-(2-amino-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid (42)

Hợp chất 41 (13,2 mg) & 42 (6,0 mg) được tổng hợp bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 mà sử dụng 41b & 42a (70 mg) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (37 mg, 0,395 mmol) như các vật liệu ban đầu.

41: LC-MS (Phương pháp 1): $t_1 = 3,43$ phút, m/z (M+H) $^+ = 393,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,99 (s, 1H), 9,38-9,34 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,94 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,36 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H).

42: LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,07$ phút, m/z (M+H) $^+ = 411,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1H), 9,36 - 9,34 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H).

Ví dụ 43



Bước 1. Metyl 4-(5-clo-2-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (43a)

Hợp chất 43a (50 mg) được tổng hợp trong 11% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 34b (300 mg, 1,06 mmol) và 1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin (229 mg, 1,27 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,37$ phút, m/z (M+H) $^+ = 427,0$,

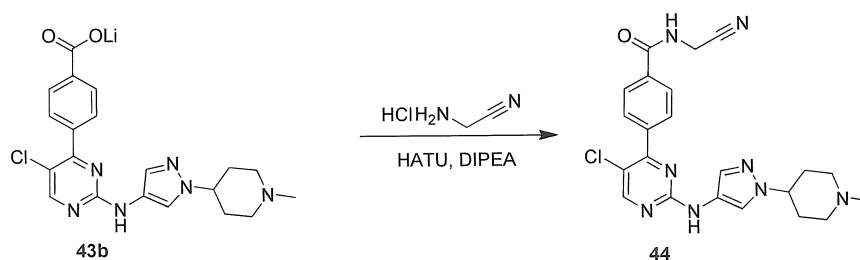
Bước 2. Lithi 4-(5-clo-2-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (43b)

Hợp chất 43a (50 mg, 0,12 mmol) và LiOH.H₂O (25 mg, 0,60 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của THF và H₂O (1 mL, V/V = 1/1). Hỗn hợp thu được được khuấy khoảng 3 giờ ở 50 °C. Hỗn hợp được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm mong muốn (48 mg, 100% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,26$ phút, m/z (M+H) $^+ = 413,0$.

Bước 3. (S)-4-(5-Clo-2-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(1-xvanoetyl)benzamid (43)

Hợp chất 43 (10,1 mg) được tổng hợp trong 19% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 43b (48 mg, 0,12 mmol) và (S)-2-aminopropanitril 4-metylbensensulfonat (31 mg, 0,13 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,96$ phút, m/z (M+H) $^+ = 465,2$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1H), 9,34 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 7,95 - 7,87 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 5,08 - 5,03 (m, 1H), 4,10 - 4,07 (m, 1H), 2,86 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 1,96 - 1,89 (m, 4H), 1,60 (d, $J = 9,6$ Hz, 3H).

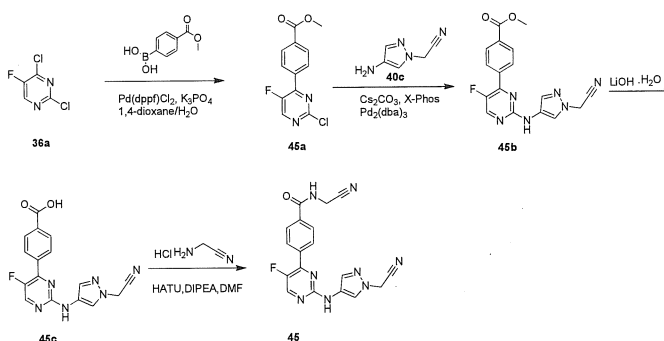
Ví dụ 44



Bước 1. 4-(5-Clo-2-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid (44)

Hợp chất 44 (5,6 mg) được tổng hợp trong 6% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 43b (85 mg, 0,21 mmol) và 2-aminoacetonitril hydroclorua (23 mg, 0,25 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,67$ phút, m/z (M+H)⁺ = 451,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,37 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,98 - 7,88 (m, 3H), 7,56 - 7,53 (m, 1H), 4,36 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,08 - 4,04 (m, 1H), 2,83 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,02 - 1,84 (m, 4H).

Ví dụ 45



Bước 1. Metyl 4-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)benzoat (45a)

Hợp chất 45a (1,5 g) được tổng hợp trong 70% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 36 với hợp chất 36a (1,34g, 8,04 mmol) và axit (4-(metoxycacbonyl)phenyl)boronic (1,45g, 8,04 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,71$ phút, m/z (M+H)⁺ = 267,0.

Bước 2. Metyl 4-(2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flo pyrimidin-4-yl)benzoat (45b)

Hợp chất 45b (523 mg) được tổng hợp trong 72% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 45a (500 mg, 1,9 mmol) và 40c (274 mg, 2,2 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,52$ phút, m/z (M+H)⁺ = 353,1.

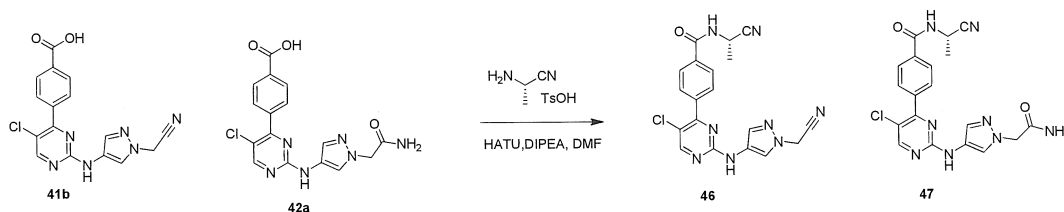
Bước 2. Axit 4-(2-((1-(Xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)benzoic (45c)

Hợp chất 45b (240 mg) được tổng hợp trong 53% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 với 45a (471 mg, 1,3 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,14$ phút, m/z (M+H) $^+ = 339,1$,

Bước 3. N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)benzamid (45)

Hợp chất 45 (27,1 mg) được tổng hợp trong 30% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 45b (80 mg, 0,24 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (44 mg, 0,48 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,98$ phút, m/z (M+H) $^+ = 377,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,81 (s, 1H), 9,37 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 2H), 8,09 - 8,05 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,36 (d, J = 5,2 Hz, 2H).

Ví dụ 46 & Ví dụ 47



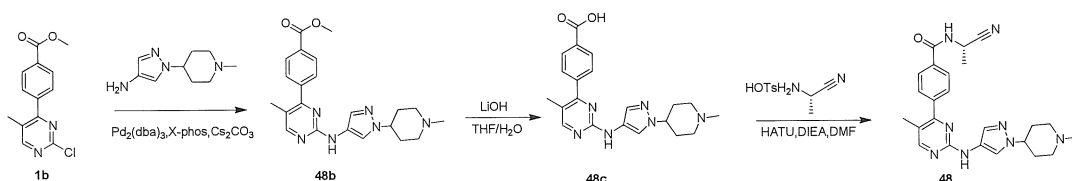
(S)-4-(5-Clo-2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xynoetyl)benzamid (46) & (S)-4-(2-((1-(2-amino-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)-N-(1-xynoetyl)benzamid (47)

Hợp chất 46 (21 mg) và 47 (31 mg) được tổng hợp bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 41b & 42a (212 mg) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (291 mg, 1,20 mmol) như các vật liệu ban đầu.

46: LC-MS (Phương pháp 1): $t_1 = 3,49$ phút, m/z (M+H) $^+ = 407,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,01 (s, 1H), 9,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,93 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,05 - 5,01 (m, 1H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

47: LC-MS (Phương pháp 1): $t_2 = 2,57$ phút, m/z (M+H) $^+ = 425,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (s, 1H), 9,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,93 - 7,89 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 1,57 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 48



Bước 1. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-(1-metylpiiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (48b)

Hợp chất 48b (300 mg) được tổng hợp trong 79% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 1b (300 mg, 1,15 mmol) và 1-(1-metylpiiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin (248 mg, 1,37 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,54$ phút, m/z (M+H)⁺ = 407,2.

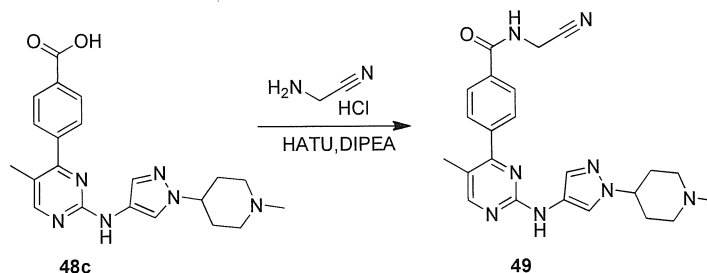
Bước 2. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(1-metylpiiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (48c)

Hợp chất 48c (96 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 với 48b (100 mg, 0,25 mmol) và LiOH·H₂O (52 mg, 1,23 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,33$ phút, m/z (M+H)⁺ = 393,2.

Bước 3. (S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-metylpiiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (48)

Hợp chất 48 (33,7 mg) được tổng hợp trong 31 % năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 48c (96 mg, 0,25 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (66 mg, 0,27 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,34$ phút, m/z (M+H)⁺ = 445,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 9,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,06 - 5,00 (m, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 1H), 2,85 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,93 - 1,87 (m, 4H), 1,58 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

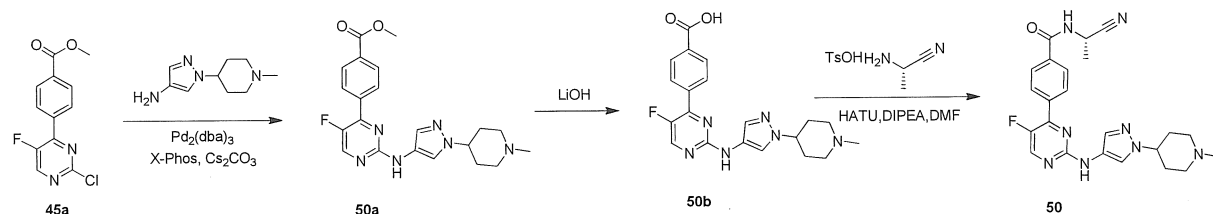
Ví dụ 49



N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-metyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (49)

Hợp chất 49 (29,8 mg) được tổng hợp trong 34% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 48c (80 mg, 0,2 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (37 mg, 0,4 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 8,84$ phút, m/z (M+H)⁺ = 431,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 9,33 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,36 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,06-3,99 (m, 1H), 2,82 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,19 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,84 (m, 4H).

Ví dụ 50



Bước 1. metyl 4-(5-flo-2-((1-(1-metyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (50a)

Hợp chất 50a (2,0 g) được tổng hợp trong 44% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 45a (2,96 g, 11,1 mmol) và 1-(1-metyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin (2,40 g, 13,3 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,54$ phút, m/z (M+H)⁺ = 411,2;

Bước 2. Axit 4-(5-Flo-2-((1-(1-metyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoic (50b)

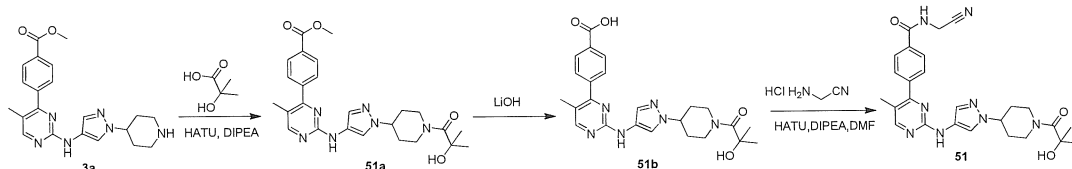
Hợp chất 50b (1,73 g) được tổng hợp trong 90% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 sử dụng hợp chất 50a (2,0 g, 4,87 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,012$ phút, m/z (M+H)⁺ = 397,1;

Bước 3. (S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(5-flo-2-((1-(1-metyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol -4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (50)

Hợp chất 50 (17 mg) được tổng hợp trong 22% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 50b (70 mg, 0,177 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (47 mg, 0,193 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,86$ phút, m/z (M+H)⁺ = 449,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 9,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (s,

1H), 7,58 (s, 1H), 5,05 - 5,01 (m, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 2,85 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,95 - 1,90 (m, 4H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 51



Bước 1. Metyl 4-(2-((1-(1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoat (51a)

Hợp chất 51a (190 mg) được tổng hợp trong 66% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 3a (239 mg, 0,6 mmol) và axit 2-hydroxy-2-metylpropanoic (56 mg, 0,6 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,51$ phút, m/z (M+H)⁺ = 479,3.

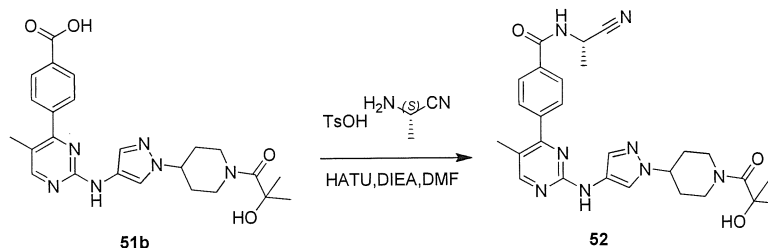
Bước 2. Axit 4-(2-((1-(1-(2-Hydroxy-2-metylpropanoyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (51b)

Hợp chất 51b (186 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 với 51a (190 mg, 0,4 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,07$ phút, m/z (M+H)⁺ = 465,2.

Bước 3. N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamidit (51)

Hợp chất 51 (30 mg) được tổng hợp trong 32% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 51b (90 mg, 0,19 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (35 mg, 0,38 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,14$ phút, m/z (M+H)⁺ = 503,2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,56 - 4,54 (m, 2H), 4,42 - 4,37 (m, 3H), 4,20 (s, 1H), 3,15 - 3,03 (m, 2H), 2,28 - 2,21 (m, 5H), 1,96 - 1,89 (m, 2H), 1,52 (s, 6H).

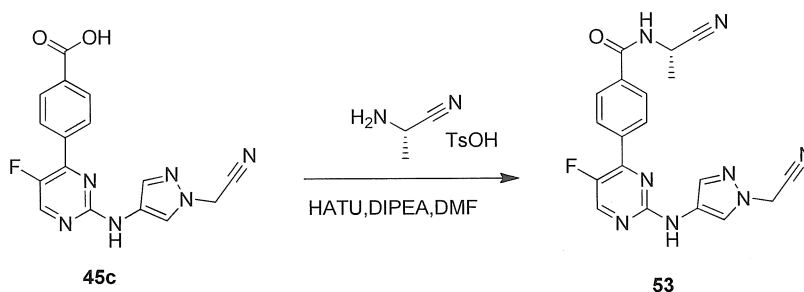
Ví dụ 52



Bước 1. (S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-(1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (52)

Hợp chất 52 (43,5 mg) được tổng hợp trong 44% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 51b (90 mg, 0,19 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (92 mg, 0,38 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,34$ phút, m/z (M+H)⁺ = 517,3, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,22 - 5,18 (m, 1H), 4,53 - 4,37 (m, 3H), 4,21 (s, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 2H), 2,27 - 2,21 (m, 5H), 2,00 - 1,94 (m, 2H), 1,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

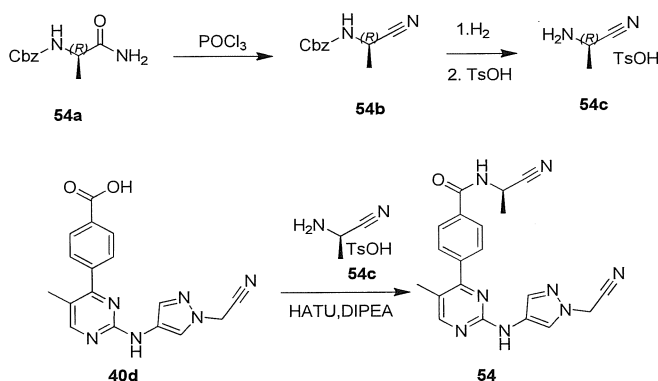
Ví dụ 53



(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopy rimidin-4-yl)benzamid (53)

Hợp chất 53 (24,3 mg) được tổng hợp trong 26% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 45c (80 mg, 0,24 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (116 mg, 0,48 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,28$ phút, m/z (M+H)⁺ = 391,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 2H), 8,10 - 8,04 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,07 - 4,99 (m, 1H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 54



Bước 1. Benzyl (R)-(1-xyanoetyl)cacbammat (54b)

Hợp chất 54b (8,8 g) được tổng hợp trong 96% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 208 với benzyl (R)-(1-amino-1-oxopropan-2-yl)cacbammat 54a (10 g, 45 mmol) như vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,63 - 4,56 (m, 1H), 1,41 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 2. (R)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (54c)

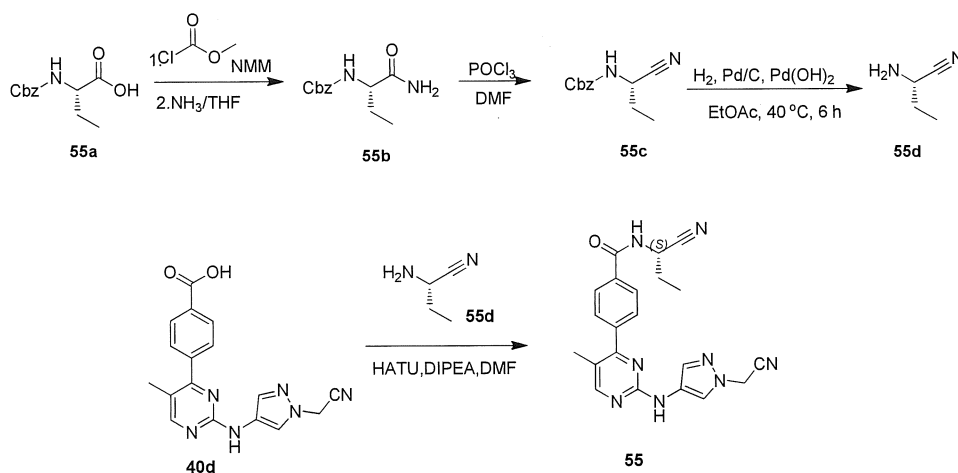
Hỗn hợp của 54b (4,0 g, 20 mmol), Pd/C (600 mg, 10% trọng lượng, được làm ướt với xấp xỉ 55% nước) và Pd(OH) $_2$ (600 mg, 20% trọng lượng, được làm ướt với xấp xỉ 50% nước) trong EtOAc (30 mL) được khuấy ở 40 °C khoảng 7 giờ dưới H $_2$ (50 psi). Chất xúc tác được lọc bỏ và dịch lọc được bổ sung TsOH (3,7 g, 20 mmol) với khuấy. Sau khi khuấy khoảng 20 phút ở nhiệt độ phòng, chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và làm khô để thu được sản phẩm ở tiêu đề (2,8 g, 59% năng suất) như chất rắn vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (s, 3H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,59 - 4,54 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,51 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 3. (R)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) -5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid (54)

Hợp chất 54 (6,9 mg) được tổng hợp trong 12% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 40d (50 mg, 0,15 mmol) và (R)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat 54c (72,6 mg, 0,3 mmol) như các vật liệu ban đầu.

LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,37, m/z (M+H) $^+$ = 387,1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,56 (s, 1H), 9,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 - 8,01 (m, 3H), 7,80 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 55



Bước 1. Benzyl (S)-(1-amino-1-oxobutan-2-yl)cacbammat (55b)

Axit (S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)butanoic 55a (5,0 g, 21,1 mmol) và NMM (6,4 g, 63,2 mmol) được hòa tan trong THF (40 mL) được theo bằng cách nhỏ giọt bổ sung mety cloformat (4,0 g, 42,2 mmol) ở 0 °C khoảng 1 giờ. Chất rắn hình thành được lọc bỏ. Dung dịch NH₃(g) trong THF (30 mL, 4 M trong THF) được bổ sung đến chất lọc ở trên. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0 °C khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khô và chất lỏng được kết tinh lại từ EtOAc (20 mL) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (4,5 g, 90% năng suất) như chất rắn màu trắng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,23 phút, m/z (M+H)⁺ = 237,1,

Bước 2. Benzyl (S)-(1-xyanopropyl)cacamat (55c)

Dung dịch 55b (4,5 g, 19,0 mmol) trong DMF (45 mL) được bổ sung từng giọt POCl₃ (12,0 mL) ở 0 °C khoảng 1 giờ. Hỗn hợp được đổ vào nước (100 mL) và được tách chiết với EtOAc (400 mL). Lớp hữu cơ được phân tách được rửa với nước muối làm lạnh (300 mL*3). Lớp hữu cơ được cô đặc để thu được sản phẩm ở tiêu đề (3,3 g, 80% năng suất) dưới dạng dầu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,48 (dd, J = 14,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

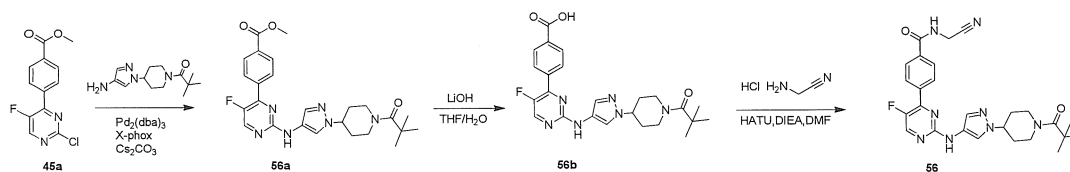
Bước 3. (S)-2-aminobutannitril (55d)

Hỗn hợp của 55c (3,3 g, 15,1 mmol), Pd/C (330 mg, 10% trọng lượng, được làm ướt với xấp xỉ 55% nước) và Pd(OH)₂ (330 mg, 20% trọng lượng, được làm ướt với xấp xỉ 50% nước) trong EtOAc (30 ml) được khuấy ở 40 °C khoảng 6 giờ dưới H₂ (50 psi). Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc để thu được sản phẩm thô (720 mg, 57% năng suất) dưới dạng dầu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,62 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,41 - 2,10 (m, 2H), 1,64 - 1,57 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Step.4 (S)-4-(2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin -4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamid (55)

Hợp chất 55 (13,3 mg) được tổng hợp trong 16% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 40d (70 mg, 0,21 mmol) và (S)-2-aminobutannitril (88 mg, 1,05 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 8,51 phút, m/z (M+H)⁺ = 401,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1H), 9,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,93 - 4,91 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,95 - 1,90 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 56



Bước 1. Metyl 4-(5-flo-2-((1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (56a)

Hợp chất 56a (420 mg) được tổng hợp trong 92 % năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 45a (320 mg, 1,2 mmol) và 1-(4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on (300 mg, 1,2 mmol) như các vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 2H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,05 (t, $J = 16,0$ Hz, 2H), 2,28 - 2,24 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

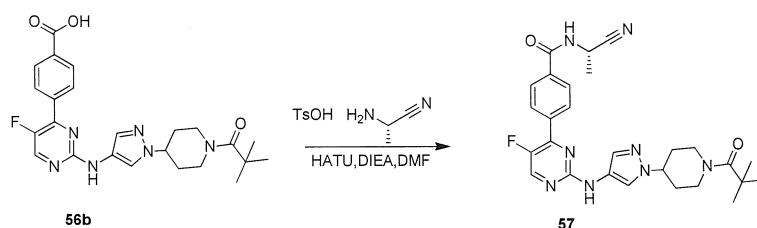
Bước 2. Axit 4-(5-Flo-2-((1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (56b)

Đối với dung dịch chỉ bao gồm 56a (90 mg, 0,237 mmol), THF (2 mL) và H_2O (1 mL) được bổ sung $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (30 mg, 0,711 mmol) thành một phần. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 2N Dung dịch nước HCl và được cô đặc đến khô để tạo thành sản phẩm thô (87 mg, 100% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,23$ phút, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 467,2$.

Bước 3. N-(xyanometyl)-4-(5-flo-2-((1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (56)

Hợp chất 56 (68,5 mg) được tổng hợp trong 73 % năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 56b (87 mg, 0,19 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (19 mg, 0,21 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 6,41$ phút, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 505,2$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,65 (s, 1H), 9,36 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 5H), 2,96 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,04 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 1,77 - 1,74 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

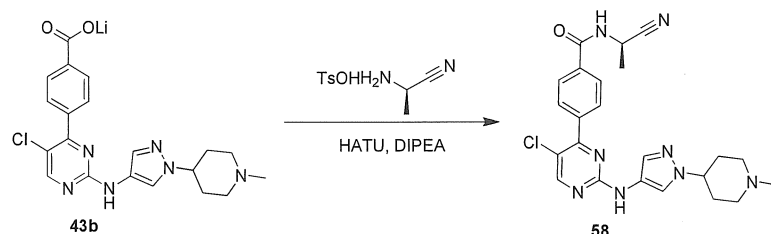
Ví dụ 57



(S)-N-(1-xynoethyl)-4-(5-flo-2-((1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-4-yl)benzamid (57)

Hợp chất 57 (49,3 mg) được tổng hợp trong 46 % năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 56b (97 mg, 0,21 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metansulfonat (56 mg, 0,23 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 1,77 phút, m/z (M+H)⁺ = 519,3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 9,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,03 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 3H), 2,96 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 1,77 - 1,73 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,22 (s, 9H).

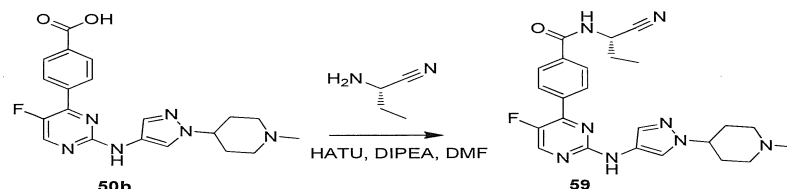
Ví du 58



(R)-4-(5-Chloro-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(1-methyl)benzamide (58)

Hợp chất 58 (5,5 mg) được tổng hợp trong 6% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chỉnh bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 43b (82,8 mg, 0,20 mmol) và (R)-2-aminopropionitril hydrogensulfonat (48,4 mg, 0,20 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): 9,97 phút, m/z (M+H)⁺ = 465,2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,22 - 5,15 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 2,99 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,18 - 2,13 (m, 4H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,68 (d, J = 11,2 Hz, 3H).

Ví dụ 59

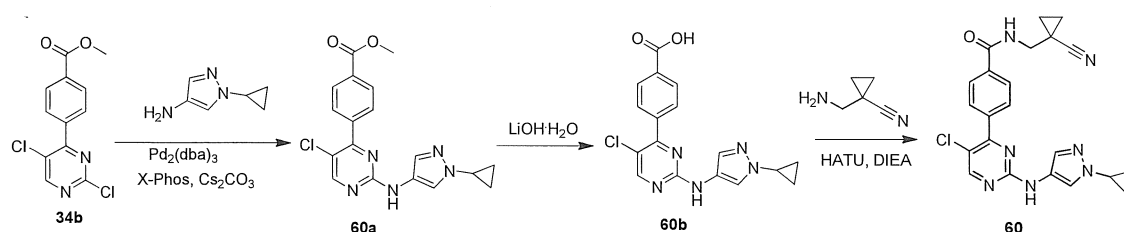


(S)-N-(1-xyanopropyl)-4-(5-flo-2-((1-(1-metylpiiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-
no)pyrimidin-4-yl)benzamid (59)

Hợp chất 59 (2,5 mg) được tổng hợp trong 3% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chỉnh tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng (S)-2-aminobutanitril (25 mg, 0,30 mmol) và 50b (60 mg, 0,15 mmol) như các vật liệu ban đầu.

LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 10,71$ phút, m/z (M+H) $^+ = 463,2$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,12 - 5,06 (m, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 3,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20 - 1,97 (m, 8H), 1,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ví dụ 60



Bước 1. Metyl 4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoat (60a)

Hợp chất 60a (2,0 g) được tổng hợp trong 52% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 34 sử dụng 34b (3,0 g, 10,5 mmol) và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin (1,55 g, 10,5 mmol) như các vật liệu ban đầu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 1,15 - 1,11 (m, 2H), 1,03 - 0,96 (m, 2H).

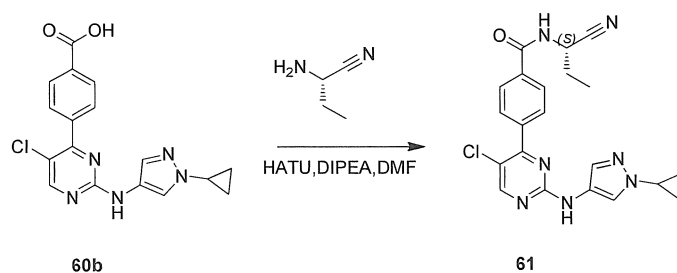
Bước 2. Axit 4-(5-Clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (60b)

Hợp chất 60b (1,93 g) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 sử dụng 60a (2,0 g, 5,42 mmol) và $LiOH \cdot H_2O$ (683 mg, 16,3 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,166$ phút, m/z (M+H) $^+ = 356,1$,

Bước 3. 4-(5-Clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-((1-xycyanoxyclopropyl)metyl)benzamidit (60)

Hợp chất 60 (14,6 mg) được tổng hợp trong 15% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 60b (80 mg, 0,22 mmol) và 1-(aminometyl)xyclopropanecarbonitril (26 mg, 0,27 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A). LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,850$ phút, m/z (M+H) $^+ = 434,0$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,83 (s, 1H), 9,04 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,58 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,78 - 7,90 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 3,70 - 3,66 (m, 1H), 3,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,26 - 1,23 (m, 2H), 1,16 - 1,13 (m, 2H), 0,98 - 0,92 (m, 4H).

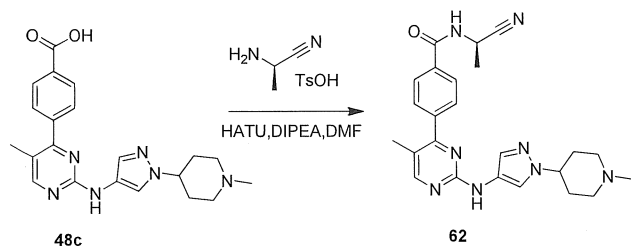
Ví dụ 61



(S)-4-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamidit (61)

Hợp chất 61 (12,5 mg) được tổng hợp trong 21% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 60b (50 mg, 0,14 mmol) và (S)-2-aminobutanitril (59 mg, 0,70 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,08$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 422,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,92 (t, $J = 10,0$ Hz, 3H), 7,50 (s, 1H), 4,94 – 4,88 (m, 1H), 3,69 – 3,64 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 14,8$ Hz, 3H), 0,98 – 0,89 (m, 4H).

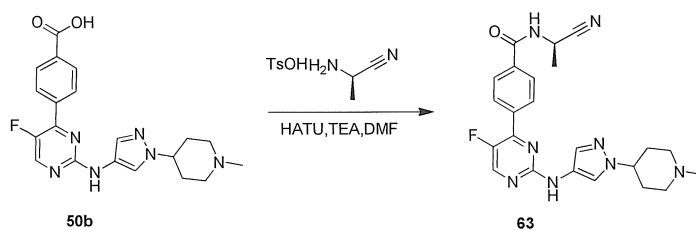
Ví dụ 62



(R)-N-(1-cyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (62)

Hợp chất 62 (13,6 mg) được tổng hợp trong 15% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 48c (80 mg, 0,20 mmol) và (R)-2-aminopropanitril 4-methylbenzensulfonat (99 mg, 0,40 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,08$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 445,2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,38 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,04 – 4,99 (m, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,05 – 1,99 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 4H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H).

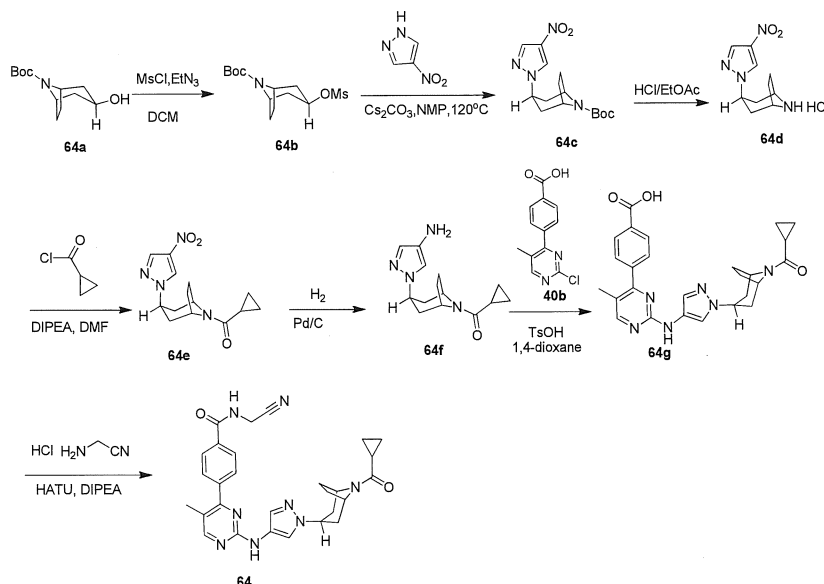
Ví dụ 63



(R)-N-(1-Xyanoetyl)-4-(5-fluoro-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (63)

Đối với hỗn hợp chỉ bao gồm 50b (70 mg, 0,18 mmol), (R)-2-amino propannitril 4-methylbenzensulfonat (51 mg, 0,21 mmol) và DMF (2 mL) được bổ sung HATU (101 mg, 0,27 mmol) và TEA (54 mg, 0,54 mmol) một cách trình tự. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 18 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khô. Chất lỏng được pha loãng với H₂O (30 mL) và được tách chiết với EtOAc (30 mL * 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được cô đặc và chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (16,4 mg, 21% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,49 phút, m/z (M+H)⁺ = 449,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 9,31 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,05 - 5,01 (m, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 2,84 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,96 - 1,90 (m, 4H), 1,58 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 64



Bước 1. (1R,3S,5S)-tert-butyl 3-((metylsulfonyl)oxy)-8-azabicyclo[3,2,1] octan-8-carboxylat (64b)

Đối với dung dịch 64a (2,5 g, 11,0 mmol; Số CAS 194222-05-4) và TEA (3,3 g, 33,0

mmol) trong DCM (30 mL) được bổ sung MsCl (2,5 g, 22,0 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (100 mL) và được tách chiết với DCM (50 mL * 2). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc trong chân không để tạo thành sản phẩm mong muốn, 76b (3,4 g, 100% năng suất) như chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,99 - 4,95 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 1,87 - 1,86 (m, 2H), 1,73 - 1,72 (m, 2H), 1,62 - 1,60 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Bước 2. (1R,3r,5S)-tert-butyl 3-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)-8-azabixyclo [3,2,1]octan-8-carboxylat (64c)

Đối với hỗn hợp được khuấy tốt chỉ bao gồm 64b (3,4 g, 11,1 mmol), 4-nitro-1H-pyrazol (630 mg, 5,57 mmol) và NMP (40 mL) được bổ sung Cs₂CO₃ (5,4 g, 16,7 mmol) thành một phần. Hỗn hợp được khuấy ở 120 °C qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc đến khô để tạo thành sản phẩm thô mong muốn (1,8 g, 100% năng suất) dưới dạng dầu nâu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,66 phút, m/z (M+H)⁺ = 267,1.

Bước 3. (1R,3r,5S)-3-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan hydroclorua (64d)

Hợp chất 64d (620 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước năm của ví dụ 1 (1,3 g, 4,03 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 0,50 phút, m/z (M+H)⁺ = 223,1,

Bước 4. Xyclopropyl((1R,3r,5S)-3-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)-8-azabixyclo [3,2,1]octan-8-yl)metanon (64e)

Hợp chất 64e (260 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 24 với 64d (200 mg, 0,90 mmol) và xyclopropanacarbonyl clorua (141 mg, 1,35 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,36 phút, m/z (M+H)⁺ = 291,1,

Bước 5. ((1R,3r,5S)-3-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl)(xyclopropyl)metanon (64f)

Hợp chất 64f (230 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 4 với 64e (260 mg, 0,90 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 0,98 phút, m/z (M+H)⁺ = 261,1.

Bước 6. Axit 4-(2-((1-((1R,3r,5S)-8-(xyclopropanacarbonyl)-8-azabixyclo [3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (64g)

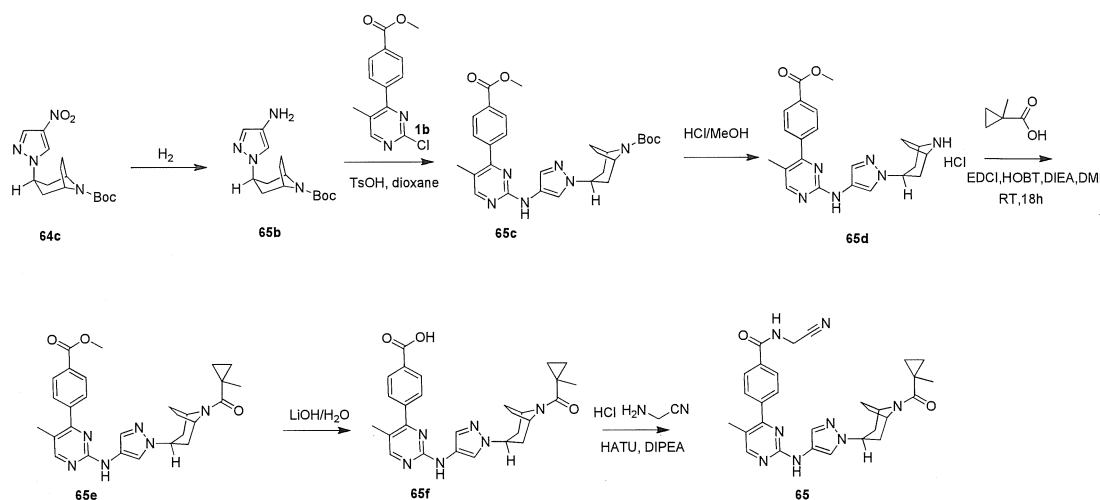
64f (250 mg, 0,96 mmol), 40b (238 mg, 0,96 mmol) và axit 4-metylbenzen sulfonic (17 mg, 0,096 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (5 ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 120 °C khoảng

3 giờ trong ống kín. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký cột nhanh ngược để thu được sản phẩm ở tiêu đề (320 mg, 71% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,14$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 473,2$,

Bước 7. N-(xyanometyl)-4-(2-((1-((1R,3r,5S)-8-(xyclopropanacacbonyl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl) benzamit (64)

Hợp chất 64 (30 mg) được tổng hợp trong 39% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 64g (70 mg, 0,15mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (70 mg, 0,75 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,38$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 511,2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,43 (s, 1H), 9,35 - 9,32 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,37 - 4,34 (m, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,33 - 2,24 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,97 - 1,80 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 2H), 1,23 (s, 1H), 0,76 - 0,64 (m, 4H).

Ví dụ 65



Bước 1. (1R,3r,5S)-tert-butyl 3-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-8-azabixyclo [3,2,1]octan-8-cacboxylat (65b)

Hợp chất 65b (450 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 4 với 64c (500 mg, 1,55 mmol) như các vật liệu ban đầu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 4,15 - 4,13 (m, 1H), 2,17 - 2,12 (m, 2H), 1,95 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,81 (m, 2H), 1,72 - 1,68 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Bước 2. (1R,3r,5S)-tert-butyl 3-(4-((4-(4-(metoxycacbonyl)phenyl)-5-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-cacboxylat (65c)

Hợp chất 65c (510 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước sáu của ví dụ 64 với 65b (400 mg, 1,37 mmol) và 1b (240 mg, 0,91 mmol)

như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,83$ phút, $m/z (M+H)^+ = 519,2$.

Bước 3. Metyl 4-(2-((1-((1R,3r,5S)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoat hydroclorua (65d)

Hợp chất 65d (420 mg) được tổng hợp trong 97% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 với 65c (510 mg, 0,98 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,46$ phút, $m/z (M+H)^+ = 419,2$,

Bước 4. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-((1R,3r,5S)-8-(1-metylxcyclopropan cacbonyl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzoat (65e)

Hợp chất 65e (160 mg) được tổng hợp trong 36% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 38 với 65d (370 mg, 0,89 mmol) và axit 1-metylxcyclopropancacboxylic (89 mg, 0,89 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,65$ phút, $m/z (M+H)^+ = 501,2$.

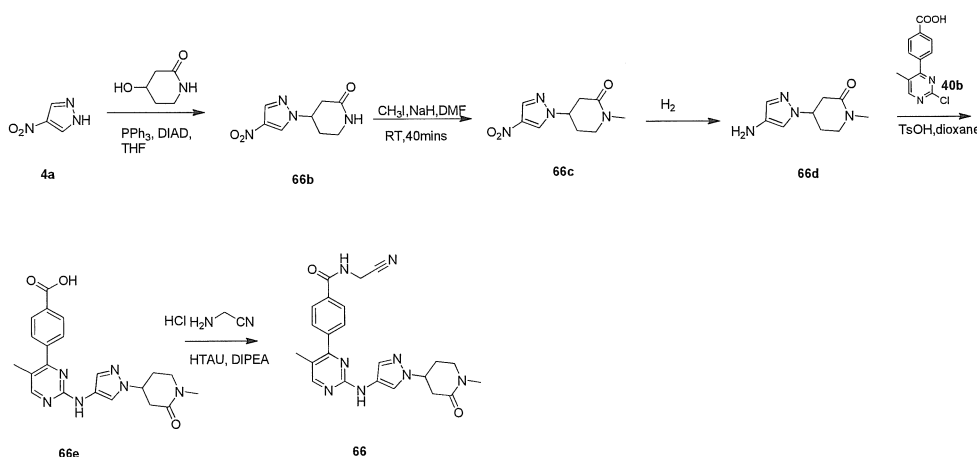
Bước 5. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-((1R,3r,5S)-8-(1-metylxcyclopropancacbonyl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (65f)

Hợp chất 65f (155 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 với 65e (160 mg, 0,32 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,20$ phút, $m/z (M+H)^+ = 487,2$.

Bước 6. N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-((1R,3r,5S)-8-(1-metylxy clopropancacbonyl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid (65)

Hợp chất 65 (15 mg) được tổng hợp trong 20% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 65f (70 mg, 0,14 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (67 mg, 0,72 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B). LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 10,25$ phút, $m/z (M+H)^+ = 525,3$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,43 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,28 - 4,25 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 0,94 (s, 2H), 0,59 (s, 2H).

Ví dụ 66



Bước 1. 4-(4-Nitro-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-2-on (66b)

Đối với huyền phù chỉ bao gồm 4a (1,9 g, 17,0 mmol), 4-hydroxypiperidin-2-on (1,3 g, 11,3 mmol), PPh₃ (4,5 g, 17,0 mmol) và THF (20 mL) được bổ sung DIAD (3,4 g, 17,0 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 18 giờ và được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch sắc ký cột trên silica gel (PE:EtOAc = 2:1) để thu được 66b như chất rắn màu vàng (1,1 g, 48% năng suất). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,72 - 4,69 (m, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 2H), 2,94 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,37 - 2,39 (m, 2H).

Bước 2. 1-Metyl-4-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-2-on (66c)

Đối với huyền phù chỉ bao gồm 66b (200 mg, 0,95 mmol), CH₃I (176 mg, 1,24 mmol) và DMF (2 mL) được bổ sung NaH (57,2 mg, 1,43 mmol, 60% trong dầu khoáng) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 40 phút. Hỗn hợp được pha loãng với nước (1 mL) và được tách chiết với EtOAc (6 mL). Lớp hữu cơ được phân tách được rửa với nước muối làm lạnh (2 mL) và được cô đặc đến khô để thu được 66c như chất rắn màu vàng (180 mg, 85% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,03 phút, m/z (M+H)⁺ = 225,1.

Bước 3. 4-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylpiperidin-2-on (66d)

Hợp chất 66d (200 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 4 với 66c (180 mg, 0,80 mmol) như các vật liệu ban đầu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 2,97 - 2,93 (m, 2H), 2,40 - 2,37 (m, 2H).

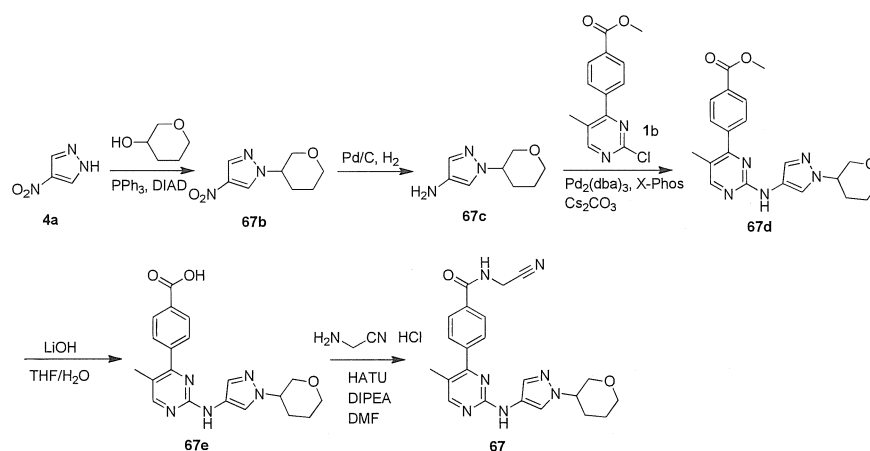
Bước 4. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(1-metyl-2-oxopiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (66e)

Hợp chất 66e (140 mg) được tổng hợp trong 51% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước sáu của ví dụ 64 với 66d (130 mg) và 40b (166 mg) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 1,07 phút, m/z (M+H)⁺ = 407,1.

Bước 5. N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-metyl-2-oxopiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (66)

Hợp chất 66 (2,7 mg) được tổng hợp trong 4% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 66e (70 mg, 0,17mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (79 mg, 0,85 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,63 phút, m/z (M+H)⁺ = 445,2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,59 - 4,57 (m, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 3,26 - 3,17 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 5H), 2,27 - 2,19 (m, 5H).

Ví dụ 67



Bước 1. 4-Nitro-1-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-1H-pyrazol (67b)

Đối với dung dịch chỉ bao gồm 4a (1 g, 8,8 mmol), tetrahydro-2H-pyran-3-ol (1 g, 9,8 mmol), PPh₃ (3,34 g, 12,7 mmol) và THF (20 mL) được bổ sung DIAD (2,57 g, 12,7 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C ~ nhiệt độ phòng khoảng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và được tinh sạch bởi sắc ký cột nhanh (PE:EtOAc = 4:1) để tạo thành sản phẩm (1,5 g, 78% năng suất) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,37 - 4,33 (m, 1H), 4,10 - 4,08 (m, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 3,71 - 3,66 (m, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H).

Bước 2. 1-(Tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-1H-pyrazol-4-amin (67c)

Hợp chất 67c (1,2 g) được tổng hợp trong 92% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 4 với 67b (1,5 g, 7,6 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 0,60 phút, m/z (M+H)⁺ = 168,1,

Bước 3. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (67d)

Hợp chất 67d (90 mg) được tổng hợp trong 20% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều

chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 67c (230 mg, 1,37 mmol) và 1b (300 mg, 1,15 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,55$ phút, m/z (M+H) $^+ = 394,2$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,15 - 4,10 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 - 3,90 (m, 1H), 3,69 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,53 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,22 - 2,20 (m, 1H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H).

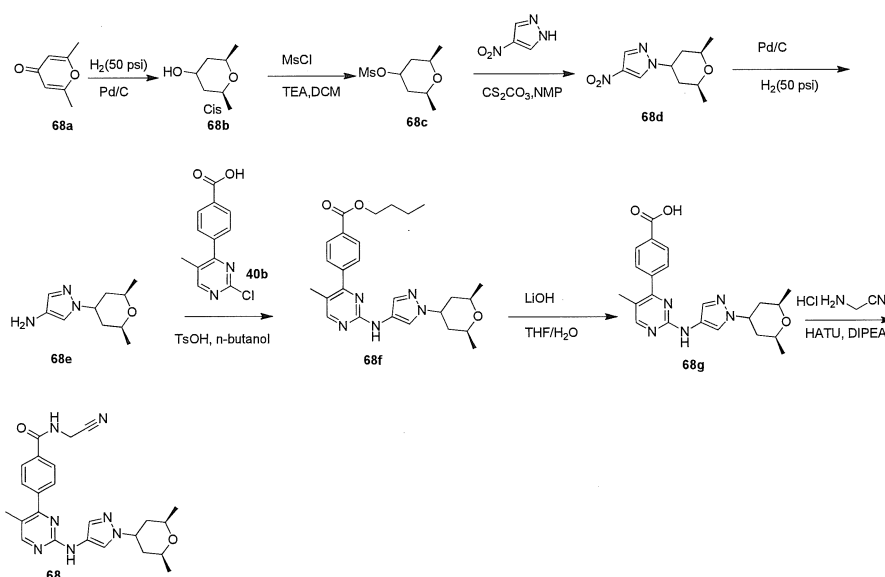
Bước 4. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (67e)

Hợp chất 67e (86 mg) được tổng hợp trong 99% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 với 67d (90 mg, 0,23 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,36$ phút, m/z (M+H) $^+ = 380,0$.

Bước 5. N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (67)

Hợp chất 67 (33,1 mg) được tổng hợp trong 34 % năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 67e (86 mg, 0,23 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (64 mg, 0,69 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 4,93$ phút, m/z (M+H) $^+ = 418,2$, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,40 (s, 1H), 9,32 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,57 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 2H).

Ví dụ 68



Bước 1. Cis-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-ol (68b)

Hợp chất 68a (4 g, 32,2 mmol) và Pd/C (4 g, 10% paladi trên cacbon được làm ướt với 55% nước) được hòa tan trong EtOH (40 ml) và huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới H₂ (50 psi) khoảng 18 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm mong muốn (4g, thô) dưới dạng dầu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,90 - 3,75 (m, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 1,96 - 1,90 (m, 3H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,15 - 1,09 (m, 2H).

Bước 2. Cis-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (68c)

Đối với hỗn hợp chỉ bao gồm 68b (1,0 g, 7,69 mmol), Et₃N (2,3 g, 23,07 mmol) và DCM (20 mL) được bổ sung MsCl (1,76 g, 15,37 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: DCM: MeOH = 100: 1) để thu được sản phẩm mong muốn như dầu không màu (1,35 g, 84% năng suất). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,84 - 4,76 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,12 - 2,08 (m, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Bước 3. 1-(Cis-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-nitro-1H-pyrazol (68d)

Dung dịch 68c (1,35 g, 6,47 mmol), 4-nitro-1H-pyrazol (366 mg, 3,23 mmol) và Cs₂CO₃ (3,2 g, 9,69 mmol) trong 20 mL NMP được khuấy ở 140°C khoảng 18 giờ dưới áp suất N₂. Hỗn hợp được làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước (50 mL) và được tách chiết với EtOAc (50 mL*2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 3:1) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (655 mg, 89% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,40 phút, m/z (M+H)⁺ = 226,1.

Bước 4. 1-(Cis-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin (68e)

Hỗn hợp của 68d (655 mg, 2,89 mmol) và Pd/C (100 mg, 10% paladi trên cacbon được làm ướt với 55% nước) trong MeOH (20 ml) được khuấy ở 50 °C dưới H₂ (50 psi) khoảng 18 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn (523 mg, 92% năng suất) dưới dạng dầu nâu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 0,74 phút, m/z (M+H)⁺ = 196,2.

Bước 5. Butyl 4-(2-((1-(Cis-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoat (68f)

Hợp chất 68f (468 mg) được tổng hợp trong 64% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 40 với 40b (392mg, 1,58 mmol) và 68e (463 mg, 2,37 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,89 phút, m/z (M+H)⁺ = 464,3,

Bước 6. Axit 4-(2-((1-(Cis-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (68g)

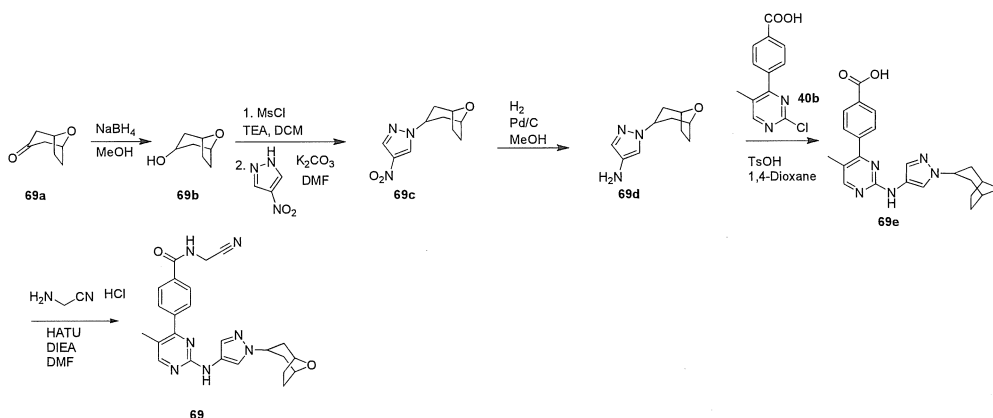
Hợp chất 68g (411 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục

điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 với 68f (468 mg, 1,01 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,11$ phút, $m/z (M+H)^+ = 408,2$.

Bước 7. N-(Xyanometyl)-4-(2-(1-cis-2,6-dimetyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (68)

Hợp chất 68 (14,9 mg) được tổng hợp trong 23% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 68g (60 mg, 0,15 mmol) và amino axetonitril hydroclorua (68 mg, 0,74 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,25$ phút, $m/z (M+H)^+ = 446,2$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 2H), 7,82 - 7,79 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 2,31 - 2,26 (m, 5H), 1,76 - 1,69 (m, 2H), 1,16 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

Ví dụ 69



Bước 1. (1R,5S)-8-oxabicyclo[3,2,1]octan-3-ol (69b)

Đối với dung dịch 69a (2 g, 15,9 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung dung dịch $LiAlH_4$ (13 mL, 32 mmol, 2,5 M trong THF) ở 0 °C. Sau khi khuấy khoảng 1 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với THF (100 mL) và được làm lạnh lại đến 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt với nước (1,2 mL) và 10% aq. NaOH (1,2 mL) được theo bởi nước (3,6 mL). Hỗn hợp thu được được pha loãng với EtOAc (50 mL) và sau đó được khuấy khoảng 10 giờ ở nhiệt độ phòng. Chất rắn được lọc bỏ và dịch lọc được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (2,03 g) như dầu không màu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,14 - 3,17 (m, 1H), 3,71 - 3,68 (m, 1H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 3H), 1,78 - 1,45 (m, 4H).

Bước 2. 1-((1R,5S)-8-oxabicyclo[3,2,1]octan-3-yl)-4-nitro-1H-pyrazol (69c)

Để 69b (1,61 g, 12,5 mmol), TEA (3,8 g, 37,5 mmol) và DCM (20 mL) được bổ sung MsCl (2,1 g, 18,7 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ và sau đó được pha loãng với EtOAc (100 mL) và được rửa với nước (50 mL). Pha hữu cơ được phân tách được cô đặc đến khô để tạo thành (1R,5S)-8-oxabicyclo [3,2,1]octan-3-yl metansulfonat trung gian thô (2,5 g,

96% năng suất) dưới dạng dầu vàng. Hỗn hợp của (1R,5S)-8-oxabixyclo[3,2,1]octan-3-yl metansulfonat (2,5 g, 12,1 mmol), 4-nitro-1H-pyrazol (1,4 g, 12,1 mmol) và K₂CO₃ (5 g, 36,3 mmol) trong 40 mL DMF được khuấy ở 60 °C qua đêm. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với nước (200 mL) và được tách chiết với EtOAc (200 mL). Pha hữu cơ được phân tách được cô đặc và được tinh sạch bởi cột silica gel (PE:EtOAc = 2:1) để thu được 69c (2 g, 76% năng suất) dưới dạng dầu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 4,70 - 4,40 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 1H), 4,05 - 4,00 (m, 1H), 2,20 - 1,90 (m, 4H), 1,90 - 1,85 (m, 2H), 1,57 - 1,52 (m, 2H).

Bước 3. 1-((1R,5S)-8-oxabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-amin (69d)

Hợp chất 69c (2 g, 8,96 mmol) và 10% paladi trên cacbon (400 mg) được tạo huyền phù trong MeOH (40 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ dưới H₂ (50 psi). Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký ngược (5-95% CH₃CN trong nước) để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn màu vàng (400 mg, sản phẩm thô, 23% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 0,42 phút, m/z (M+H)⁺ = 194,0,

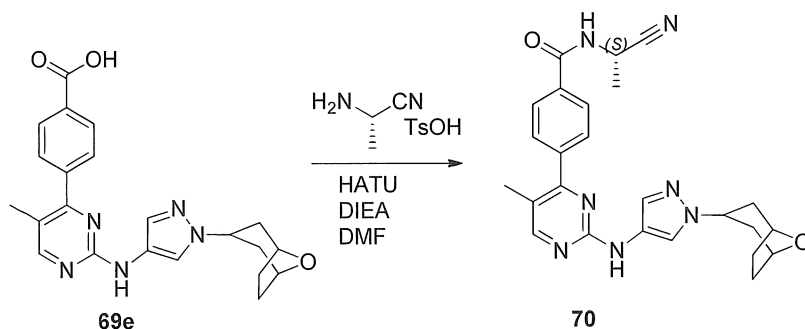
Bước 4. Axit 4-(2-((1-((1R,5S)-8-oxabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoic (69e)

Hỗn hợp của 69d (100 mg, 0,52 mmol), 40b (194 mg, 0,78 mmol) và TsOH (9 mg, 0,052 mmol) trong 1,4-dioxan (4 mL) được khuấy ở 120 °C qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc đến khô dưới áp suất giảm và được tinh sạch bởi sắc ký cột nhanh ngược (ACN trong nước từ 5% đến 60%) để thu được sản phẩm mong muốn (160 mg, 76% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,09 phút, m/z (M+H)⁺ = 406,2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 0,6H), 4,41 (br.s, 2H), 4,41 - 4,30 (m, 0,4H), 2,19 (s, 3H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 1,86 - 1,82 (m, 5H), 1,72 - 1,52 (m, 1H).

Bước 6. 4-(2-((1-((1R,5S)-8-oxabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid (69)

Hợp chất 69 (30,1 mg) được tổng hợp trong 56% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 69e (50,0 mg, 0,12 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (34,0 mg, 0,37 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,29 phút, m/z (M+H)⁺ = 444,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,41 - 9,38 (m, 1H), 9,32 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 4,58 - 4,53 (m, 0,6H), 4,41 (br.s, 2H), 4,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,33 - 4,31 (m, 0,4H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,02 - 1,95 (m, 2H), 1,86 - 1,83 (m, 4H), 1,66 - 1,56 (m, 1H).

Ví dụ 70

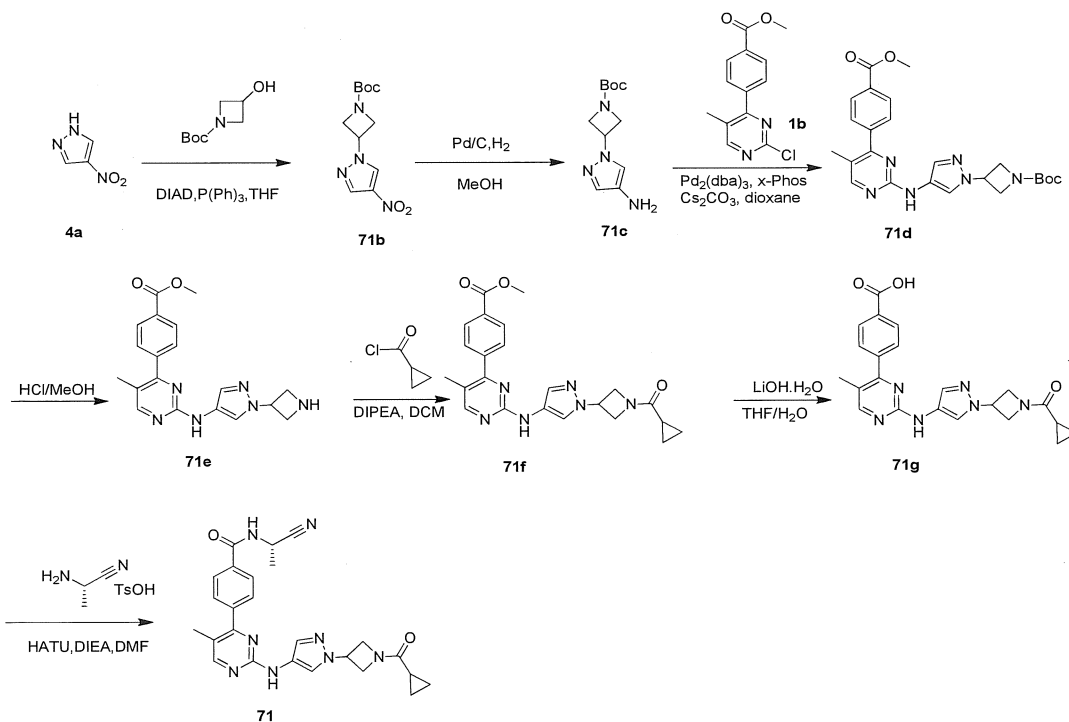


4-(2-((1R,5S)-8-oxabicyclo[3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-((S)-1-xyanoethyl)benzamide (70)

Hợp chất 70 (27,6 mg) được tổng hợp trong 50% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 69e (50,0 mg, 0,12 mmol) và (S)-2-aminopropanenitril 4-methylbenzensulfonat (89,0 mg, 0,37 mmol) như các vật liệu ban đầu.

LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,43$ phút, m/z (M+H) $^+ = 458,2$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 9,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,50 - 2,49 (m, 1H), 2,34 (d, $J = 9,6$ Hz, 3H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H)

Ví dụ 71



Bước 1. Tert-butyl 3-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (71b)

Hỗn hợp của 4a (2,0 g, 17,7 mmol), tert-butyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat (3,1 g, 17,7 mmol) và PPh₃ (7,0 g, 26,5 mmol) trong THF (50 mL) được khuấy ở 0 °C khoảng 5 phút. Sau đó DIAD (5,4 g, 26,5 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy khoảng 16 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (200 mL) và được tách chiết với EtOAc (300 mL). Lớp hữu cơ được phân tách được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch sắc ký cột trên silica gel (PE: EtOAc = 10:1) để thu được sản phẩm thô (4,7 g, 100% năng suất) như chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 5,09 - 5,06 (m, 1H), 4,45 - 4,41 (m, 2H), 4,35 - 4,31 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Bước 2. Tert-butyl 3-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (71c)

Hỗn hợp của 71b (4,0 g, 14,9mmol) và 10% paladi trên cacbon (400 mg) trong MeOH (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 12 giờ dưới H₂ (50 psi). Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký cột nhanh (DCM: MeOH = 20:1) để tạo thành sản phẩm ở tiêu đề (1,3 g, 35% năng suất) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,160 phút, m/z (M+H)⁺ = 183,1.

Bước 3. Tert-butyl 3-(4-((4-(4-(metoxycarbonyl)phenyl)-5-methylpyrimidin-2-yl) amino)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-carboxylat (71d)

Hợp chất 71c (800 mg, 3,36 mmol), 1b (880 mg, 3,36 mmol), Pd₂(dba)₃ (308 mg, 0,34 mmol), XantPhos (320 mg, 0,67 mmol) và Cs₂CO₃ (2,16 g, 6,72 mmol) được hòa tan trong dioxan (20 mL). Hỗn hợp nói trên được khuấy ở 110 °C khoảng 2 giờ dưới áp suất N₂. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, được cô đặc đến khô và được tinh sạch bởi sắc ký cột nhanh (PE: EtOAc = 1: 1) để tạo thành sản phẩm ở tiêu đề (1,5 g, 75% năng suất) như chất rắn màu trắng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,67 phút, m/z (M+H)⁺ = 465,2.

Bước 4. Metyl 4-(2-((1-(azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoat (71e)

Hợp chất 71d (1,1 g, 0,25mmol) được hòa tan trong MeOH (20 mL) được theo bởi sự bổ sung của dung dịch HCl(g) trong metanol (2N, 8 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 4 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và được tinh sạch bởi cột đảo (Axetonitril trong nước từ 5 đến 50%) để tạo thành sản phẩm ở tiêu đề (600 mg, 70% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,33 phút, m/z (M+H)⁺ = 365,1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1H), 9,12 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 5,39 - 5,37(m, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

Bước 5. Metyl 4-(2-((1-(1-(xyclopropancacbonyl)azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoat (71f)

Hỗn hợp của 71e (200 mg, 0,55 mmol) và DIPEA (213mg, 1,65 mmol) trong DCM (3 mL) được khuấy ở 0 °C khoảng 5 phút. Sau đó xyclopropancacbonyl clorua (86 mg, 0,82 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy khoảng 2 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh sạch sắc ký cột trên silica gel (PE:EtOAc = 3:7) để tạo thành sản phẩm (160 mg, 67% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,45 phút, m/z (M+H)⁺ = 433,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,67 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,27 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,57 (m, 1H), 0,72 (m, 4H).

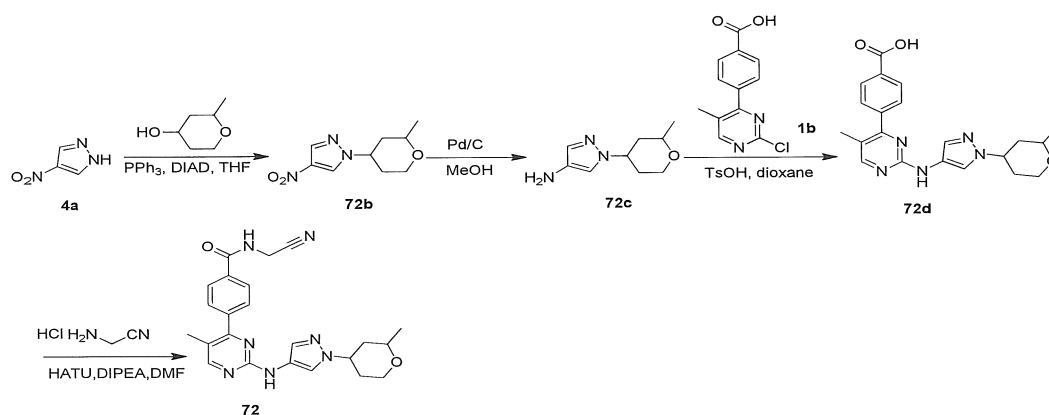
Bước 6. Axit 4-(2-((1-(1-(Xyclopropancacbonyl)azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (71g)

Hợp chất 71f (160 mg, 0,37mmol) và LiOH.H₂O (62,0 mg, 1,48 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của THF và H₂O (6 mL, V: V = 1: 1). Hỗn hợp nói trên được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô để tạo thành sản phẩm thô (150 mg, 97% năng suất) như chất rắn màu cam. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,05 phút, m/z (M+H)⁺ = 419,1.

Bước 7. (S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-(1-(xyclopropancacbonyl)azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (71)

Hợp chất 71 (4 mg) được tổng hợp trong 6% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 71e (60 mg, 0,14 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (35 mg, 0,14 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,81 phút, m/z (M+H)⁺ = 471,3, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 5,27 - 5,21 (m, 1H), 5,12 - 5,06 (m, 1H), 4,79 - 4,77 (m, 1H), 4,65 - 4,62 (m, 1H), 4,47 - 4,43 (m, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,69 - 1,59 (m, 4H), 0,90 - 0,83 (m, 4H).

Ví dụ 72



Bước 1. 1-(2-Metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-nitro-1H-pyrazol (72b)

Hợp chất 72b (1,8 g) được tổng hợp trong 97% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 71 sử dụng 4a (1,0 g, 8,8 mmol) và 2-metyltetrahydro-2H-pyran-4-ol (1,0 g, 8,8 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,37$ phút, m/z (M+H)⁺ = 212,1.

Bước 2. 1-(2-Metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin (72c)

Hợp chất 72c (3,4 g) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 71 sử dụng 72b (3,7 g, 17,6 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,60$ phút, m/z (M+H)⁺ = 182,1.

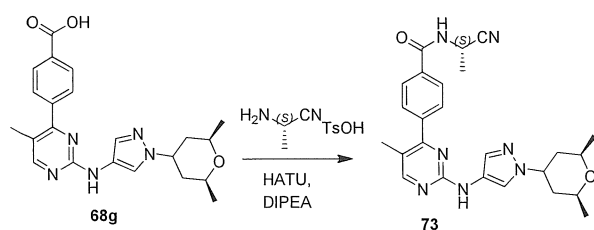
Bước 3. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(2-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (72d)

Hợp chất 72d (110 mg) được tổng hợp trong 47% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 69 sử dụng 72c (217 mg, 1,2 mmol) và 1b (150 mg, 0,6 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,07$ phút, m/z (M+H)⁺ = 394,2.

Bước 4. N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(2-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (72)

Hợp chất 72 (32 mg) được tổng hợp trong 27% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 72d (110 mg, 0,28 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (52 mg, 0,56 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 7,79$ phút, m/z (M+H)⁺ = 432,2, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 4,60 - 4,56 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 - 3,87 (m, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 2,37 - 2,10 (m, 6H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,23 (d, J = 8,4 Hz, 3H).

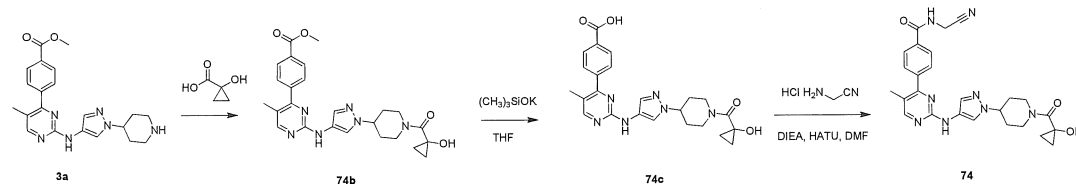
Ví dụ 73



N-((S)-1-cyanoethyl)-4-(2-((1-(cis-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid (73)

Hợp chất 73 (22 mg) được tổng hợp trong 20% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 68g (100 mg, 0,25 mmol) và (S)-2-aminopropanitril 4-methylbenzensulfonat (65 mg, 0,27 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,34 phút, m/z (M+H)⁺ = 460,3; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 2,31 - 2,26 (m, 5H), 1,76 - 1,67 (m, 5H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 6H)

Ví dụ 74



Bước 1. Metyl 4-(2-((1-(1-(1-hydroxyxyclopropanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoat (74b)

Hợp chất 3a (800 mg, 2,04 mmol), axit 1-hydroxyxyclopropanecarboxylic (208 mg, 2,04 mmol), DIPEA (789 mg, 6,12 mmol), EDCI (482 mg, 2,45 mmol) và HOBT (330,7 mg, 2,45 mmol) được hòa tan trong DMF (8 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. H₂O (10 mL) được bổ sung vào dung dịch trên được theo bởi sự tách chiết với EtOAc (10 mL*3). Các pha hữu cơ kết hợp được cô đặc trong chân không để tạo thành chất lỏng như là được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (500 mg, 51% năng suất) như chất rắn màu vàng.

LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,47 phút, m/z (M+H)⁺ = 477,2.

Bước 2. Axit 4-(2-((1-(1-(1-Hydroxyxyclopropanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoic (74c)

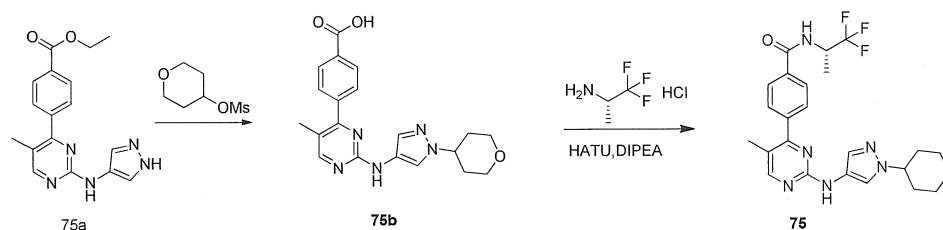
Hợp chất 74b (190 mg, 0,4 mmol) và (CH₃)₃SiOK (154 mg, 1,2 mmol) được hòa tan trong THF (dry, 2 mL). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh với HCl (aq., 10%) tới PH = 2~3 và được cô đặc trong chân không để thu

được sản phẩm mong muốn (400 mg, thô, 100% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,84$ phút, $m/z (M+H)^+ = 463,2$.

Bước 3. N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(1-hydroxyxyclopropanacarbonyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (74)

Hợp chất 74 (50 mg) được tổng hợp trong 25% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 74c (400 mg, thô, 0,4 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (44 mg, 0,48 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,30$ phút, $m/z (M+H)^+ = 501,3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 9,34 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,33 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 5H), 3,14 - 2,83 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 1,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 0,92 (dd, $J_1 = 8,4, 4,0$ Hz, 2H.), 0,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H).

Ví dụ 75



Bước 1. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (75b)

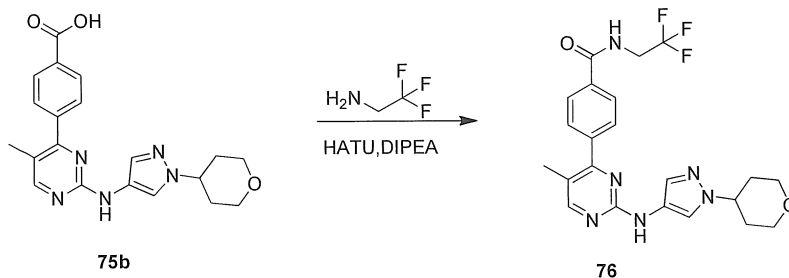
Hợp chất 75a (1,7 g, 5,08 mmol), tetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (2,3 g, 12,7 mmol) và xesi cacbonat (8,3 g, 25,4 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetyl formamit (15 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100 °C khoảng 16 giờ. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký ngược (dung môi rửa giải hấp: 5% đến 95% Axetonitril trong nước) để thu được sản phẩm mong muốn 89b (620 mg, 32% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,11$ phút, $m/z (M+H)^+ = 380,2$.

Bước 2. (S)-4-(5-Metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1,1,1-triflopropan-2-yl)benzamid (75)

Hợp chất 75 (65 mg) được tổng hợp trong 65% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 75b (80 mg, 0,21 mmol) và (S)-1,1,1-triflopropan-2-amin hydroclorua (63 mg, 0,42 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,27$ phút, $m/z (M+H)^+ = 475,2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 4,92 -

4,86 (m, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,93 - 1,84 (m, 4H), 1,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

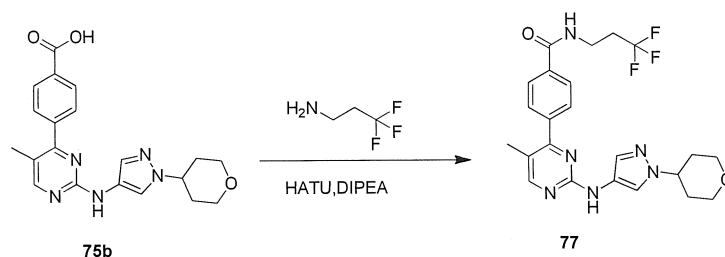
Ví dụ 76



4-(5-Metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)benzamidit (76)

Hợp chất 76 (74,2 mg) được tổng hợp trong 77% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 75b (80 mg, 0,21 mmol) và 2,2,2-trifloetanamin (42 mg, 0,42 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,30$ phút, m/z (M+H) $^{+} = 461,2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,38 (s, 1H), 9,21 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 2H), 3,94 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,92 - 1,84 (m, 4H).

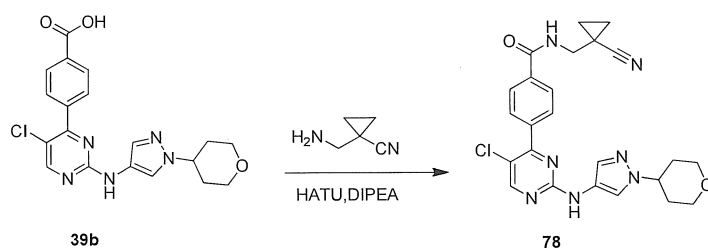
Ví dụ 77



4-(5-Metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(3,3,3-triflopropyl)benzamidit (77)

Hợp chất 77 (69 mg) được tổng hợp trong 69% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 75b (80 mg, 0,21 mmol) và 3,3,3-triflopropan-1-amin (63 mg, 0,42 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,42$ phút, m/z (M+H) $^{+} = 475,2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,81 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,55 - 3,50 (m, 2H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,92 - 1,83 (m, 4H).

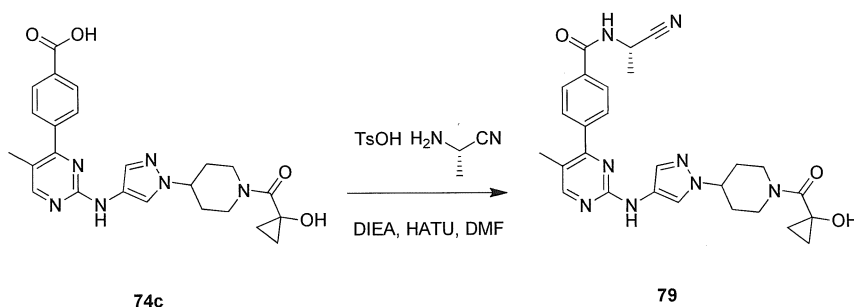
Ví dụ 78



4-(5-Chloro-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl) -N-((1-cyano-2-oxocyclopropyl)methyl)benzamid (78)

Hợp chất 78 (73,6 mg) được tổng hợp trong 77% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 39b (80 mg, 0,2mmol) và 1-(aminomethyl)xyclopropanacarbonitril (38 mg, 0,4 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,22 phút, m/z (M+H)⁺ = 478,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,04 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (br s, 3H), 7,57 (s, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 4H), 1,93-1,87 (m, 4H), 1,25-1,22 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 2H).

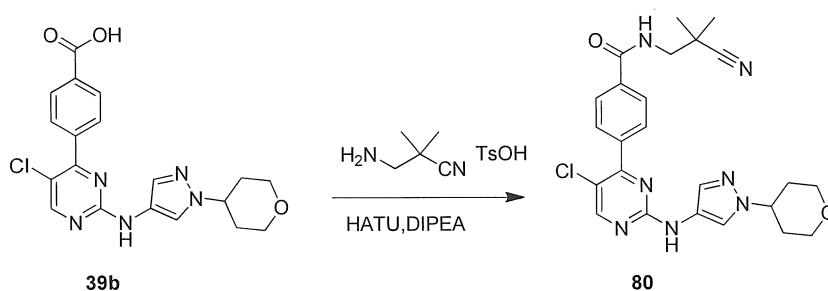
Ví dụ 79



(S)-N-(1-Xyanoetyl)-4-(2-((1-(1-(1-hydroxyxyclopropanacabonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid (79)

Hợp chất 79 (56 mg) được tổng hợp trong 29% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 74c (250 mg, thô, 0,378 mmol) và (S)-2-aminopropionitril 4-methylbensensulfonat (109,7 mg, 0,454 mmol) như các nguyên liệu bắt đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,03 phút, m/z (M+H)⁺ = 515,3; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,10 (dd, J₁ = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 4,89 - 4,55 (m, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 3,21 - 2,86 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,07 (s, 2H), 0,92 (d, J = 2,4 Hz, 2H).

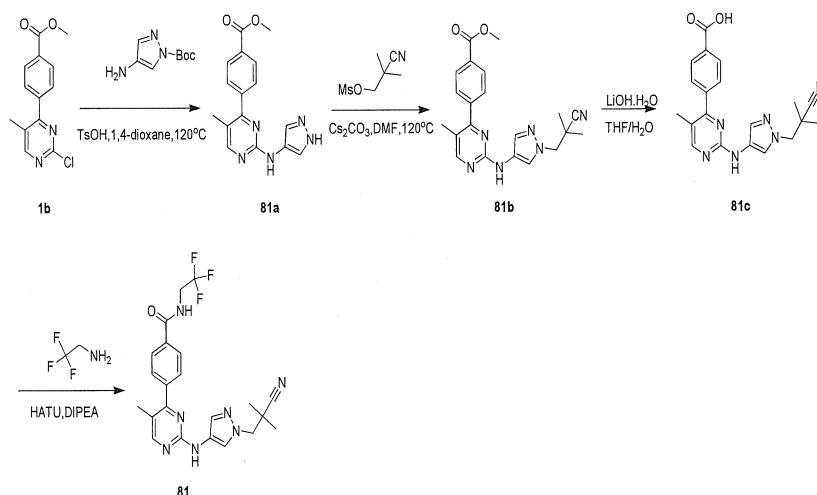
Ví dụ 80



4-(5-Chloro-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl) -N-(2-cyano-2-methylpropyl)benzamidit (80)

Hợp chất 80 (47,4 mg) được tổng hợp trong 79% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 39b (50 mg, 0,12 mmol) và 3-amino-2,2-dimethylpropannitril 4-methylbenzensulfonat (68 mg, 0,25 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,30 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 480,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (s, 1H), 8,93 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,90 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 3,93 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 2H), 1,93 - 1,92 (m, 4H), 1,36 (s, 6H).

Ví dụ 81



Bước 1. Metyl 4-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl) benzoat (81a)

Hợp chất 1b (5,0 g, 19,10 mmol), tert-butyl 4-amino-1H-pyrazol-1-carboxylat (5,20 g, 28,6 mmol) và TsOH (328 mg, 1,91 mmol) được hòa tan trong 1, 4-dioxan (5 mL). Dung dịch thu được được khuấy ở 120 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được pha loãng với nước (500 mL) và được tách chiết với EtOAc (300 mL*2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (200 mL*2), được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc để tạo

thành chất lỏng như là được tinh sạch sắc ký cột trên silica gel (dung môi rửa giải hấp: DCM: MeOH = 20:1) để tạo thành sản phẩm mong muốn (1,6 g, 27% năng suất) dưới dạng chất rắn màu xanh. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,40 phút, m/z (M+H)⁺ = 310,1.

Bước 2. Metyl 4-(2-((1-(2-xyano-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoat (81b)

Hợp chất 81a (300 mg, 0,97 mmol), 2-xyano-2-metylpropyl metansulfonat (344 mg, 1,94 mmol) và Cs₂CO₃ (629 mg, 1,94 mmol) được hòa tan trong DMF (1,5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 120 °C qua đêm và được làm lạnh dưới nhiệt độ phòng. Nước (30 mL) và EtOAc (60 mL) được bổ sung vào dung dịch trên. Lớp hữu cơ được phân tách và được cô đặc dưới chân không để tạo thành chất lỏng như là được tinh sạch sắc ký cột trên silica gel (dung môi rửa giải hấp: DCM: MeOH = 10:1) để tạo thành sản phẩm ở tiêu đề (255 mg, 67% năng suất) dưới dạng dầu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,55 phút, m/z (M+H)⁺ = 391,2.

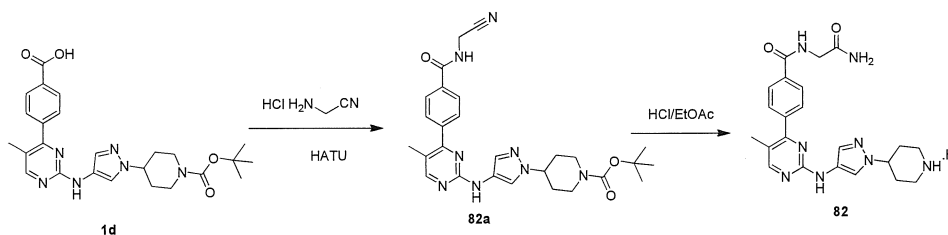
Bước 3. Axit 4-(2-((1-(2-Xyano-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoic (81c)

Hợp chất 81c (200 mg) được tổng hợp trong 83% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 với 81b (250 mg, 0,64 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,10 phút, m/z (M+H)⁺ = 377,1.

Bước 4. 4-(2-((1-(2-Xyano-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)benzamidit (81)

Hợp chất 81 (80 mg) được tổng hợp trong 33% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 81c (200 mg, 0,53 mmol) và 2,2,2-trifloetanamin (63 mg, 0,64 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,09 phút, m/z (M+H)⁺ = 458,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 9,22 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 3H), 7,81 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,31 (s, 6H).

Ví dụ 82



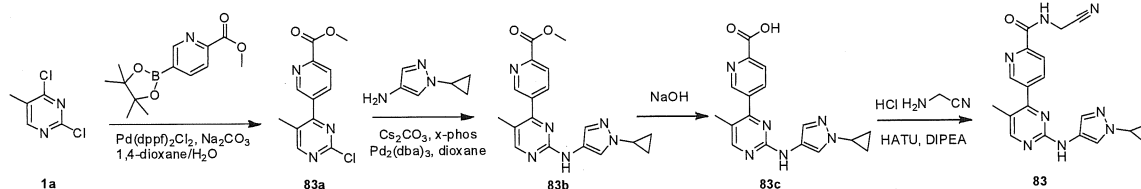
Bước 1. tert-butyl 4-(4-((4-((xyanometyl)cacbamoyl)phenyl)-5-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (82a)

Hợp chất 82a (22,5 mg) được tổng hợp trong 77% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 1d (272 mg, 0,57 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (32,8 mg, 0,57 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,63 phút, m/z (M+H)⁺ = 517,3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,41 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 4,17 - 4,13 (m, 2H), 2,98 - 2,91 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,14 - 2,12 (m, 2H), 1,90 - 1,86 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Bước 2. N-(2-amino-2-oxoethyl)-4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid hydroclorua (82)

Hợp chất 82a (50 mg, 0,1 mmol) được hòa tan trong HCl/EtOAc (2 N, 2 mL) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được hợp chất ở tiêu đề 82 (10 mg, 24% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,38 phút, m/z (M+H)⁺ = 435,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,10 - 4,14 (m, 1H), 3,85 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,92 - 1,90 (m, 2H), 1,74 - 1,71 (m, 2H).

Ví dụ 83



Bước 1. Metyl 5-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)picolinat (83a)

Hợp chất 1a (632 mg, 3,88 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của 1,4-dioxan và H₂O (4,5 mL, V/V = 8:1) được theo bởi sự bổ sung của metyl 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinat (510 mg, 1,94 mmol), Na₂CO₃ (411 mg, 3,88 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (142 mg, 0,19 mmol) một cách trình tự. Hỗn hợp được khuấy ở 85 °C khoảng 16 giờ dưới áp suất N₂. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE:EtOAc = 1:1) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (290 mg, 57% năng suất) như chất rắn màu trắng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,297 phút, m/z (M+H)⁺ = 264,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Bước 2. Metyl 5-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)picolinat (83b)

Hợp chất 83b (210 mg) được tổng hợp trong 78% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 83a (200 mg, 0,76 mmol) và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin (112 mg, 0,91 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,373$ phút, m/z (M+H)⁺ = 351,1,

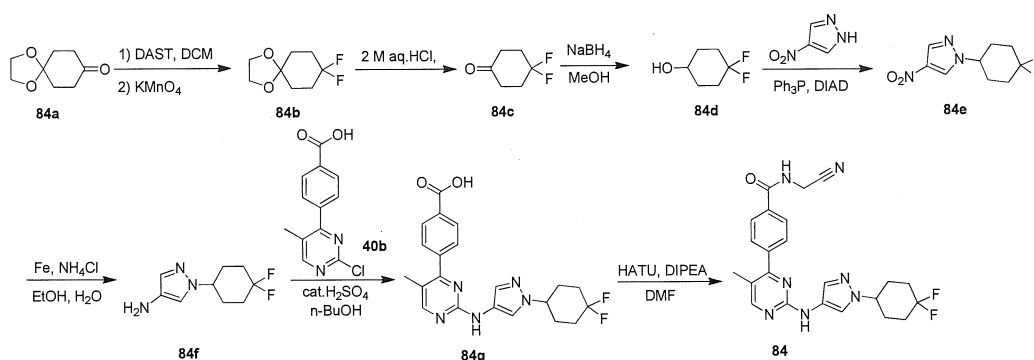
Bước 3. Axit 5-(2-((1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)picolinic (83c)

Hợp chất 83c (80 mg) được tổng hợp trong 40% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 sử dụng 83b (210 mg, 0,6 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,994$ phút, m/z (M+H)⁺ = 337,1.

Bước 3. N-(xyanometyl)-5-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)picolinamit (83)

Hợp chất 83 (7 mg) được tổng hợp trong 16% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 83c (40 mg, 0,12 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (13,3 mg) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B). LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,070$ phút, m/z (M+H)⁺ = 375,2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,0, 1H), 8,36 (d, J = 8,0, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,46 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,60 - 3,55 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,14 - 1,10 (m, 2H), 1,03 - 0,98 (m, 2H).

Ví dụ 84



Bước 1. 8,8-Diflo-1,4-dioxaspiro[4,5]decan (84b)

Đối với dung dịch 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-on (1 g, 6,4 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung DAST (1,3 g, 8,2 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 35 °C khoảng 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với NaHCO₃ dạng nước bão hòa (20 mL) và được tách chiết với DCM (20 mL*2). Đối với các lớp hữu cơ được kết hợp được bổ sung dung dịch KMnO₄ (1,3 g, 8,2 mmol, trong 20

mL H₂O). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô đặc dưới chân không để thu được sản phẩm mong muốn như dầu không màu (1 g, 91% năng suất). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,96 (s, 4H), 2,11 - 2,00 (m, 4H), 1,82 - 1,78 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -105,03.

Bước 2. 4,4-Difloxyclohexanon (84c)

Hợp chất 84b (1 g, 5,6 mmol) được hòa tan trong Dung dịch nước HCl (2 mL, 2N). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100 °C khoảng 12 giờ. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với DCM (10 mL) và được điều chỉnh đến pH = 7~8 với NaHCO₃ bão hòa, lớp hữu cơ được phân tách được rửa với NaHCO₃ bão hòa, được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm mong muốn như dầu không màu (700 mg, 93% năng suất). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,56 - 2,53 (m, 4H), 2,36 - 2,27 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -100,27.

Bước 3. 4,4-Difloxyclohexanol (84d)

Đối với dung dịch 84c (700 mg, 5,2 mmol) trong MeOH (15 mL) được bổ sung NaBH₄ (395 mg, 10,4 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 25 °C khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với H₂O (20 mL) và được tách chiết với DCM (20 mL*2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm mong muốn như dầu không màu (700 mg, 99% năng suất). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,94 - 3,90 (m, 1H), 2,17 - 2,01 (m, 2H), 1,90 - 1,73 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ - 99,68, -102,94.

Bước 4. 1-(4,4-Difloxyclohexyl)-4-nitro-1H-pyrazol (84e)

4-Nitro-1H-pyrazol (576 mg, 5,1 mmol), 84d (700 mg, 5,1 mmol), PPh₃ (2 g, 7,7 mmol) và DIAD (1,56 g, 7,7 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc đến khô. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 2:1) để thu được sản phẩm mong muốn như chất rắn màu trắng (220 mg, 19% năng suất). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 4H), 2,19 - 2,11 (m, 2H), 2,04 - 1,90 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ - 95,32, -95,96, -100,89, -101,53.

Bước 5. 1-(4,4-Difloxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-amin (84f)

Hợp chất 84e (220 mg, 0,95 mmol), Fe dạng bột (160 mg, 2,86 mmol) và NH₄Cl (252 mg, 4,75 mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp của EtOH và H₂O (4,5mL, V:V= 8:1) which được khuấy ở 85 °C khoảng 3 giờ. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn như chất rắn màu đen (190 mg, 99% năng suất). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 2,23 - 2,05 (m, 6H),

1,97 - 1,82 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ - 94,80, -95,43, -100,63, -101,26.

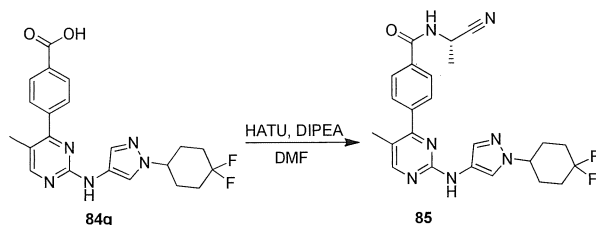
Bước 6. Axit 4-(2-((1-(4,4-Difloxylohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoic (84g)

Đối với hỗn hợp của 40b (233 mg, 0,94 mmol) và 84f (190 mg, 0,94 mmol) trong n-BuOH (4 mL) được bổ sung xúc tác H_2SO_4 (0,25 mL, 1 giọt trong 1 mL n-BuOH). Hỗn hợp được khuấy ở 120 °C qua đêm. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô và được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm mong muốn như chất rắn màu vàng (100 mg, 26% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,13 phút, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 414,1.

Bước 7. N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(4,4-difloxylohexyl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (84)

Hợp chất 84 (14 mg) được tổng hợp trong 21% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 84g (50 mg, 0,12 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (55 mg, 0,6 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,42 phút, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 452,2, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,03 - 8,01 (m, 3H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,34 - 4,30 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,21 - 1,99 (m, 8H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -95,69, -96,32, -102,62, -103,25.

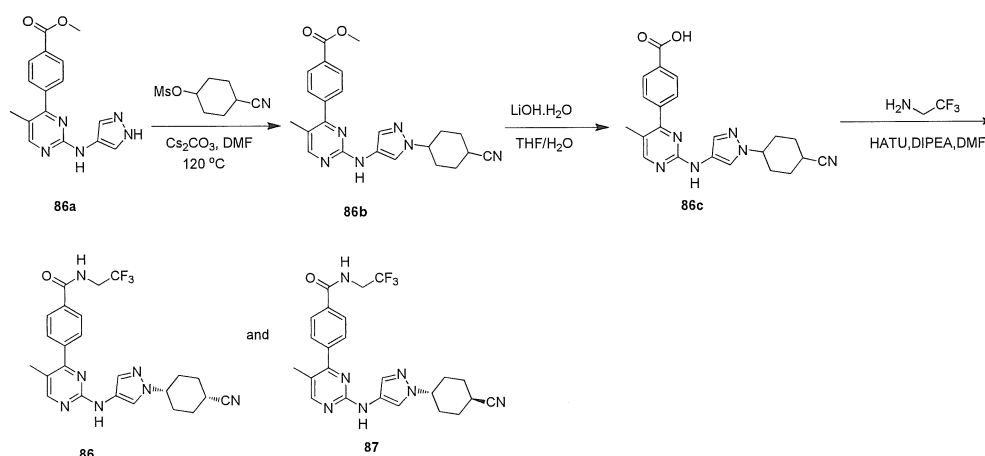
Ví dụ 85



(S)-N-(1-xianoetyl)-4-(2-((1-(4,4-difloxylohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (85)

Hợp chất 85 (32 mg) được tổng hợp trong 36% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 84g (80 mg, 0,19 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (94 mg, 0,38 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,61 phút, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 466,2, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 - 8,31 (m, 1H), 8,00 - 7,99 (m, 3H), 7,78 - 7,76 (m, 2H), 7,61 - 7,59 (m, 1H), 5,09 - 5,05 (m, 1H), 4,28 - 4,27 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,23 - 1,96 (m, 8H), 1,67 - 1,63 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -91,65, -92,28, -98,76, -99,34 (m, CF_2).

Ví dụ 86 & Ví dụ 87



Bước 1. Metyl 4-(2-((1-(4-xyanoxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoat (86b)

Hợp chất 86b (55 mg) được tổng hợp trong 16% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 81 sử dụng 86a (250 mg, 0,81 mmol) và 4-xyanoxyclohexyl metansulfonat (328 mg, 1,6 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,57$ phút, m/z (M+H)⁺ = 417,1.

Bước 2. Axit 4-(2-((1-(4-Xyanoxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoic (86c)

Hợp chất 86c (53 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 với 86b (55 mg, 0,13 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,11$ phút, m/z (M+H)⁺ = 403,2.

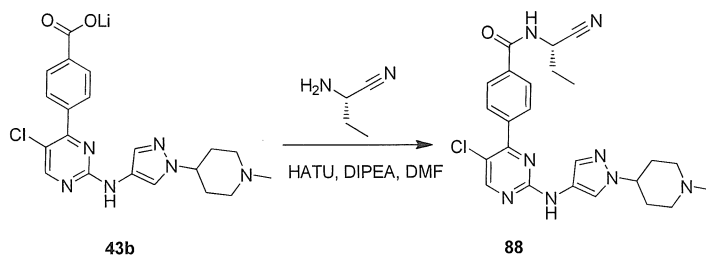
Bước 3. 4-(2-((1-(Cis-4-xyanoxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)benzamid (86) & 4-(2-((1-(Trans-4-xyanoxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)benzamid (87)

Hợp chất 86 (3,5 mg) và 87 (3,6 mg) được tổng hợp trong 12% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 86c (50 mg, 0,12 mmol) và 2,2,2-trifloetanamin (15 mg, 0,15 mmol) như các vật liệu ban đầu. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lớp mỏng điều chế (DCM/MeOH = 10/1) để thu được hợp chất ở tiêu đề(s).

86: LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,77$ phút, m/z (M+H)⁺ = 484,2, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 - 7,89 (m, 2 H), 7,72 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 4,04 - 4,02 (m, 3H), 3,04 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,17 - 2,01 (m, 6H), 1,82 - 1,75 (m, 2H).

87: LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,78$ phút, m/z (M+H)⁺ = 484,2, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,90 - 7,77 (m, 3H), 7,69 - 7,67 (m, 2 H), 7,50 (s, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 4H), 1,20 (m, 2H).

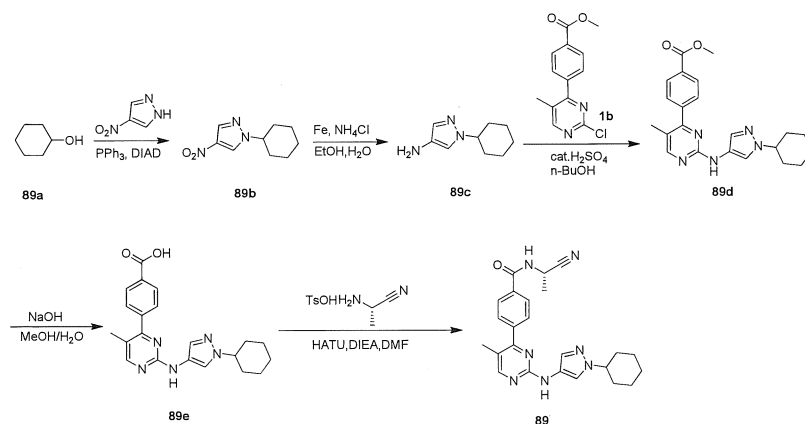
Ví dụ 88



(S)-4-(5-chloro-2-((1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl-N-(1-cyanopropyl)benzamide (88)

Hợp chất 88 (200,2 mg) được tổng hợp trong 43% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 43b (400 mg, 0,96 mmol) và (S)-2-aminobutanitril (122 mg, 1,45 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,09$ phút, m/z (M+H) $^+ = 479,2$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,92 - 7,88 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 4,91 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 2,00 - 1,85 (m, 6H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 89



Bước 1. 1-Xyclohexyl-4-nitro-1H-pyrazol (89b)

4-Nitro-1H-pyrazol (3,39 g, 30 mmol), hợp chất 89a (3 g, 30 mmol), PPh_3 (11,8 g, 45 mmol) và DIAD (9,1 g, 45 mmol) được hòa tan trong THF (40 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc đến khô. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 5: 1) để thu được sản phẩm mong muốn như chất rắn màu trắng (2 g, 34% năng suất). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,83 - 1,63 (m, 5H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,25 - 1,20 (m, 1H).

Bước 2. 1-Xyclohexyl-1H-pyrazol-4-amin (89c)

Hợp chất 89b (2 g, 10 mmol), Fe (1,68 g, 30 mmol) và NH₄Cl (2,65 g, 50 mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp của EtOH và H₂O (45 mL, thể tích/thể tích (V:V) = 8:1). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 85 °C khoảng 3 giờ. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu đen (1,7 g, 100% năng suất). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,18 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 1,94 - 1,90 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 2H), 1,65 - 1,58 (m, 3H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 1,21 - 1,15 (m, 1H).

Bước 3. Metyl 4-(2-((1-xyclohexyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoat (89d)

Hợp chất 1b (300 mg, 1,14 mmol), 89c (376 mg, 2,28 mmol) và H₂SO₄ đặc (một giọt) được hòa tan trong n-BuOH (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 120 °C qua đêm. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi silica Cột (PE: EtOAc = 2: 1) để tạo thành sản phẩm như chất rắn màu vàng (250 mg, 56% năng suất). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 4,08 - 4,02 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,97 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,78 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,46 - 1,31 (m, 3H), 0,98 - 0,94 (m, 1H).

Bước 4. Axit 4-(2-((1-Xyclohexyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin -4-yl)benzoic (89e)

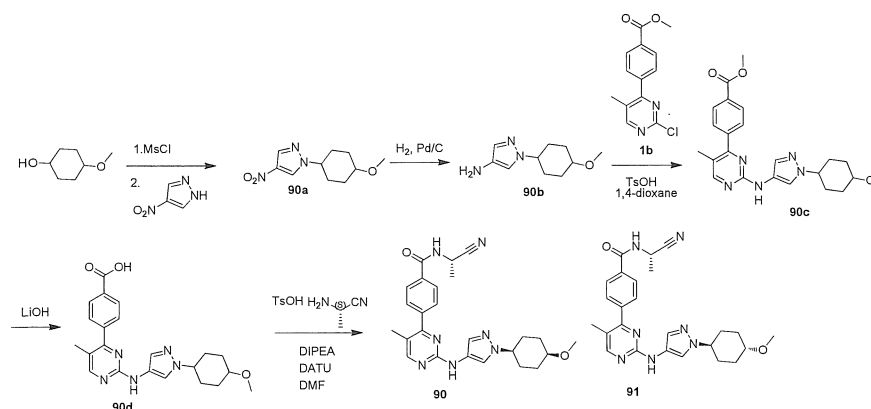
Đối với dung dịch 89d (250 mg, 0,64 mmol) trong MeOH và H₂O (6 mL, V: V = 1: 1) được bổ sung NaOH (128 mg, 3,20 mmol) thành một phần. Hỗn hợp được khuấy ở 50 °C khoảng 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H₂O (5 mL) và được tách chiết với EtOAc (10 mL*2). Pha lỏng được điều chỉnh đến pH = 3 với dung dịch nước HCl (1 N). Chất rắn hình thành được lọc và được làm khô để thu được sản phẩm thô như chất rắn màu vàng (200 mg, 83% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,18 phút, m/z (M+H)⁺ = 378,1.

Bước 5. (S)-N-(1-xanoetyl)-4-(2-((1-xyclohexyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (89)

Hợp chất 89 (51 mg) được tổng hợp trong 56% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 89e (80 mg, 0,21 mmol) và (S)-2-aminopropionitril 4-metylbenzensulfonat (57 mg, 0,24 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,73 phút, m/z (M+H)⁺ = 430,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (s, 1H), 9,25 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 5,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,01 - 4,07 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,98 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 13,2

Hz, 2H), 1,60 - 1,70 (m, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3), 1,33 - 1,43 (m, 2H), 1,17 - 1,24 (m, 1H).

Ví dụ 90 & Ví dụ 91



Bước 1. 1-(4-Metoxycyclohexyl)-4-nitro-1H-pyrazol (90a)

Đối với hỗn hợp của 4-metoxycyclohexanol (500 mg, 3,85 mmol) và Et_3N (1,2 g, 11,5 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung MsCl (664 mg, 5,77 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (5 mL) và được tách chiết với DCM (5 mL*3). Lớp hữu cơ được phân tách được rửa với nước muối làm lạnh (5 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô đặc để thu được 4-metoxycyclohexyl metansulfonat (600 mg thô, 75% năng suất).

4-Metoxycyclohexyl metansulfonat (167 mg, 1,48 mmol), 4-nitro-1H-pyrazol (400 mg, 1,92 mmol) và K_2CO_3 (612 mg, 4,44 mmol) được hòa tan trong DMF (1 mL). Hỗn hợp nói trên được khuấy ở 100 °C khoảng 1 giờ. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với nước (1 mL) và được tách chiết với EtOAc (5 mL*3). Lớp hữu cơ được phân tách được rửa với nước muối làm lạnh (5 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi FCC (Ete của dầu mỏ: EtOAc = 5: 1) để thu được hợp chất mong muốn (220 mg, 62% năng suất) như chất rắn vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,44$ phút, m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 226,1$.

Bước 2. 1-(4-Metoxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-amin (90b)

Hợp chất 90a (220 mg, 0,97 mmol) và Pd/C (50 mg, paladi 10% paladi trên cacbon được làm ướt với 55% nước) được tạo huyền phù trong MeOH (20 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40 °C dưới áp suất H_2 (50 psi) khoảng 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô để tạo thành sản phẩm thô (220 mg, 100% năng suất) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,00$ phút, m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 196,1$.

Bước 3. Metyl 4-(2-((1-(4-metoxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoat (90c)

Hợp chất 90b (120 mg, 0,61 mmol), 1b (108 mg, 0,41 mmol) và TsOH (7 mg, 0,04 mmol) được hòa tan trong n-butanol (3 mL). Phản ứng trên được khuấy ở 120 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và được tinh sạch bởi cột silica gel (PE : EtOAc = 4 : 1) để tạo thành sản phẩm thô (90 mg, 52% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,67 phút, m/z (M+H)⁺ = 422,2.

Bước 4. Axit 4-(2-((1-(4-Metoxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoic (90d)

Hợp chất 90c (90 mg, 0,21 mmol) và LiOH·H₂O (45 mg, 1,06 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của THF và H₂O (6 mL, V:V = 1:1). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tách chiết với EtOAc (10 mL). Lớp nước được phân tách bị axit hóa với dung dịch nước HCl (1N) thành pH = 4,0. Sau đó hỗn hợp được tách chiết với EtOAc (10 mL*3). Lớp hữu cơ được rửa với nước (10 mL). Pha hữu cơ được phân tách được cô đặc đến khô để tạo thành sản phẩm thô (65 mg, 76% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,24 phút, m/z (M+H)⁺ = 408,2.

Bước 5. N-((S)-1-xyanoetyl)-4-(2-((1-(cis-4-metoxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid (90) &

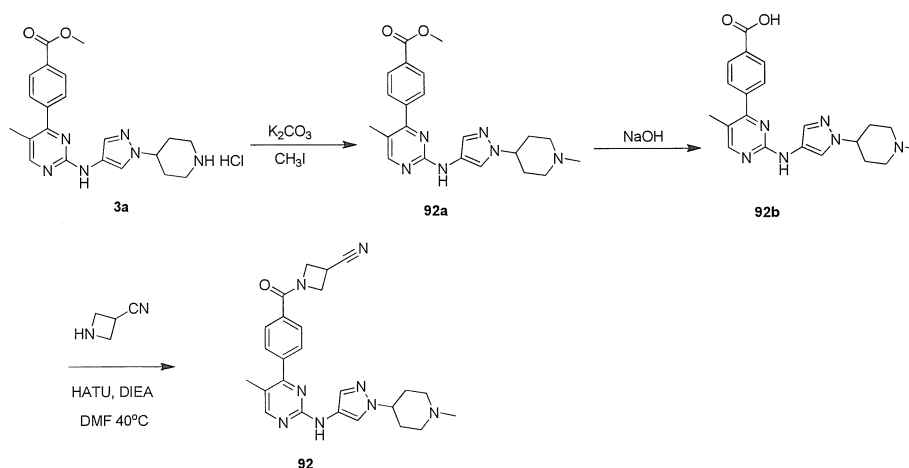
N-((S)-1-xyanoetyl)-4-(2-((1-(trans-4-metoxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid (91)

Hợp chất 90 (4 mg) và 91 (5,2 mg) được tổng hợp trong 5% và 7% năng suất tương ứng bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 với 90d (65 mg, 0,16 mmol) và (S)-2-aminopropionitril 4-methylbenzenesulfonat (78 mg, 0,32 mmol) như các vật liệu ban đầu. Chúng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A).

90: LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,61 phút, m/z (M+H)⁺ = 460,3, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 3H), 7,68 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,97 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,04 - 3,98 (m, 1H), 3,39 (br s, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,96 - 1,90 (m, 4H), 1,76 - 1,74 (m, 2H), 1,56 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,50 - 1,47 (m, 2H).

91: LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,52 phút, m/z (M+H)⁺ = 460,2, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 3H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 5,09 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,27 - 3,24 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 4H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,44 - 1,35 (m, 2H).

Ví dụ 92



Bước 1. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (92a)

Đối với hỗn hợp của 3a (500 mg, 0,934 mmol) trong DMF (5 ml) được bổ sung iotmetan (165,2 mg, 1,214 mmol) và K_2CO_3 (646 mg, 4,68 mmol) một cách trình tự. Hỗn hợp được khuấy ở 60 °C khoảng 16 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp được cô đặc và được pha loãng với EtOAc. Hỗn hợp được rửa với nước và được phân tách. Lớp hữu cơ được cô đặc. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lớp mỏng điều chế (chất rửa giải: DCM: MeOH = 10: 1) để thu được sản phẩm mong muốn như chất rắn màu vàng (82 mg, 22% năng suất). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,52 - 3,49 (m, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 - 2,06 (m, 4H).

Bước 2. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (92b)

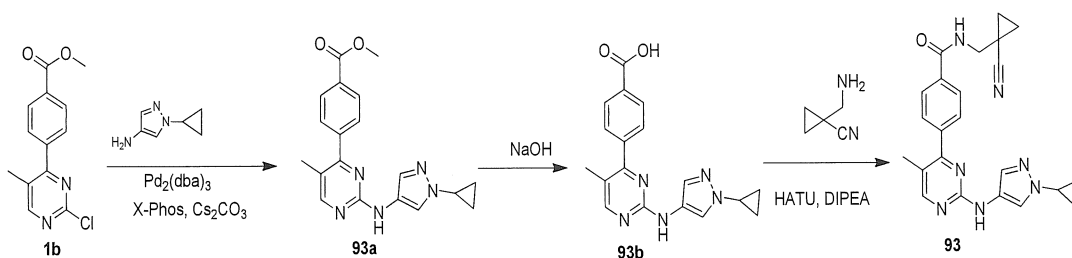
Đối với dung dịch 92a (60 mg, 0,148 mmol) trong MeOH và H_2O (4 mL, V: V = 3:1) được bổ sung NaOH (8,9 mg, 0,221 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 3 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH = 6~7 với 10% dung dịch nước HCl và được lọc để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn màu vàng (116 mg, 100% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,049 phút, m/z ($M+H$) $^+$ = 393,2.

Bước 3. 1-(4-(5-Metyl-2-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoyl)azetidin-3-cacbonitril (92)

Hợp chất 92b (116 mg, 0,296 mmol), azetidin-3-cacbonitril hydroclorua (35 mg, 0,296 mmol), HATU (169 mg, 0,444 mmol) và DIEA (153 mg, 1,184 mmol) được hòa tan trong DMF (4 mL). Hỗn hợp nói trên được khuấy ở 30 °C khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở

tiêu đề như chất rắn màu vàng (8,5 mg, 6% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 2,782 phút, m/z (M+H)⁺ = 457,0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (s, 4H), 7,59 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,81 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 5H), 2,08 - 2,01 (m, 4H).

Ví dụ 93



Bước 1. Este metyl của axit 4-[2-(1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl]-benzoic (93a)

Hợp chất 93a (784 mg) được tổng hợp trong 30% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 1b (2,0 g, 7,6 mmol) và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin (935 mg, 7,6 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,562 phút, m/z (M+H)⁺ = 350,1.

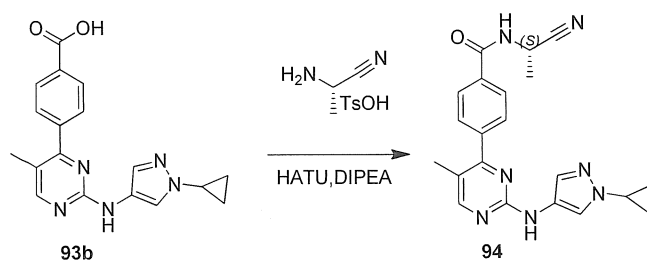
Bước 2. Axit 4-[2-(1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-ylamino)-5-metylpyrimidin-4-yl]-benzoic (93b)

Hợp chất 93b (747 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 sử dụng 93a (780 mg, 2,23 mmol) như vật liệu ban đầu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,05 - 0,91 (m, 4H).

Bước 3. N-((1-xyanoxycyclopropyl)metyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (93)

Hợp chất 93 (38,9 mg) được tổng hợp trong 45% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 93b (70 mg, 0,21 mmol) và 1-aminomethyl-2-cyano-2-cyclopropylpropane (68 mg, 0,83 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,327 phút, m/z (M+H)⁺ = 414,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,62 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,57 - 3,55 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,35 - 1,32 (m, 2H), 1,24 - 1,23 (m, 2H), 1,12 - 1,11 (m, 2H), 1,00 - 0,98 (m, 2H).

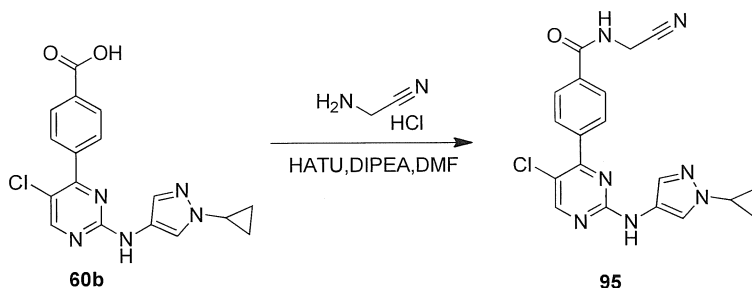
Ví dụ 94



(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl)benzamidit (94)

Hợp chất 94 (24,3 mg) được tổng hợp trong 26% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 93b (60 mg, 0,18 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-methylbenzensulfonat (87 mg, 0,36 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A). LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,28$ phút, $m/z (M+H)^+ = 388,2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 3,67 - 3,63 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,97 - 0,90 (m, 4H).

Ví dụ 95

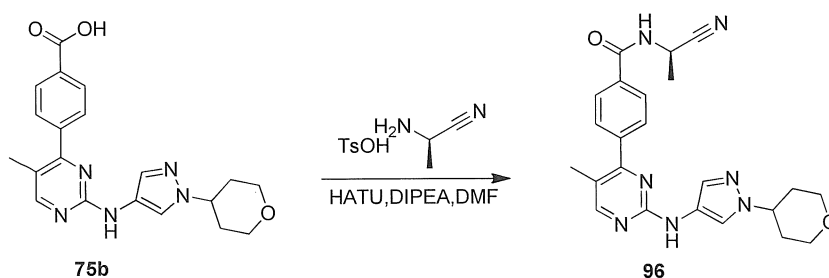


4-(5-Clo-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(cyanomethyl)benzamidit (95)

Hợp chất 95 (23,3 mg) được tổng hợp trong 42% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 60b (50 mg, 0,14 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (26 mg, 0,28 mmol) như các vật liệu ban đầu.

LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 8,86$ phút, $m/z (M+H)^+ = 394,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 9,35 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,98 - 7,90 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 4,36 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,67-3,66 (m, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 4H).

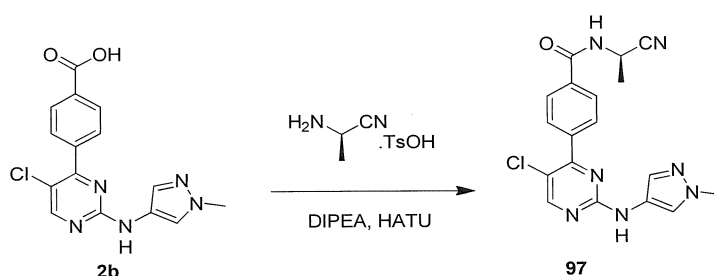
Ví dụ 96



Bước 1. (R)-N-(1-xynoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (96)

Hợp chất 96 (12,5 mg) được tổng hợp trong 15 % năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 75b (75 mg, 0,20 mmol) và (R)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (53 mg, 0,218 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,38 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 432,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 9,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,92 - 1,87 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

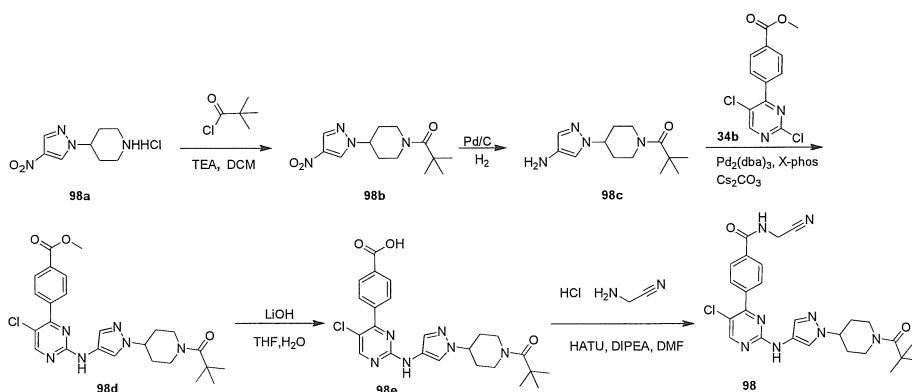
Ví dụ 97



(R)-4-(5-Clo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xynoetyl)benzamidit (97)

Hợp chất 97 (45 mg) được tổng hợp trong 56% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 2b (70 mg, 0,21 mmol) và (R)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (103 mg, 0,42 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,26 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 382,1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,99 - 7,83 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 98



Bước 1. 2,2-Dimetyl-1-(4-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on (98b)

Đối với dung dịch 98a (3,0 g, 12,9 mmol) và TEA (3,9 g, 38,7 mmol) trong DCM (30 mL) được bổ sung pivaloyl clorua (2,33 g, 19,35 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với DCM (100 mL) và H₂O (30 mL). Pha hữu cơ được phân tách được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc trong chân không để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (4,0 g, 100% năng suất) như chất rắn màu trắng. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 1,48 phút, m/z (M+H)⁺ = 281,2.

Bước 2. 1-(4-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-yl)-2,2-dimetylpropan-1-on (98c)

Hợp chất 98b (4,0 g, 12,9 mmol) và Pd/C (600 mg, 10% paladi trên cacbon được làm ướt với 55% nước) được tạo huyền phù trong MeOH (40 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới H₂ (50 psi) qua đêm. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Chất dư được tinh sạch bởi sắc ký ngược (5 đến 95% ACN trong nước) để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (1,4 g, 44% năng suất) dưới dạng dầu màu đỏ. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 1,15 phút, m/z (M+H)⁺ = 251,2.

Bước 3. Metyl 4-(5-clo-2-((1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (98d)

Hợp chất 98d (200 mg) được tổng hợp trong 11% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 98c (300 mg, 1,06 mmol) và 34b (338 mg, 1,06 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 1,72 phút, m/z (M+H)⁺ = 497,0.

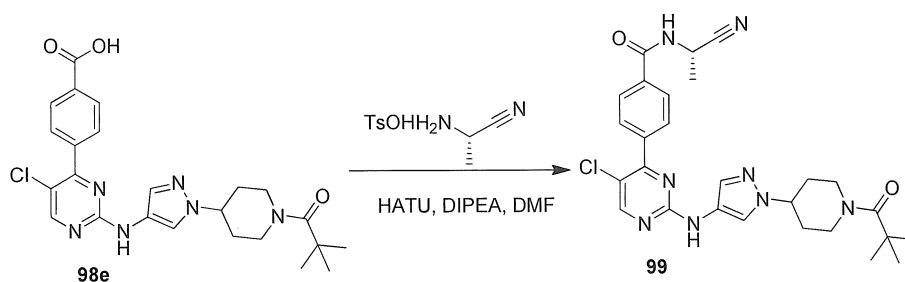
Bước 4. Axit 4-(5-Clo-2-((1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (98e)

Hợp chất 98e (171 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 sử dụng 98d (180 mg, 0,36 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 1,15 phút, m/z (M+H)⁺ = 483,0.

Bước 5. 4-(5-Clo-2-((1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid (98)

Hợp chất 98 (16,1 mg) được tổng hợp trong 16% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 98e (95 mg, 0,20 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (22 mg, 0,24 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 4,93 phút, m/z (M+H)⁺ = 521,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,93 (s, 3H), 7,56 (s, 1H), 4,37 (s, 5H), 2,95 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,02 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,21 (s, 9H).

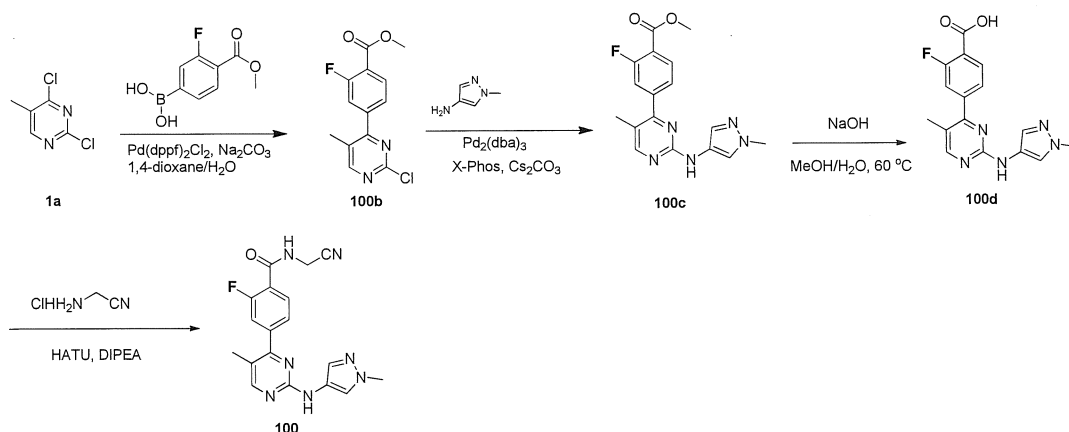
Ví dụ 99



(S)-4-(5-Clo-2-((1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(1-xianoethyl)benzamid (99)

Hợp chất 99 (21,3 mg) được tổng hợp trong 19% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 98e (95 mg, 0,20 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (57 mg, 0,24 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 4,42 phút, m/z (M+H)⁺ = 535,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (s, 3H), 7,56 (s, 1H), 5,02 (t, J = 7,2 Hz 1H), 4,43 - 4,34 (m, 3H), 2,95 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,02 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21 (s, 9H).

Ví dụ 100



Bước 1. Metyl 4-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat (100b)

Hợp chất 100b được tổng hợp trong 85% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 1 sử dụng 1a và axit (3-Flo-4-(metoxy carbonyl)phenyl)boronic như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,55$ phút, m/z $(M+H)^+ = 281,1$.

Bước 2. Metyl 2-flo-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoat (100c)

Hợp chất 100c được tổng hợp trong 60% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 100b và 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,46$ phút, m/z $(M+H)^+ = 342,2$.

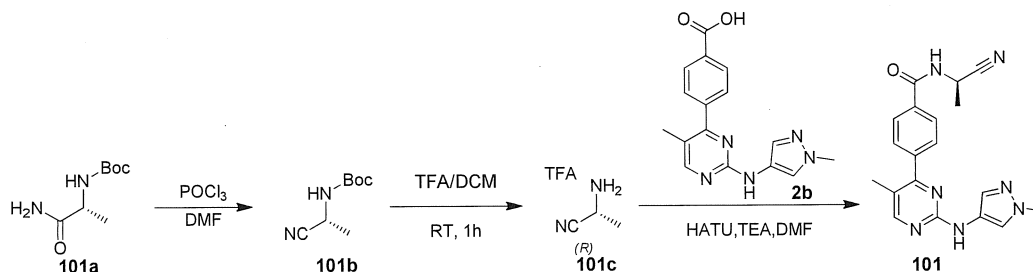
Bước 3. Axit 2-Fflo-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoic (100d)

Hợp chất 100d được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 sử dụng 100c và NaOH như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,03$ phút, m/z $(M+H)^+ = 328,1$.

Bước 4. N-(Xyanometyl)-2-flo-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (100)

Hợp chất 100 được tổng hợp trong 38% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 100d và 2-aminoaxetonitril hydroclorua như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,97$ phút, m/z $(M+H)^+ = 365,9$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 9,12 - 9,10 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -113,31,

Ví dụ 101



Bước 1. (R)-tert-Butyl (1-xanoetyl)cacbammat (101b)

Đối với hỗn hợp của 101a (5,0 g, 26,56 mmol) trong DMF (50 mL) được bổ sung POCl₃ (50 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C khoảng 2 giờ và sau đó được dập tắt với

H₂O (1500 mL). Dung dịch được tách chiết với DCM (1000 mL * 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được cô đặc trong chân không và chất lỏng được tinh sạch sắc ký cột trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 5:1) để thu được sản phẩm mong muốn như chất rắn màu trắng (1,97 g, 44% năng suất). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,48 - 4,51 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

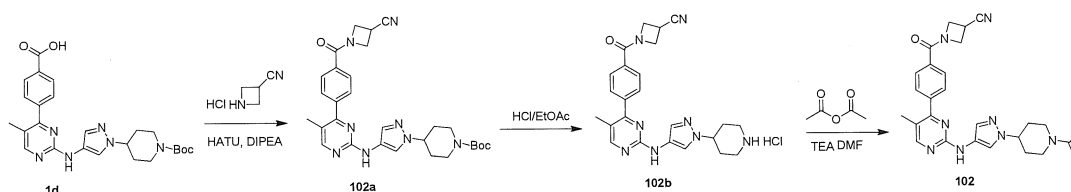
Bước 2. (R)-2-Aminopropanitril (101c)

Đối với hỗn hợp của 101c (66 mg, 0,388 mmol) trong DCM (2 mL) được bổ sung TFA (0,5 mL, 6,732 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ và sau đó được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm thô (65 mg, 100%) dưới dạng dầu nâu which được sử dụng trong bước tiếp mà không cần tinh sạch.

Bước 3. (R)-N-(1-xyanoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (101)

Hợp chất 101 (27,1 mg) được tổng hợp trong 29% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 2b (80 mg, 0,26 mmol) và 101c (44 mg, 0,26 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,038 phút, m/z (M+H)⁺ = 362,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 9,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,79 - 7,384 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 5,01 - 5,05 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 102



Bước 1. tert-Butyl 4-(4-((4-(4-(3-xyanoazetidin-1-cacbonyl)phenyl)-5-metyl pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (102a)

Hợp chất 102a được tổng hợp trong 57% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 1d và azetidin-3-cacbonitril hydroclorua như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,706 phút, m/z (M+H)⁺ = 543,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (s, 4H), 7,54 (s, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 2H), 4,38 - 4,22 (m, 3H), 4,02 - 3,96 (m, 2H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 2,96 - 2,82 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

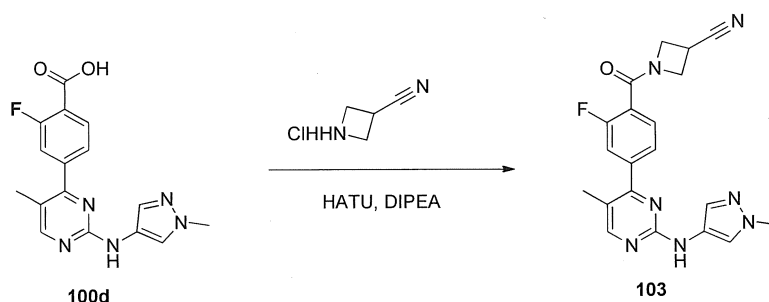
Bước 2. 1-(4-(5-Metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoyl)azetidin-3-cacbonitril hydroclorua (102b)

Hỗn hợp của 102a (100 mg, 0,18 mmol) trong EtOAc (5 mL) được bổ sung dung dịch HCl(g) trong EtOAc (4 N, 3 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy khoảng 2 giờ ở nhiệt độ này. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không ở 0-5 °C để thu được sản phẩm mong muốn như chất rắn màu vàng (150 mg, thô). LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,299$ phút, m/z (M+H)⁺ = 443,1.

Bước 3. 1-(4-(2-((1-(1-Axetylpiiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoyl)azetidin-3-cacbonitril (102)

Hợp chất 102b (150 mg, thô, 0,18 mmol), axetic anhydrit (18 mg, 0,18 mmol) và TEA (91 mg, 0,9 mmol) được hòa tan trong DMF (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để tạo thành sản phẩm ở tiêu đề (17 mg, 20% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,450$ phút, m/z (M+H)⁺ = 485,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,71 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 4H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 3,94 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 3,23 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 - 2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,01 - 1,91 (m, 2H).

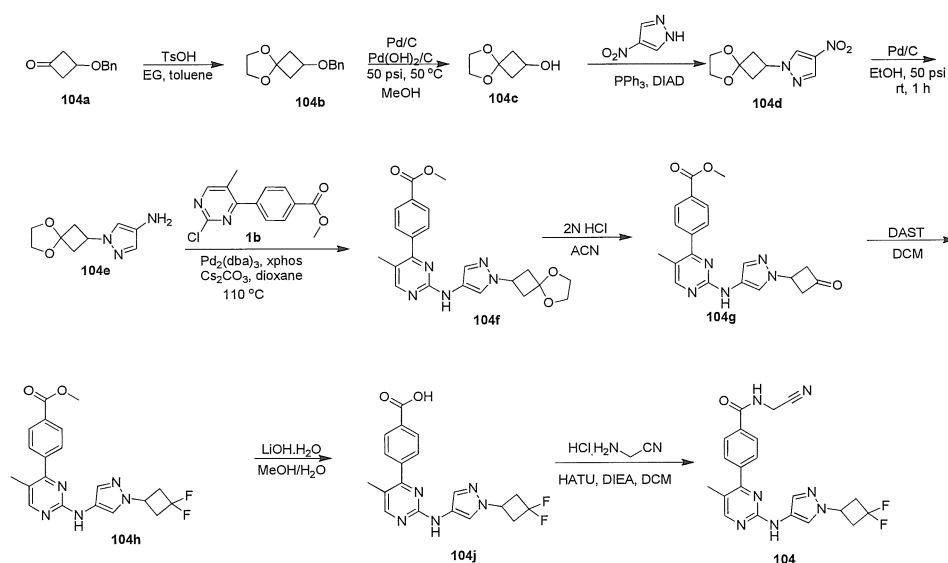
Ví dụ 103



1-(2-Flo-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzoyl) azetidin-3-cacbonitril (103)

Hợp chất 103 được tổng hợp trong 35% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 100d và azetidin-3-cacbonitril hydroclorua như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 8,81$ phút, m/z (M+H)⁺ = 392,0, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,40 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,37 - 4,24 (m, 4H), 3,90 - 3,86 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -114,27.

Ví dụ 104



Bước 1. 2-(Benzyloxy)-5,8-dioxaspiro[3,4]octan (104b)

Hỗn hợp của 104a (3,9 g, 22,1 mmol), etylen glycol (1,65 g, 26,52 mol), axit p-toluensulfonic (42 mg, 0,22 mmol) và toluen (50 mL, anhydrous) trong 250 mL bình tròn đáy được trang bị thiết bị Dean-Stark. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 140 °C khoảng 40 giờ với sự loại bỏ đồng sôi của nước. Sau khi ngừng thu gom nước, hỗn hợp được làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, được cô đặc và chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký silica gel (5% etyl axetat trong ete của dầu mỏ) để thu được sản phẩm (1,29 g, 26%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 - 7,27 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 4,02 - 2,94 (m, 1H), 3,87 (s, 4H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,42 - 2,34 (m, 2H).

Bước 2. 5,8-Dioxaspiro[3,4]octan-2-ol (104c)

Hỗn hợp của 104b (1,29 g, 5,86 mmol), paladi trên than (250mg, 10% trọng lượng.) và paladi hydroxit trên than (250 mg, 20% trọng lượng.) trong metanol (20 mL) được khuấy ở 50 °C dưới môi trường khí hydro ở 50 psi khoảng 48 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn (760 mg, 100% năng suất) như dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,30 - 2,20 (m, 1H), 3,88 (s, 4H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,34 - 2,27 (m, 2H).

Bước 3. 4-Nitro-1-(5,8-dioxaspiro[3,4]octan-2-yl)-1H-pyrazol (104d)

DIAD (1,33 g, 6,57 mmol) được bổ sung chậm đối với dung dịch 104c (570 mg, 4,38 mmol), 4-nitro-1H-pyrazol (496 mg, 4,38 mmol) và PPh₃ (1,73 g, 6,57 mmol) trong diclometan (15 mL) ở 0 °C dưới môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được làm nóng chậm tới nhiệt độ phòng và được khuấy khoảng 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khô và được tinh sạch bởi cột sắc ký silica gel (10% etyl axetat trong ete của dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (600 mg, 61% năng suất) như chất rắn màu trắng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,380 phút, m/z (M+H)⁺ = 226,1.

Bước 4. 1-(5,8-Dioxaspiro[3,4]octan-2-yl)-1H-pyrazol-4-amin (104e)

Hỗn hợp của 104d (600 mg, 2,67 mmol) và paladi trên than (250mg, 10% trọng lượng.) trong ethanol (16 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới bầu không khí hydro (50 psi) khoảng 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm mong muốn (520 mg, 100% năng suất) dưới dạng chất rắn màu đen. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 0,561 phút, m/z (M+H)⁺ = 196,1.

Bước 5. Metyl 4-(2-((1-(5,8-dioxaspiro[3,4]octan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoat (104f)

Hợp chất 104e (490 mg, 2,51 mmol), 1b (550 mg, 2,10 mmol), tris (dibenzylidin)axeton dipaladi (192 mg, 0,21 mmol), xphos (200 mg, 0,42 mmol) và xesi cacbonat (1,37 g, 4,2 mmol) được hòa tan trong dioxan (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 110 °C dưới môi trường khí nitơ khoảng 4 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và được tinh sạch bởi cột sắc ký silica gel (2% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (590 mg, 66% năng suất) dưới dạng chất rắn màu vàng nâu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,444 phút, m/z (M+H)⁺ = 422,2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,88 (br s, 1H), 4,67 - 4,58 (m, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 7H), 2,99 - 2,80 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).

Bước 6. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-(3-oxoxyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoat (104g)

Axit clohydric (2N, 6 mL) được bổ sung từng giọt đối với dung dịch 104e (545 mg, 1,29 mmol) trong Axetonitril (6 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt với dung dịch nước Na₂CO₃ được bão hòa (30 mL). Hỗn hợp được tách chiết với diclometan (30 mL * 3), được rửa với nước muối làm lạnh, được làm khô qua natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc. Chất lỏng được tinh sạch bởi cột sắc ký silica gel (2% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (321 mg, 66% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,392 phút, m/z (M+H)⁺ = 378,1.

Bước 7. Metyl 4-(2-((1-(3,3-difloxyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoat (104h)

DAST (197 mg, 1,22 mmol) được bổ sung chậm đối với dung dịch 104g (230 mg, 0,61 mmol) trong diclometan (5 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt với dung dịch nước Na₂CO₃ được bão hòa (30 mL). Hỗn hợp được tách chiết với diclometan (30 mL * 3), được rửa với nước muối làm lạnh, được làm khô qua natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc, chất lỏng được tinh sạch bởi cột sắc ký silica gel (1% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (120 mg, 49% năng suất) như chất

rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,682$ phút, m/z ($M+H+H_2O$) $^+ = 418,1$.

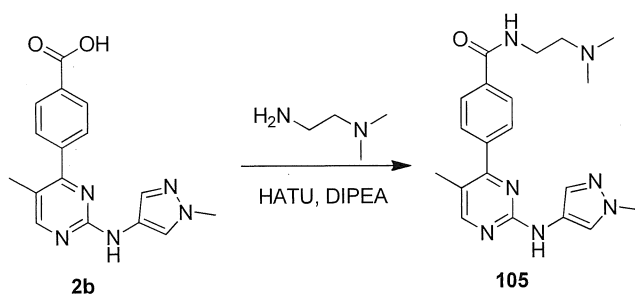
Bước 8. Axit 4-(2-((1-(3,3-Difloxybutyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoic (104j)

LiOH.H₂O (25 mg, 0,30 mmol) được bổ sung đối với dung dịch 104h (120 mg, 0,30 mmol) trong metanol (2 mL) và H₂O (0,5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 6 giờ. Hỗn hợp được cô đặc ở nhiệt độ phòng, sau đó H₂O (3 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH = 4 với dung dịch nước HCl (0,5 N). Chất rắn được lọc và được làm khô để thu được sản phẩm được mong muốn ở tiêu đề (92 mg, 80% năng suất) dưới dạng chất rắn nâu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,230$ phút, m/z ($M+H+H_2O$) $^+ = 404,1$.

Bước 9. N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(3,3-difloxybutyl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (104)

Hợp chất 104j (30 mg, 0,078 mmol), 2-aminoaxetonitril hydroclorua (14 mg, 0,156 mmol), HATU (59 mg, 0,156 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (40 mg, 0,312 mmol) được hòa tan trong DCM (2 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khô và chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (4,6 mg, 14% năng suất) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 7,035$ phút, m/z ($M+H+H_2O$) $^+ = 442,1$, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,91 - 4,81 (m, 1H), 4,34 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 4H), 2,17 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -82,48 (d, J = 198 Hz, 1F), -97,10 (d, J = 195 Hz, 1F).

Ví dụ 105

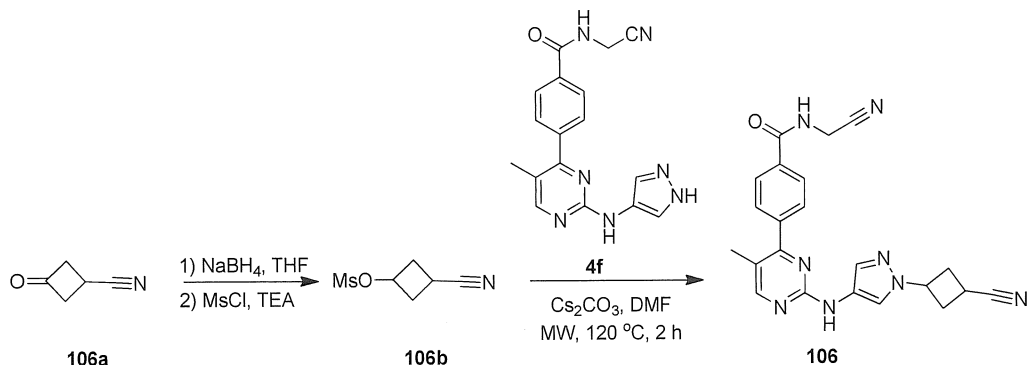


N-(2-(Dimethylamino)etyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid (105)

Hợp chất 105 được tổng hợp trong 46% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 2 sử dụng 2b và N,N-dimethyletan-1,2-diamin như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,94$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 380,2$; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

8,29 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58 - 3,54 (m, 2H), 3,55 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,23 (s, 3H).

Ví dụ 106



Bước 1. 3-Xyanoxyclobutyl metansulfonat (106b)

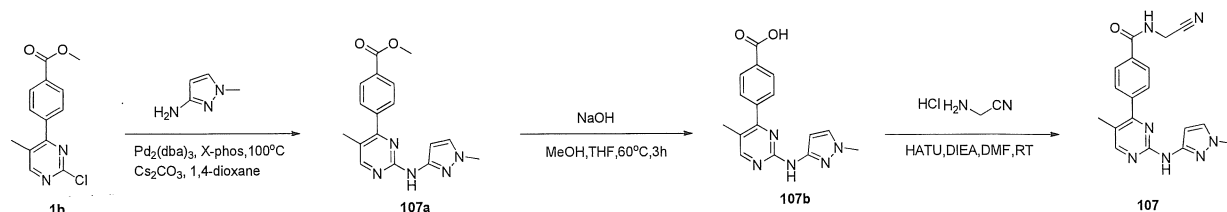
NaBH_4 (600 mg, 15,78 mmol) được bổ sung đối với dung dịch 106a (1 g, 10,52 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Hỗn hợp được lọc. Triethyl amin (2,12 g, 21,04 mmol) và MsCl (1,45 g, 12,62 mmol) được bổ sung vào dịch lọc. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 4 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được đập tắt với 50 mL dung dịch amoni clorua trong nước được bão hòa. Hỗn hợp thu được được tách chiết với diclometan (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (50 mL), được làm khô qua natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi cột sắc ký silica gel ($\text{PE}:\text{EtOAc} = 20:\text{từ 1 đến } 10:1$) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng nhạt (440 mg, 24% năng suất). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,00 - 4,91 (m, 0,9H), 4,80 - 4,72 (m, 0,1H), 3,04 (s, 3H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,84 - 2,76 (m, 3H).

Bước 2. 4-(2-((1-(3-Xyanoxyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamidit (106)

Hợp chất 4f (68 mg, 0,20 mmol), 106b (105 mg, 0,60 mmol) và xesi cacbonat (192 mg, 0,60 mmol) được hòa tan trong DMF (1 mL). Hỗn hợp thu được được chiếu xạ dưới lò vi sóng ở 120°C khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được lọc. Dịch lọc được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm (5,2 mg, 6% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,488$ phút & $3,688$ phút, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 413,2$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,44 - 8,30 (m, 1,4H), 8,00 - 7,80 (m, 3,4H), 7,74 - 7,67 (m, 1,2H), 7,58 - 7,49 (m, 0,8H), 7,47 - 7,33 (m, 0,8H), 7,12 (s, 0,4H), 7,08 (s, 0,5H), 6,96 (t, $J = 5,6$ Hz, 0,5H), 5,05 - 4,95 (m, 0,6H), 4,89 - 4,79 (m, 0,4H), 4,43 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 0,6H), 3,10

- 2,78 (m, 4,6H), 2,33 (s, 1H), 2,24 (s, 2H).

Ví dụ 107



Bước 1. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzoat (107a)

Hợp chất 107a được tổng hợp trong 64% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 1b và 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,41$ phút, m/z $(M+H)^+ = 324,0$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

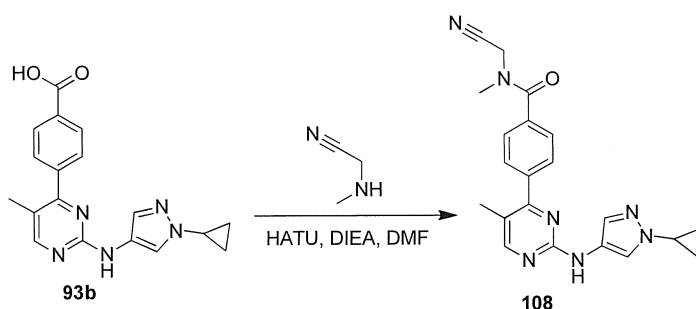
Bước 2. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzoic (107b)

Hợp chất 107b được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 sử dụng 107a và NaOH như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,28$ phút, m/z $(M-H)^- = 308,0$.

Bước 3. N-(Xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid (107)

Hợp chất 107 được tổng hợp trong 27% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 107b và 2-aminoaxetonitril hydroclorua như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,90$ phút, m/z $(M+H)^+ = 348,1$, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,61 (s, 1H), 9,31 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

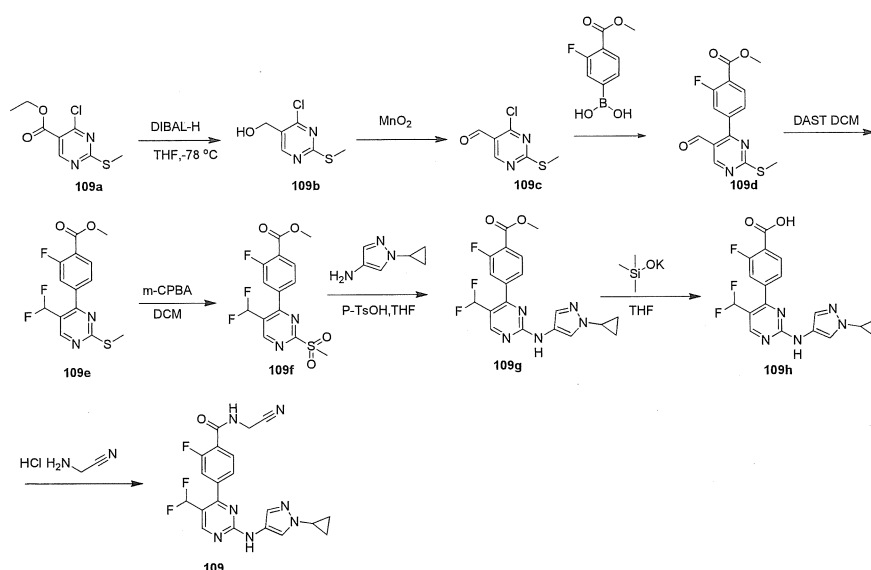
Ví dụ 108



N-(xyanometyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-N-metylbenzamid (108)

Hợp chất 108 (5 mg) được tổng hợp trong 6% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 93b (70 mg, 0,2 mmol) và 2-(metylamino)Axetonitril (82 mg, 1,1 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 6,34$ m/z (M+H)⁺ = 388,0, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,62 - 3,58 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,07 - 1,02 (m, 4H).

Ví dụ 109



Bước 1. (4-Clo-2-(metylthio)pyrimidin-5-yl)metanol (109b)

Đối với dung dịch 109a (20 g, 85,95 mmol) trong THF (300 mL) được bổ sung DIBAL-H (172 mL, 257,8 mmol, 1,5 M trong toluen) ở -78 °C. Hỗn hợp được làm ấm dần lên đến nhiệt độ phòng và được khuấy khoảng 18 giờ dưới áp suất N₂. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (500 mL) và được tách chiết với EtOAc (500 mL x 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối lạnh (500 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới chân không. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 5:1) để thu được sản phẩm mong muốn (11,6 g, 71% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,177$ phút, m/z (M+H)⁺ = 191,0.

Bước 2. 4-Clo-2-(metylthio)pyrimidin-5-carbaldehyt (109c)

Đối với hỗn hợp của 109b (11,6 g, 60,84 mmol) trong cloform (200 mL) được bổ sung MnO₂ (53 g, 608,4 mmol) một phần ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 18 giờ dưới áp suất N₂, hỗn hợp được lọc và được cô đặc dưới chân không. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc

ký trên silica gel (chất rửa giải: PE:EtOAc = 5:1) để thu được sản phẩm được mong muốn ở tiêu đề (8,5 g, 74% năng suất) như chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,13 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 2,61 (s, 3H).

Bước 3. Metyl 2-flo-4-(5-formyl-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)benzoat (109d)

Hợp chất 109c (4,0 g, 21,2 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của DME và H_2O (120 mL, V: V= 5: 1) được theo bởi sự bổ sung của axit (3-Flo-4-(metoxycacbonyl)phenyl)boronic (4,2 g, 21,2 mmol), Na_2CO_3 (4,5 g, 42,4 mmol) và Pd (PPh_3) $_4$ (244 mg, 0,21 mmol) một cách trình tự. Hỗn hợp được khuấy ở 90 °C khoảng 18 giờ dưới áp suất N_2 . Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE:EtOAc = 5:1) để thu được sản phẩm mong muốn (2,3 g, 35% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,638 phút, m/z (M+H) $^+$ = 307,0,

Bước 4. Metyl 4-(5-(diflometyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat (109e)

Đối với dung dịch 109d (2,3 g, 7,5 mmol) trong DCM (50 mL) được bổ sung DAST (2,4 g, 15,02 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 30 °C khoảng 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (50 mL) và được tách chiết với EtOAc (50 mL x 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm mong muốn (2,3 g, thô) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,751 phút, m/z (M+H) $^+$ = 329,0.

Bước 5. Metyl 4-(5-(diflometyl)-2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat (109f)

Đối với dung dịch 109e (2,3 g, 7,0 mmol) trong DCM (30 mL) được bổ sung m-CPBA (4,87 g, 28,0 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở 0 °C khoảng 2 giờ, hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 5:1) để thu được sản phẩm mong muốn (1,86 g, 74% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,486 phút, m/z (M+H) $^+$ = 361,0.

Bước 6. Metyl 4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(diflometyl) pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat (109g)

Đối với dung dịch 109f (1,86 g, 5,1 mmol), 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin (1,27 g, 10,3 mmol) trong 30 mL của THF được bổ sung TsOH (89 mg, 0,51 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 85 °C khoảng 18 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 3: 1) để thu được sản phẩm mong muốn (1,5 g, 72% năng suất) như chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,15 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,05 - 7,85 (m, 2H), 7,64 - 7,44 (m, 3H), 6,99 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (s, 1H), 1,00 - 0,85 (m, 4H).

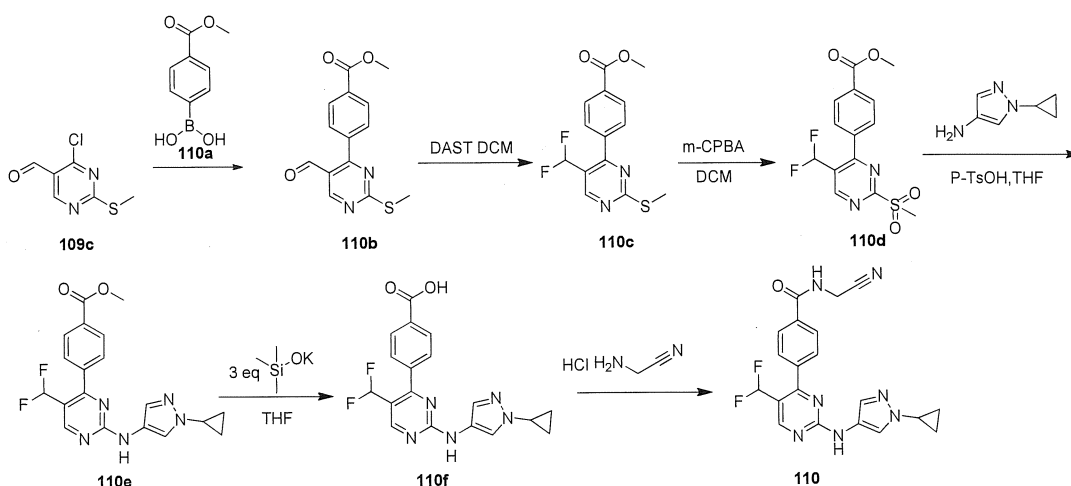
Bước 7. Axit 4-(2-((1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(diflometyl) pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoic (109h)

Đổi với dung dịch 109g (200 mg, 0,5 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung kali trimethylsilanolat (191 mg, 1,5 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 30 °C khoảng 1 hr. Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH = 5~6 với 10% dung dịch nước HCl. Lốp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (193 mg, thô) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,19$ phút, m/z (M+H)⁺ = 390,3.

Bước 8.N-(xyanometyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(diflometyl)pyrimidin-4-yl)-2-flobenzamid (109)

Hợp chất 109h (40 mg, 0,10 mmol), 2-aminoaxetonitril hydroclorua (46 mg, 0,5 mmol), HATU (380 mg, 1,0 mmol) và DIEA (129 mg, 1 mmol) được hòa tan trong DMF (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (10 mL) và được tách chiết với EtOAc (10 mL x 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (10 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc trong chân không. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (7,5 mg, 17% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,471$ phút, m/z (M+H)⁺ = 428,0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD.) δ 8,76 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,63 - 7,60 (m, 3H), 6,79 (t, J = 14,4 Hz, 1H), 4,41(s, 2H), 3,63 (s, 1H), 1,06 (s, 4H).

Ví dụ 110



Bước 1. Metyl 4-(5-formyl-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)benzoat (110b)

Hợp chất 110b (1,6 g) được tổng hợp trong 30% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 109 sử dụng 109c (3,5 g, 18,6 mmol) và 110a (3,33 g, 18,6 mmol) như các vật liệu ban đầu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,13

(d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Bước 2. Metyl 4-(5-(diflometyl)-2-(metylthio)pyrimidin-4-yl)benzoat (110c)

Hợp chất 110c (1,5 g) được tổng hợp trong 93% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 109 sử dụng 110b (1,5 g, 5,2 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,75$ phút, m/z (M+H)⁺ = 311,1.

Bước 3. Metyl 4-(5-(diflometyl)-2-(metylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)benzoat (110d)

Hợp chất 110d (1,5 g) được tổng hợp trong 94% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước năm của ví dụ 109 sử dụng 110c (1,5 g, 4,8 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,44$ phút, m/z (M+H)⁺ = 343,0.

Bước 4. Metyl 4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(diflometyl) pyrimidin-4-yl)benzoat (110e)

Hợp chất 110e (1,4 g) được tổng hợp trong 83% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước sáu của ví dụ 109 sử dụng 110d (1,5 g, 4,4 mmol) như các vật liệu ban đầu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,99 - 7,88 (m, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,07 - 6,80 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 - 3,67 (m, 1H), 1,00 - 0,93 (m, 4H).

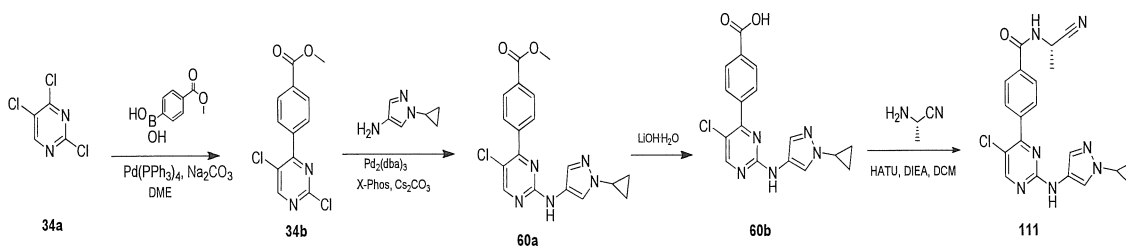
Bước 5. Axit 4-(2-((1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(diflometyl) pyrimidin-4-yl)benzoic (110f)

Hợp chất 110f (96 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 7 của ví dụ 109 sử dụng 110e (100 mg, 0,26 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,18$ phút, m/z (M+H)⁺ = 372,1.

Bước 6. N-(xyanometyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(diflometyl)pyrimidin-4-yl)benzamit (110)

Hợp chất 110 (9,4 mg) được tổng hợp trong 8,9% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 109 sử dụng 110f (96 mg, 0,26 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (48 mg, 0,52 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,10$ phút, m/z (M+H)⁺ = 410,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,03 - 7,91 (m, 3H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 6,95 (t, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,68 (s, 1H), 1,00-0,94 (m, 4H).

Ví dụ 111



Bước 1. Metyl 4-(2,5-diclopypyrimidin-4-yl)benzoat (34b)

Đối với hỗn hợp của hợp chất 34a (50,0 g, 0,27 mol), axit (4-(metoxy cacbonyl)phenyl)boronic (44,3 g, 0,25 mol), DME (500 mL) và H₂O (50 mL) được bổ sung lần lượt Na₂CO₃ (57,8 g, 0,55 mol) và Pd(PPh₃)₄ (3,16 g, 2,73 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 90 °C khoảng 9 giờ dưới áp suất N₂. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc. Chất lỏng được pha loãng với nước (1500 mL) và được tách chiết với EtOAc (1500 mL*2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 10:1) để thu được hợp chất ở tiêu đề (37 g, 52% năng suất) như chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H).

Bước 2. Metyl 4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl) benzoat (60a)

Hợp chất 34b (3,0 g, 10,5 mmol), 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin (1,55 g, 11,6 mmol), Cs₂CO₃ (6,9 g, 21,1 mmol), X-Phos (1,0 g, 21,1 mmol) và Pd₂(dba)₃ (961 mg, 1,05 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (50 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 70 °C khoảng 2 giờ dưới áp suất N₂. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 1: 1) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (2,0 g, 52% năng suất) như chất rắn vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 1,15 - 1,11 (m, 2H), 1,03 - 0,96 (m, 2H).

Bước 3. Axit 4-(5-Clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (60b)

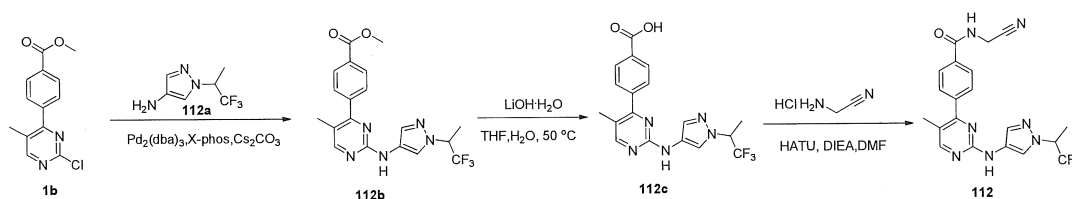
Đối với dung dịch 60a (2,0 g, 5,42 mmol) trong hỗn hợp của THF (10 mL) và của H₂O (3 mL) được bổ sung LiOH.H₂O (683 mg, 16,26 mmol) thành một phần. Hỗn hợp được khuấy ở 40 °C khoảng 2 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được điều chỉnh đến pH = 6~7 với 10% Dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được tách chiết với DCM (30 mL*2). Lớp hữu cơ được phân tách được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm ở tiêu đề (1,93 g, 100% năng suất) như

chất rắn vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,166$ phút, $m/z (M+H)^+ = 356,1$.

Bước 4. (S)-4-(5-Clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid (111)

Hợp chất 60b (80 mg, 0,23 mmol), (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzen sulfonat (75 mg, 0,31 mmol), HATU (131 mg, 0,34 mmol) và DIEA (148 mg, 1,15 mmol) được trộn trong DMF (2 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với DCM (50 mL) và được rửa với nước (20 mL*3). Lớp hữu cơ được phân tách được cô đặc đến khô và chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (14 mg, 15% năng suất) như chất rắn vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,678$ phút, $m/z (M+H)^+ = 408,2$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,48 (s, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 5H), 7,59 (s, 1H), 5,10 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 1H), 1,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,07 - 1,02 (m, 4H).

Ví dụ 112



Bước 1. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (112b)

Hợp chất 112b (145 mg) được tổng hợp trong 47% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 1b (200 mg, 0,761 mmol) và 112a (150 mg, 0,837 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,70$ phút, $m/z (M+H)^+ = 406,1$.

Bước 2. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (112c)

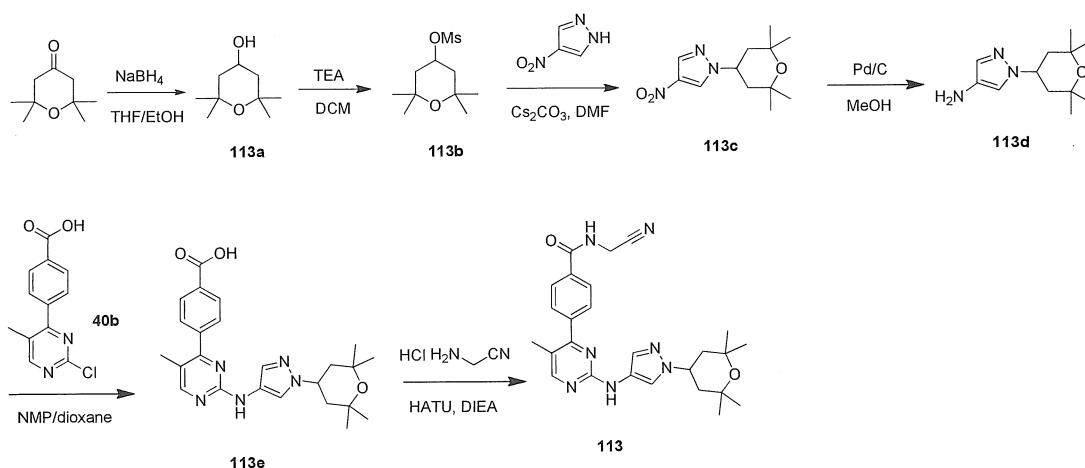
Hợp chất 112c (100 mg) được tổng hợp trong 71% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 sử dụng 112b (145 mg, 0,358 mmol) và LiOH.H₂O (75 mg, 1,790 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,22$ phút, $m/z (M+H)^+ = 392,1$.

Bước 3. N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (112)

Hợp chất 112 (29,7 mg) được tổng hợp trong 45% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 112c (60 mg, 0,153 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (21 mg, 0,230 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,35$

phút, m/z ($M+H$)⁺=430,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,32 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,38 - 5,35 (m, 1H), 4,35 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ - 74,81.

Ví dụ 113



Bước 1. 2,2,6,6-Tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-ol (113a)

Đối với dung dịch 2,2,6,6-tetrametyldihydro-2H-pyran-4(3H)-on (25 g, 160 mmol) trong THF và EtOH (400 mL, V: V = 3: 1) được bổ sung NaBH₄ (7,3 g, 192 mmol) thành một phần ở 0 °C. Sau khi khuấy khoảng 2 giờ ở nhiệt độ phòng, phản ứng được dập tắt với 2 N HCl (200 mL). Nước (500 mL) được bổ sung vào dung dịch trên. Hỗn hợp được tách chiết với EtOAc (500 mL*3). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (700 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (25,3 g, năng suất 100%) như chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,21 - 4,10 (m, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 2H), 1,30 - 1,28 (m, 14H).

Bước 2. 2,2,6,6-Tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl metansulfonat (113b)

Đối với hỗn hợp của 113a (18 g, 114,0 mmol) và TEA (34,5 g, 342,0 mmol) trong THF (200 mL) được bổ sung MsCl (26 g, 227 mmol) chậm ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 25 °C khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (500 mL) và được tách chiết với EtOAc (300 mL*3). Lớp hữu cơ được phân tách được rửa với nước muối làm lạnh (400 mL*3), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (27 g, năng suất 100%) như chất rắn vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,15 - 5,07 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,10 - 2,04 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,30 - 1,19 (m, 12H).

Bước 3. 4-Nitro-1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol (113c)

Dung dịch 113b (27 g, 114 mmol), 4-nitro-1H-pyrazol (8,6 g, 76 mmol) và Cs₂CO₃ (75 g,

219 mmol) trong DMF (90 mL) được khuấy ở 80 °C qua đêm. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với nước (300 mL) và được tách chiết với EtOAc (200 mL*3). Lớp hữu cơ được phân tách được rửa với nước muối làm lạnh (300 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (dung môi rửa giải hấp: PE: EtOAc = 10: 1) để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (6,6 g, năng suất 34%) như chất rắn vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,521 phút, m/z (M+H)⁺ = 254,1.

Bước 4. 1-(2,2,6,6-Tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin (113d)

Hợp chất 113c (6,6 g thô, 26 mmol) và NH₄Cl (7 g, 130 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của EtOH và H₂O (77 mL, V: V = 10: 1) được theo bởi sự bổ sung của Fe dạng bột (4,4 g, 78 mmol) một phần ở 60 °C. Phản ứng được khuấy khoảng 3 giờ ở 80 °C và được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Lớp huyền phù được lọc và dịch lọc được cô đặc. Chất lỏng được pha loãng với nước (200 mL) và được tách chiết với EtOAc (200 mL*3). Lớp hữu cơ được phân tách được rửa với nước muối làm lạnh (300 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (dung môi rửa giải hấp: PE: EtOAc = 5: 1) để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (4 g, năng suất 69%) dưới dạng chất rắn màu tím. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,08 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 1,85 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 2H), 1,59 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (s, 6H).

Bước 5. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (113e)

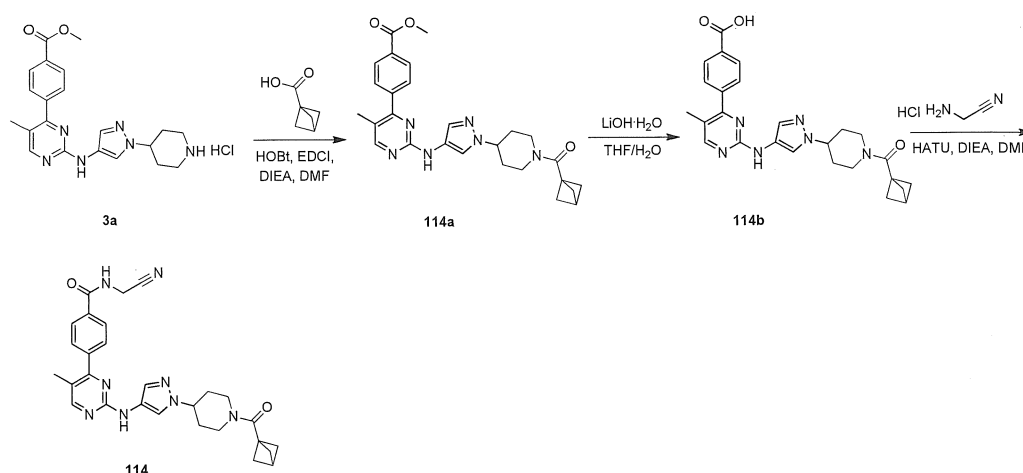
Các hợp chất 113d (1,5 g, 6,7 mmol) và 40b (1,1 g, 4,5 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của NMP và dioxan (20 mL, V:V = 1: 1) được theo bằng cách bổ sung nhỏ giọt lượng xúc tác của H₂SO₄ (44 mg, 0,4 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 130 °C qua đêm. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng. EtOAc (100 mL) và MeOH (10 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được rửa với nước (50 mL*3). Lớp hữu cơ được phân tách được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tạo huyền phù trong hỗn hợp của PE và EtOAc (30 mL, V: V = 2: 1) và được khuấy khoảng 30 phút. Chất rắn tạo thành được lọc. Bánh lọc được làm khô để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (1,08 g, năng suất 56%) như chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,05 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,72 - 4,66 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,94 (dd, J = 4,0, 12,8 Hz, 2H), 1,65 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,14 (s, 6H).

Bước 6. N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (113)

Hợp chất 113e (100 mg, 0,23 mmol), 2-aminoaxetonitril hydroclorua (25 mg, 0,27 mmol), HATU (342 mg, 0,90 mmol) và DIEA (116 mg, 0,90 mmol) được hòa tan trong DMF (2 mL). Phản

ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khô và chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (22 mg, 20% năng suất) như chất rắn vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,183$ phút, m/z (M+H) $^+ = 474,0$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 3H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,66 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,09 - 2,06 (m, 2H), 1,78 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).

Ví dụ 114



Bước 1. Metyl 4-(2-((1-(1-(bicyclo[1,1,1]pentan-1-carbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoat (114a)

Hợp chất 114a (190 mg) được tổng hợp trong 106% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 38 sử dụng 3a (157 mg, 0,36 mmol) và axit bicyclo[1,1,1]pentan-1-carboxylic (45 mg, 0,4 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,687$ phút, m/z (M+H) $^+ = 487,2$, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,42 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,18 - 3,15 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12 - 1,96 (m, 8H), 1,76 - 1,65 (m, 2H).

Bước 2. Axit 4-(2-((1-(1-(Bicyclo[1,1,1]pentan-1-carbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoic (114b)

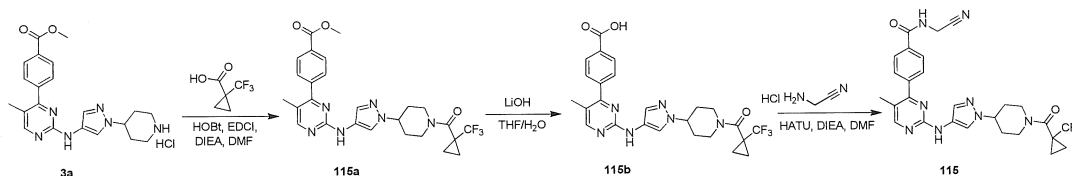
Hỗn hợp của 114a (190 mg, 0,39 mmol) và $LiOH \cdot H_2O$ (25 mg, 0,59 mmol) trong THF/ H_2O (4 mL / 2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để tạo thành sản phẩm (150 mg, 81% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,330$ phút, m/z (M+H) $^+ = 473,2$, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 1H), 3,18 - 3,15 (m, 1H),

2,78 - 2,65 (m, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12 - 1,96 (m, 8H), 1,78 - 1,62 (m, 2H).

Bước 3. 4-(2-((1-(1-(Bixyclo[1,1,1]pentan-1-cacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid (114)

Hỗn hợp của 114b (100 mg, 0,21 mmol), 2-aminoaxetonitril (19 mg, 0,21 mmol), HATU (403 mg, 1,06 mmol) và DIEA (137 mg, 1,06 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với H₂O (20 mL), được tách chiết với EA (30 mL). Lốp hữu cơ được cô đặc. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để tạo thành sản phẩm (22 mg, 21% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,267 phút, m/z (M+H)⁺ = 511,3, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 4,59 - 4,56 (m, 1H), 4,42 - 4,40 (m, 4H), 3,26 - 3,25 (m, 1H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,27-2,11 (m, 11H), 1,94 - 1,88 (m, 2H).

Ví dụ 115



Bước 1. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-(1-(1-(triflometyl)xcyclopropanccacbonyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (115a)

Hợp chất 115a được tổng hợp trong 95% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ nhất của ví dụ 38 sử dụng 3a và axit 1-(triflometyl) xcyclopropanccarboxylic như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,702 phút, m/z (M+H)⁺ = 529,2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,53 - 4,50 (m, 2H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22 - 2,18 (m, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 2H), 1,37 - 1,34 (m, 2H), 1,20 - 1,17 (m, 2H).

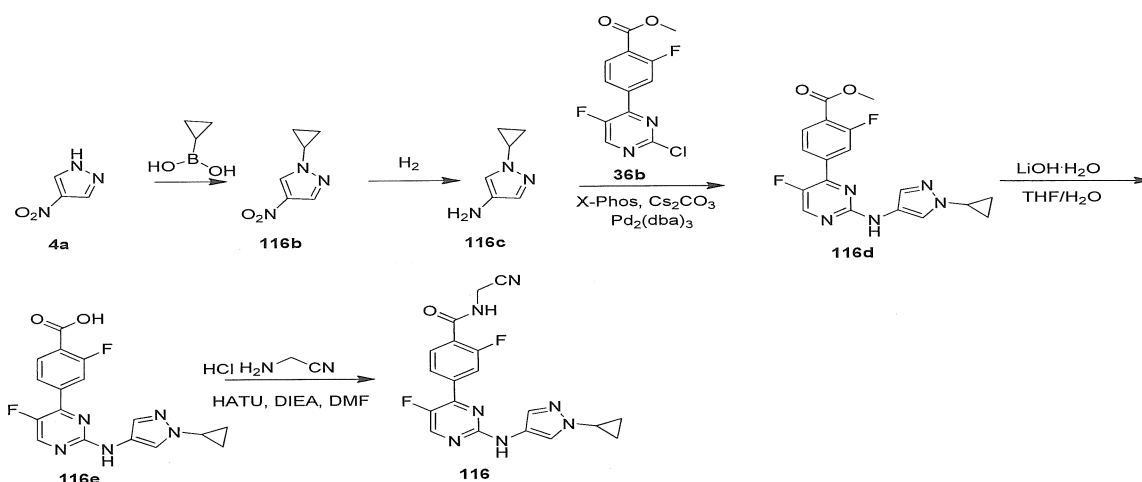
Bước 2. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(1-(1-(triflometyl)xcyclopropanccacbonyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (115b)

Hợp chất 115b được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 114 sử dụng 115a như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,508 phút, m/z (M+H)⁺ = 515,1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 3H), 3,28 - 3,26 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 2,03 (m, 2H), 1,83 - 1,77 (m, 2H), 1,31 - 1,22 (m, 4H).

Bước 3. N-(Xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-(1-(triflometyl) xyclopropan cacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (115)

Hợp chất 115 được tổng hợp trong 28% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 114 sử dụng 115b và 2-aminoaxetonitril hydroclorua như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,367$ phút, m/z (M+H) $^+ = 553,0$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,41 (s, 1H), 9,33 - 9,30 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 5H), 3,14 - 3,01 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 2,03 (m, 2H), 1,81 - 1,78 (m, 2H), 1,33-1,22 (m, 4H).

Ví dụ 116



Bước 1. 1-Xyclopropyl-4-nitro-1H-pyrazol (116b)

Đối với hỗn hợp của 4a (50 g, 0,44 mol), axit xyclopropylboronic (76 g, 0,688 mol), Na₂CO₃ (94 g, 0,88 mol), đồng (II) axetat (80 g, 0,88 mol) trong 1 L của 1, 2-dicloetan được bổ sung 2,2'-bipyridin (69 g, 0,44 mol). Hỗn hợp được khuấy ở 70 °C khoảng 3 giờ dưới môi trường khí N₂. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc dịch lọc được pha loãng với DCM (3 L). Hỗn hợp được rửa với 2M dung dịch nước HCl. Lóp hữu cơ được làm khô và được cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn (30 g, 45% năng suất) như chất rắn màu vàng. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 3,69 - 3,67 (m, 1H), 1,21 - 1,12 (m, 4H).

Bước 2. 1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin (116c)

Hỗn hợp của 116b (15 g, 98 mmol) và 10% Pd/C (1,5 g, 10% paladi trên cacbon được làm ướt với 55% nước) trong 300 mL của EtOH được khuấy ở 30 °C khoảng 1 giờ dưới môi trường khí H₂ (50 psi). Hỗn hợp được lọc dịch lọc được cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn (11 g, 93% năng suất) như chất rắn màu nâu. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,48 - 3,45 (m, 1H), 2,86 (br s, 2H), 1,07 - 1,03 (m, 2H), 0,96 - 0,91 (m, 2H).

Bước 3. Metyl 4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat (116d)

Hợp chất 116d (1,0 g) được tổng hợp trong 77% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 36b (1,0 g, 3,52 mmol) và 116c (520 mg, 4,22 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,551$ phút, m/z (M+H) $^+ = 372,1$,

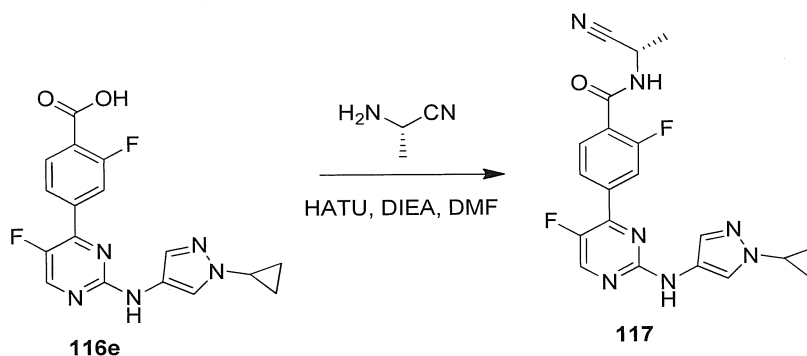
Bước 4. Axit 4-(2-((1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-2-flobenzoic (116e)

Hợp chất 116e (626 mg) được tổng hợp trong 65% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 sử dụng 116d (1,0 g, 2,69 mmol) và LiOH (227 mg, 5,40 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,808$ phút, m/z (M+H) $^+ = 358,1$,

Bước 5. N-(Xyanometyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-2-flobenzamid (116)

Hợp chất 116 (32 mg) được tổng hợp trong 32% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 116e (90 mg, 0,25 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (46 mg, 0,50 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,004$ phút, m/z (M+H) $^+ = 396,1$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,97-7,93 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 1H), 1,09-1,01 (m, 4H).

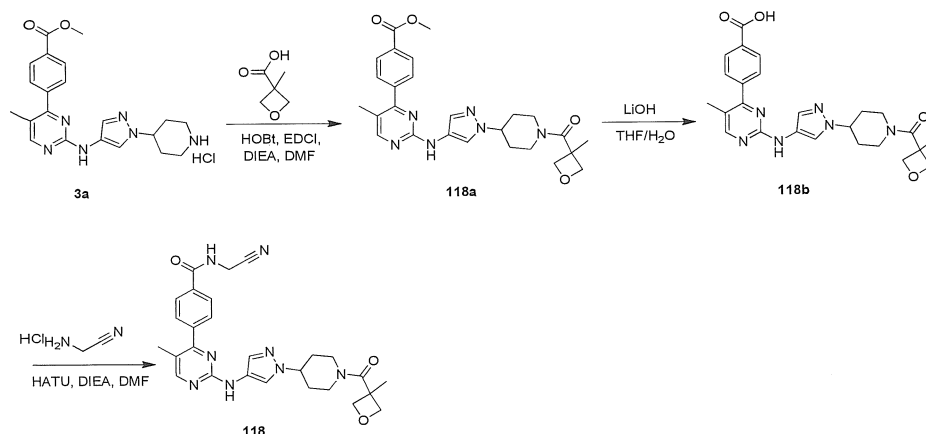
Ví dụ 117



(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-2-flobenzamid (117)

Hợp chất 117 (30 mg) được tổng hợp trong 33% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 116e (80 mg, 0,22 mmol) và (S)-2-aminopropannitril (54 mg, 0,22 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,178$ phút, m/z (M+H) $^+ = 410,2$; 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 8,45 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 2H), 7,85 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,07 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,09-1,03 (m, 4H).

Ví dụ 118



Bước 1. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-(1-(3-metyloxetan-3-cacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (118a)

Hợp chất 118a được tổng hợp trong 79% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 38 sử dụng 3a và axit 3-metyl oxetan-3-cacboxylic như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,238$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 491,2$, 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,18 - 8,16 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 4,99 - 4,86 (m, 2H), 4,63 - 4,60 (m, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,26 - 3,24 (m, 2H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,16 - 2,13 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,70 (s, 3H).

Bước 2. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(1-(3-metyloxetan-3-cacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (118b)

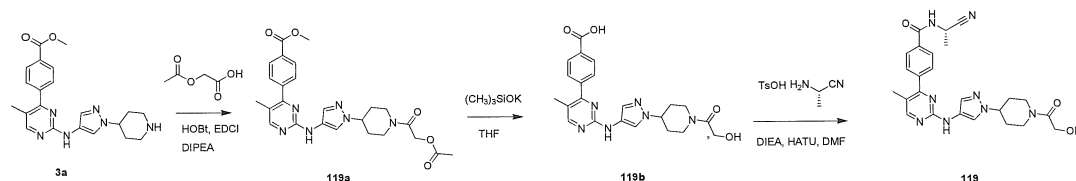
Hợp chất 118b được tổng hợp trong 98% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 114 sử dụng 118a như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,528$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 477,2$, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,10 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,44 - 4,34 (m, 2H), 4,27 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 - 2,00 (d, $J = 15,2$ Hz, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,56 (s, 3H).

Bước 3. N-(Xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-(3-metyloxetan-3-cacbonyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (118)

Hợp chất 118 được tổng hợp trong 13% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 114 sử dụng 118b và 2-amino axetonitril hydroclorua như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,957$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 515,0$, 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 5,01 - 4,97 (m, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 5H), 3,26 - 3,21 (m, 2H), 2,91 - 2,85

(m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,17 - 2,14 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,69 (s, 3H).

Ví dụ 119



Bước 1. Metyl 4-(2-((1-(1-(2-axetoxyaxetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoat (119a)

Hợp chất 3a (800 mg, 2,04 mmol), 2-axit axetoxyaxetyl (240 mg, 2,04 mmol), DIPEA (789 mg, 6,12 mmol), EDCI (482 mg, 2,45 mmol) và HOBT (330,7 mg, 2,45 mmol) được hòa tan trong DMF (8 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (30 mL) và được rửa với H₂O (5 mL * 2). Pha hữu cơ được phân tách được cô đặc trong chân không. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (946 mg, 94% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,47$ phút, m/z (M+H)⁺ = 493,2.

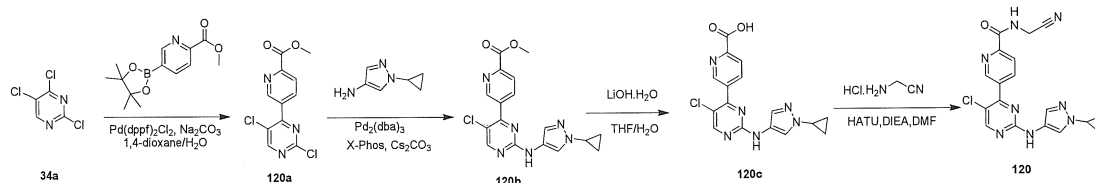
Bước 2. Axit 4-(2-((1-(1-(2-Hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoic (119b)

Hợp chất 119a (100 mg, 0,2 mmol) và (CH₃)₃SiOK (77 mg, 0,6 mmol) được hòa tan trong THF khô (1 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH = 2~3 với 10% Dung dịch nước HCl và được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (170 mg, thô, 100% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,92$ phút, m/z (M+H)⁺ = 437,2.

Bước 3. (S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-(1-(2-hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid (119)

Hợp chất 119 (50 mg) được tổng hợp trong 51% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 119b (170 mg, thô, 0,2 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metyl benzensulfonat (73 mg, 0,3 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B). LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,29$ phút, m/z (M+H)⁺ = 489,3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44 (s, 1H), 9,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,43 - 4,35 (m, 2H), 4,12 (dd, J = 14,4, 25,2 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,00 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,91 - 1,68 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 120



Bước 1. Metyl 5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)picolinat (120a)

Hợp chất 120 a (1,3 g) được tổng hợp trong 81% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 1 sử dụng 34a (1,05 g, 5,7 mmol) và metyl 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinat (1,5 g, 5,7 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,398$ phút, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 284,0$,

Bước 1. Metyl 5-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)picolinat (120b)

Hợp chất 120b (210 mg) được tổng hợp trong 81% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 120a (200 mg, 0,7 mmol) và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin (172 mg, 1,4 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất mong muốn được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A). LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,47$ phút, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 371,1$

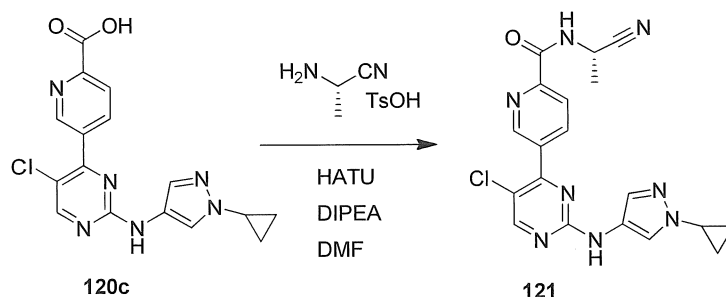
Bước 2. Axit 5-(5-Clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)picolinic (120c)

Hợp chất 120b (200 mg, 0,54 mmol) và $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (113 mg, 2,70 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của THF và H_2O (4,5 mL, V:V = 8:1). Hỗn hợp nói trên được khuấy ở 40 °C khoảng 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (30 mL) và được tách chiết với EtOAc (50 mL). Sau đó dung dịch chứa nước bị axit hóa với dung dịch nước HCl (1N). Lốp huyền phù được lọc và bánh lọc được làm khô để thu được sản phẩm thô mong muốn như chất rắn màu nâu (192 mg, 100% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,08$ phút, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 357,1$.

Bước 3. 5-(5-Clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)picolinamit (120)

Hợp chất 120 (12,0 mg) được tổng hợp trong 15% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 120c (75 mg, 0,17 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (16 mg, 0,17 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,23$ phút, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 395,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,95 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 - 8,40 (m, 1H), 8,30 - 8,22 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 4,35 - 4,34 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 0,99 - 0,64 (m, 4H).

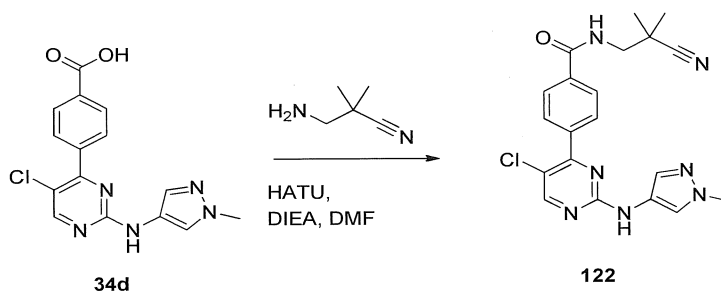
Ví dụ 121



(S)-5-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoethyl)picolinamit (121)

Hợp chất 121 (41,4 mg) được tổng hợp trong 36% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 120c (100 mg, 0,28 mmol) và (S)-2-aminopropanitril (181 mg, 0,75 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,45$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 409,1$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (s, 1H), 9,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,11 - 5,03 (m, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 1,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,98 - 0,92 (m, 4H).

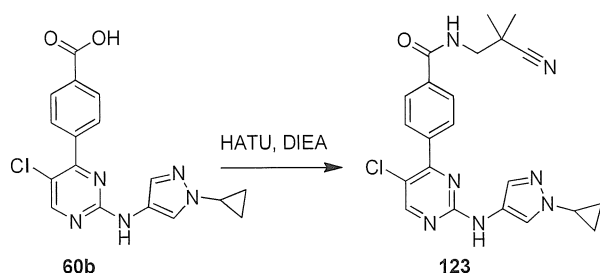
Ví dụ 122



4-(5-Clo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(2-xyano-2-metylpropyl)benzamidit (122)

Hợp chất 122 được tổng hợp trong 26% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 34d và 3-amino-2,2-dimetylpropanitril như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,383$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 410,0$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,90 (br s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,36 (s, 6H).

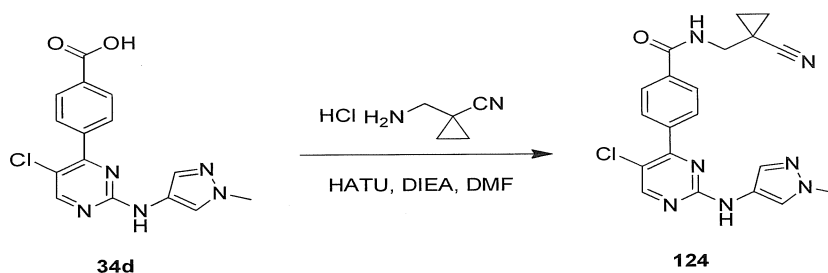
Ví dụ 123



4-(5-Chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(2-cyano-2-methylpropyl)benzamide (123)

Hợp chất 123 (12,4 mg) được tổng hợp trong 13% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 60b (80 mg, 0,22 mmol) và 3-amino-2,2-dimethylpropanitril (26 mg, 0,27 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,959 phút, m/z (M+H)⁺ = 436,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 8,95 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,90 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 3,70 - 3,66 (m, 1H), 3,50 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 0,98 - 0,92 (m, 4H).

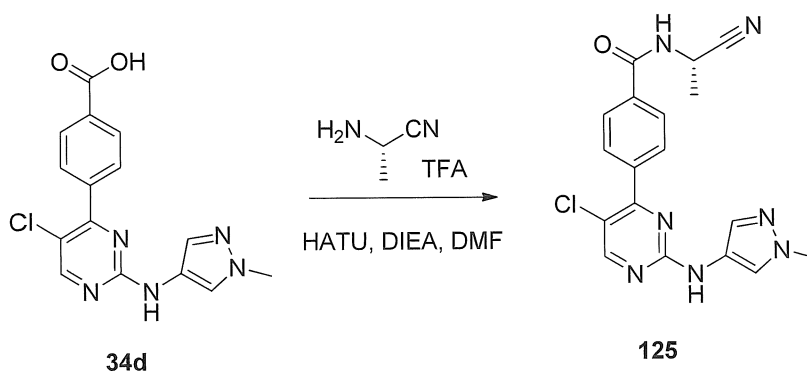
Ví dụ 124



(S)-4-(5-chloro-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamide (124)

Hợp chất 124 (35,0 mg) được tổng hợp trong 40% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 34d (70 mg, 0,212 mmol) và 1-(aminomethyl)cyclopropanecarbonitril hydroclorua (60 mg, 0,45 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,437 phút, m/z (M+H)⁺ = 408,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,05 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,26 - 1,13 (m, 4H).

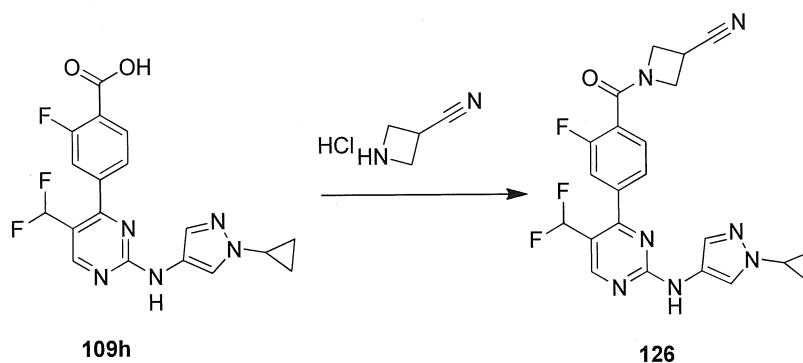
Ví dụ 125



(S)-4-(5-clo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid (125)

Hợp chất 125 (11,2 mg) được tổng hợp trong 16% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 34d (60 mg, 0,18 mmol) và (S)-2-aminopropanitril 2,2,2-trifloaxetat (67,2 mg, 0,40 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,104 phút, m/z (M+H)⁺ = 381,9, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 9,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,92 - 7,83 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,56 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

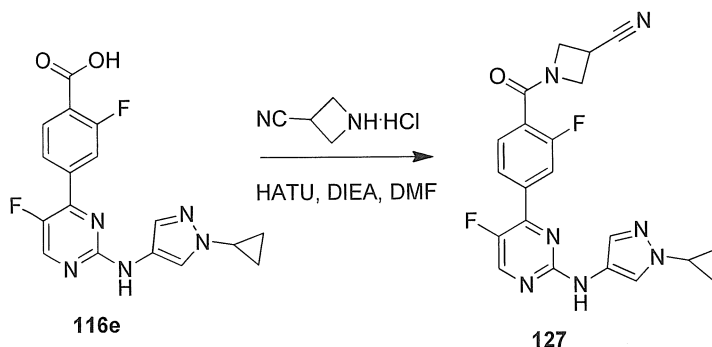
Ví dụ 126



1-(4-(2-((1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(diflometyl)pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoyl)azetidin-3-cacbonitril (126)

Hợp chất 126 (8,4 mg) được tổng hợp trong 9% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 109 sử dụng 109h (77 mg, 0,20 mmol) và azetidin-3-cacbonitril hydroclorua (47 mg, 0,40 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,548 phút, m/z (M+H)⁺ = 454,2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 3H), 6,79 (t, J = 14,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,36 (m, 4H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 1,05 (s, 4H).

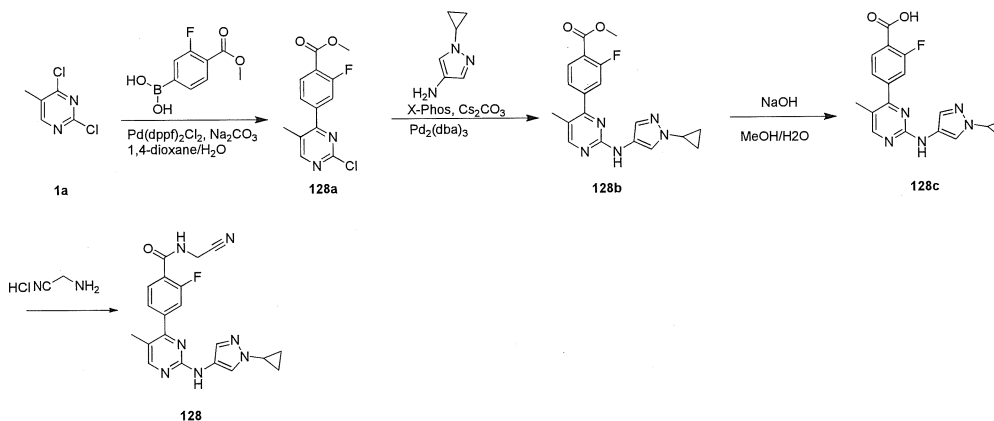
Ví dụ 127



1-(4-(2-((1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-2-flobenzoyl)azetidin-3-cacbonitril (127)

Hợp chất 127 được tổng hợp trong 19% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 116e và azetidin-3-cacbonitril hydroclorua như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,444$ phút, m/z (M+H) $^+ = 422,1$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 2H), 7,71 (s, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,53-4,34 (m, 4H), 3,85 - 3,77 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 1,10 - 1,00 (m, 4H).

Ví dụ 128



Bước 1. Metyl 4-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat (128a)

Đối với hỗn hợp của 1a (805 mg, 4,93 mmol) trong 1,4-dioxan/ H_2O (9 mL, V:V = 2: 1) được bổ sung lần lượt axit (3-Flo-4-(metoxycacbonyl)phenyl)boronic (1,0 g, 5,10 mmol), Na_2CO_3 (1,05 g, 9,88 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (181 mg, 0,25 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80 °C khoảng 2 giờ dưới môi trường khí N_2 . Sau khi làm lạnh, hỗn hợp được cô đặc trong chân không. EtOAc (40 mL) và nước (60 mL) được bổ sung Đối với chất lỏng. Lớp hữu cơ được phân tách và được cô đặc để tạo thành chất lỏng như là được tinh sạch sắc ký cột trên silica gel (chất rửa giải: PE:EtOAc = 5:1) để thu được sản phẩm mong muốn như chất rắn màu trắng (1,16 g, 84% năng suất). LC-MS

(Phương pháp 3): $t_R = 1,65$ phút, $m/z (M+H)^+ = 281,0$.

Bước 2. Metyl 4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat (128b)

Hợp chất 128a (860 mg, 3,07 mmol), 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin (378 mg, 3,07 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (281 mg, 0,307 mmol), X-Phos (292 mg, 0,614 mmol) và Cs_2CO_3 (2 g, 6,14 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 110 °C khoảng 3 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp được cô đặc và chất lỏng được tinh sạch sắc ký cột trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 2:1) để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn màu vàng (537 mg, 49% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,607$ phút, $m/z (M+H)^+ = 368,1$.

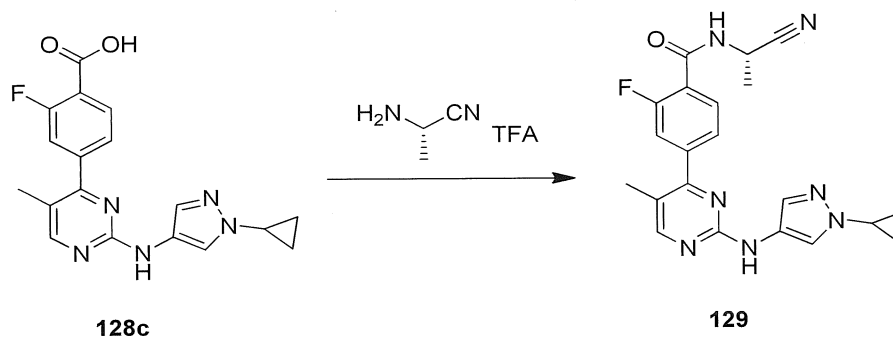
Bước 3. Axit 4-(2-((1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoic (128c)

Đối với dung dịch chỉ bao gồm 128b (537 mg, 1,46 mmol), MeOH (15 mL) và H_2O (5 mL) được bổ sung NaOH (585 mg, 14,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 40 °C khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH = 6~7 với 10% Dung dịch nước HCl và được lọc để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn màu vàng (515 mg, 100% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,043$ phút, $m/z (M+H)^+ = 354,1$,

Bước 4. N-(xyanometyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-2-flobenzamid (128)

Hợp chất 128 (21,3 mg) được tổng hợp trong 32% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 128c (60 mg, 0,17 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (47 mg, 0,51 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,117$ phút, $m/z (M+H)^+ = 392,0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,43 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,63 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,66 - 3,64 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 0,98 - 0,91 (m, 4H).

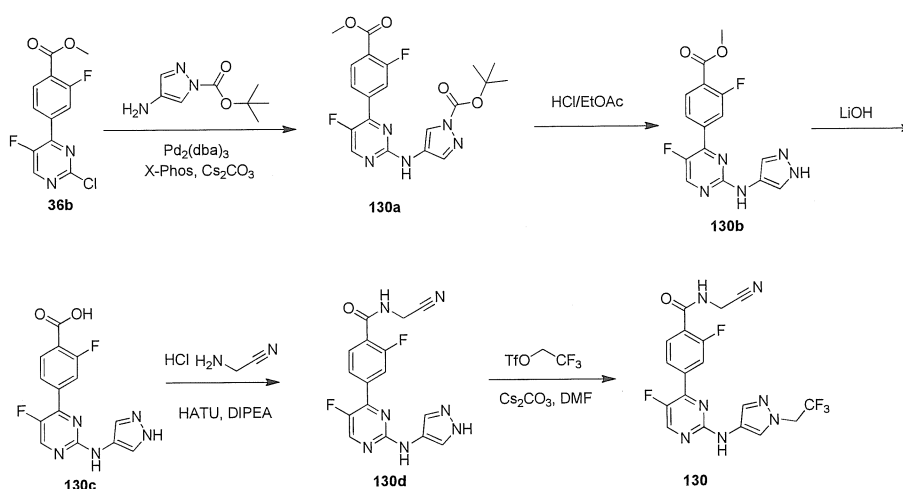
Ví dụ 129



(S)-N-(1-Xyanoetyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-2-flobenzamit (129)

Hợp chất 129 (37,4 mg) được tổng hợp trong 54% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 128c (63,5 mg, 0,18 mmol) và (S)-2-aminopropannitril trifloaxetat (67,2 mg, 0,40 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,538 phút, m/z (M+H)⁺ = 406,2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 5,11 - 5,06 (m, 1H), 3,62 - 3,57 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,08 - 1,00 (m, 4H).

Ví dụ 130



Bước 1. Tert-butyl 4-((5-flo-4-(3-flo-4-(metoxycacbonyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-cacboxylat (130a)

Hợp chất 130a được tổng hợp trong 63% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 36b và tert-butyl 4-amino-1H-pyrazol-1-cacboxylat như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,665 phút, m/z (M+H-100)⁺ = 332,1;

Bước 2. Metyl 4-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat (130b)

Hợp chất 130a (1,9 g, 4,4 mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl(g) trong EtOAc (4 N, 15 mL). Hỗn hợp được khuấy khoảng 5 giờ ở 0 °C. Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được sấy khô để thu được sản phẩm mong muốn như chất rắn màu vàng (1,27 g, 87% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,249 phút, m/z (M+H)⁺ = 332,1.

Bước 3. Axit 4-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-2-flobenzoic (130c)

Hợp chất 130c được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 với 130b như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 0,983 phút, m/z (M+H)⁺ = 318,0.

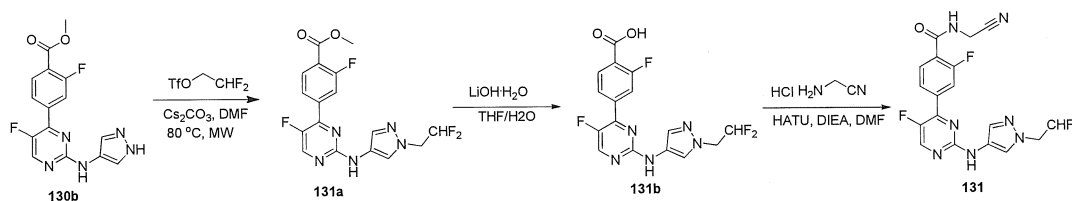
Bước 4. 4-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)-2-flobenzamit (130d)

Hợp chất 130d được tổng hợp trong 56% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 130c và 3-aminopropannitril như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,126$ phút, m/z (M+H)⁺ = 356,1;

Bước 5. N-(xyanometyl)-2-flo-4-(5-flo-2-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (130)

Đối với dung dịch 130d (100 mg, 0,28 mmol) và 2,2,2-trifloetyl triflometan sulfonat (131 mg, 0,56 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung Cs₂CO₃ (274 mg, 0,84 mmol). Hỗn hợp được chiếu xạ dưới lò vi sóng tại 120 °C khoảng 4 giờ. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn màu vàng (14 mg, 11% năng suất). LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,008$ phút, m/z (M+H)⁺ = 438,1, ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,49 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 4,88 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H).

Ví dụ 131



Bước 1. Metyl 4-(2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat (131a)

Hợp chất 131a (58 mg) được tổng hợp trong 24% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 130 sử dụng 130b (200 mg, 0,6 mmol) và 2,2-difloetyl triflometansulfonat (259 mg, 1,21 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,450$ phút, m/z (M+H)⁺ = 396,1;

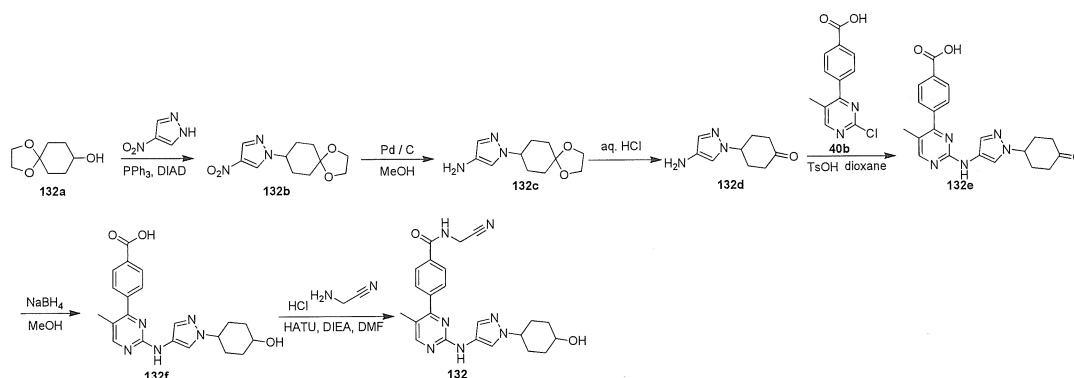
Bước 2. Axit 4-(2-((1-(2,2-Difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-2-flobenzoic (131b)

Hợp chất 131b (48 mg thô) được tổng hợp trong 86% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 sử dụng 131a (58 mg, 0,15 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,555$ phút, m/z (M+H)⁺ = 382,1.

Bước 3. N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-2-flobenzamit (131)

Hợp chất 131 (6 mg) được tổng hợp trong 12% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 131b (48 mg thô, 0,12 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (23 mg, 0,25 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,236$ phút, m/z (M+H)⁺ = 419,9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 9,19 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 6,34 (tt, J = 54,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,61 (td, J = 15,2 Hz, 3,2 Hz, 2H), 4,36 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

Ví dụ 132



Bước 1. 4-Nitro-1-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)-1H-pyrazol (132b)

Hợp chất 132b (5 g) được tổng hợp trong 100 % năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 66 sử dụng 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (2,8 g, 19,6 mmol) và 4-nitro-1H-pyrazol (2 g, 19,6 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,34$ phút, m/z (M+H)⁺ = 254,1.

Bước 2. 1-(1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)-1H-pyrazol-4-amin (132c)

Hợp chất 132c (3,5 g) được tổng hợp trong 100 % năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 4 sử dụng 132b (4 g, 15,8 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,99$ phút, m/z (M+H)⁺ = 224,1.

Bước 3. 4-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)xyclohexanon (132d)

Đối với dung dịch 132c (890 mg, 4 mmol) trong ACN (5 mL) được bổ sung dung dịch nước HCl (5mL, 2N). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được điều chỉnh tới pH = 7~8 bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký cột nhanh (DCM: MeOH = 20: 1) để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (716 mg, 100%) như chất rắn màu trắng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,37$ phút, m/z (M+H)⁺ = 180,1.

Bước 4. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(4-oxoxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoic (132e)

Hợp chất 132e (100 mg) được tổng hợp trong 23% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước sáu của ví dụ 64 sử dụng 132d (200 mg, 1,1 mmol) và 40b (273 mg, 1,1 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,01$ phút, m/z (M+H) $^{+} = 392,1$.

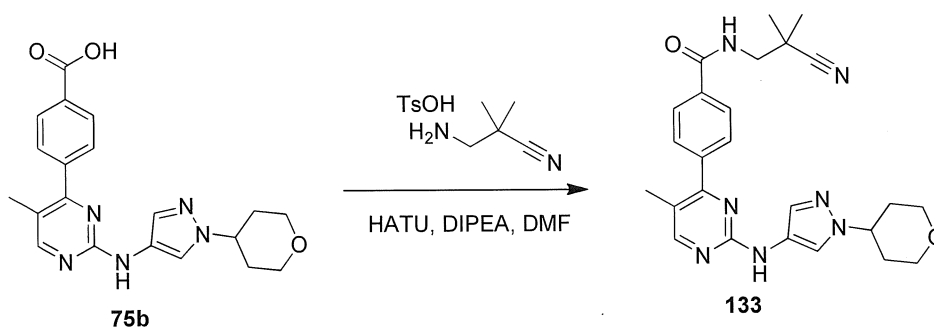
Bước 5. Axit 4-(2-((1-(4-Hydroxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoic (132f)

Hợp chất 132e (80 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của MeOH và DCM (3 mL, V:V = 2: 1). NaBH₄ (16 mg, 0,4 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Hỗn hợp được đập tắt với axeton (3 giọt) và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất mong muốn (79 mg, 100% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,95$ phút, m/z (M+H) $^{+} = 394,2$.

Bước 6. N-(Xyanometyl)-4-(2-((1-(4-hydroxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (132)

Hợp chất 132 (12 mg) được tổng hợp trong 18% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 132f (60 mg, 0,15 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (69 mg, 0,75 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,44$ phút, m/z (M+H) $^{+} = 432,2$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 4H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 2H).

Ví dụ 133

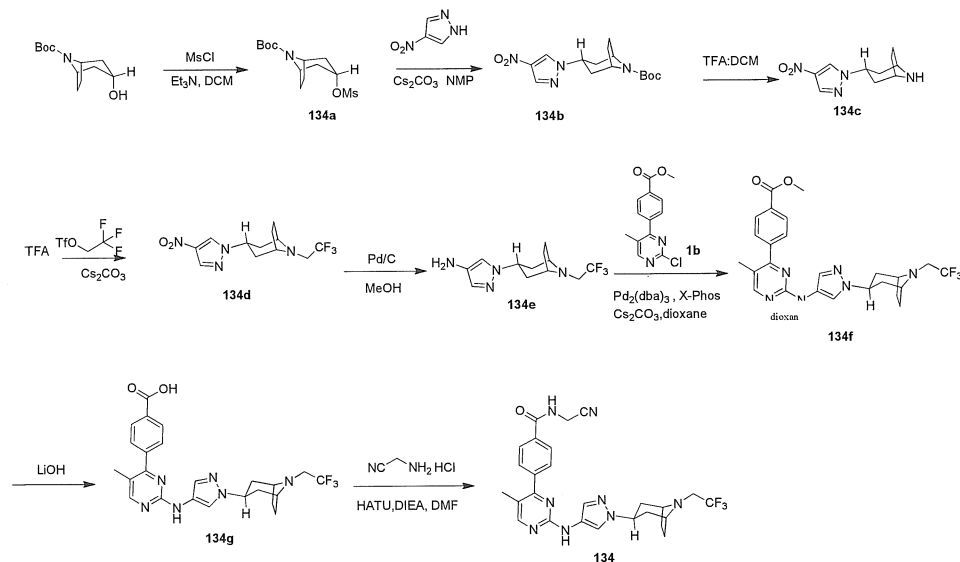


N-(2-cyano-2-metylpropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (133)

Hợp chất 133 (29,3 mg) được tổng hợp trong 49% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 75b (50 mg, 0,13 mmol) và 3-amino-2,2-dimetylpropannitril 4-metylbenzensulfonat (71 mg, 0,26 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,20$ phút, m/z (M+H) $^{+} = 460,3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,91 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,78

(d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 3,44 - 3,41 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,92 - 1,83 (m, 4H), 1,35 (s, 6H).

Ví dụ 134



Bước 1. Tert-butyl (1R,3r,5S)-3-((methylsulfonyl)oxy)-8-azabixyclo [3,2,1]octan-8-cacboxylat (134a)

Đối với hỗn hợp của tert-butyl 3-hydroxy-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-cacboxylat (2 g, 8,8 mmol; Số CAS: 143557-91-9) và Et₃N (2,8 g, 26,4 mmol) trong DCM (40 mL) được bổ sung MsCl (2 g, 8,8 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 60 °C khoảng 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh dưới nhiệt độ phòng và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu nâu (2,4 g, 90% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,56 phút, m/z (M+H-56)⁺ = 250,1

Bước 2. Tert-butyl (1R,3s,5S)-3-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)-8-azabixyclo [3,2,1]octan-8-cacboxylat (134b)

Hợp chất 134a (2,4 g, 7,84 mmol), 4-nitro-1H-pyrazol (443 mg, 3,92 mmol) và Cs₂CO₃ (3,8 g, 11,76 mmol) được hòa tan trong NMP (30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 140 °C khoảng 18 giờ dưới áp suất N₂. Hỗn hợp được làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước (100 mL) và được tách chiết với EtOAc (100 mL * 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 3:1) để thu được sản phẩm mong muốn (927 mg, 74% năng suất) như chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 4,91 - 4,85 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 6H), 1,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

Bước 3. (1R,3s,5S)-3-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan (134c)

Hợp chất 134b (500 mg, 1,55 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của TFA và DCM (2 mL, V:V = 1:1). Dung dịch trên được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ dưới áp suất N₂. Hỗn hợp được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm mong muốn (345 mg, 100% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 0,32 phút, m/z (M+H)⁺ = 223,1

Bước 4. (1R,3s,5S)-3-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)-8-(2,2,2-trifloetyl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan (134d)

Đối với dung dịch chỉ bao gồm 134c (414 mg, 1,86 mmol), 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (864 mg, 3,72 mmol) và DMF (15 mL) được bổ sung Cs₂CO₃ (1,81 g, 5,57 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 120 °C khoảng 8 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước (10 mL) và được tách chiết với EtOAc (10 mL * 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (10 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo thành chất lỏng như là được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE:EtOAc = 3:1) để thu được sản phẩm mong muốn như chất rắn màu vàng (160 mg, 28% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,60 phút, m/z (M+H)⁺ = 305,1.

Bước 5. 1-((1R,3s,5S)-8-(2,2,2-trifloetyl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-amin (134e)

Hợp chất 134e (170 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 4 sử dụng 134d (160 mg, 0,526 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,38 phút, m/z (M+H)⁺ = 275,1.

Bước 6. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-((1R,3s,5S)-8-(2,2,2-trifloetyl)-8-azabixyclo [3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (134f)

Hợp chất 134f (110 mg) được tổng hợp trong 43% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 134e (140 mg, 0,51 mmol) và 1b (200 mg, 0,77 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,78 phút, m/z (M+H)⁺ = 501,2.

Bước 7. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-((1R,3s,5S)-8-(2,2,2-trifloetyl)-8-azabixyclo [3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (134g)

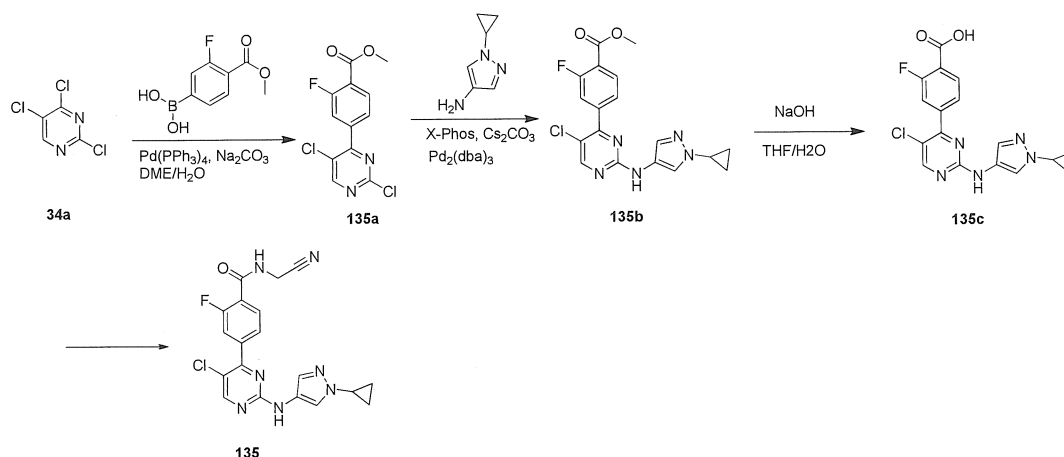
Hợp chất 134g (110 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 sử dụng 134f (110 mg, 0,22 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,29 phút, m/z (M+H)⁺ = 487,2.

Bước 8. N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-((1R,3s,5S)-8-(2,2,2-trifloetyl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (134)

Hợp chất 134 (17,8 mg) được tổng hợp trong 30% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều

chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 134g (55 mg, 0,113 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (42 mg, 0,453 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,71$ phút, $m/z (M+H)^+ = 525,3$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,57 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,01 (q, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (t, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 4H), 1,79 - 1,74 (m, 2H).

Ví dụ 135



Bước 1. Metyl 4-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat (135a)

Hợp chất 34a (1,03 g, 5,61 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của DME và H_2O (13 mL, V: V = 10: 3). Axit 3-Flo-4-metoxycarbonylphenylboronic (1 g, 5,05 mmol), Na_2CO_3 (1,19 g, 11,22 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (64,8 mg, 0,056 mmol) được bổ sung một cách trình tự. Hỗn hợp được khuấy ở 90 °C khoảng 3 giờ dưới môi trường khí N_2 . Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch sắc ký cột trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 5:1) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (1,01 g, 67% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,727$ phút, $m/z (M+H)^+ = 301,0$.

Bước 2. Metyl 4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl) -2-flobenzoat (135b)

Hợp chất 135a (1,01 g, 3,36 mmol), 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-ylamin (414 mg, 3,36 mmol), Cs_2CO_3 (2,18 g, 6,72 mmol), X-Phos (34 mg, 0,67 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (33 mg, 0,33 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (20 mL). Hỗn hợp nói trên được khuấy ở 110 °C khoảng 18 giờ dưới môi trường khí N_2 . Sau khi làm lạnh, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Chất lỏng được tinh sạch sắc ký cột trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 5:1) để thu được sản phẩm mong muốn (433 mg, 33% năng suất) như chất rắn màu nâu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,716$ phút, $m/z (M+H)^+ = 388,1$.

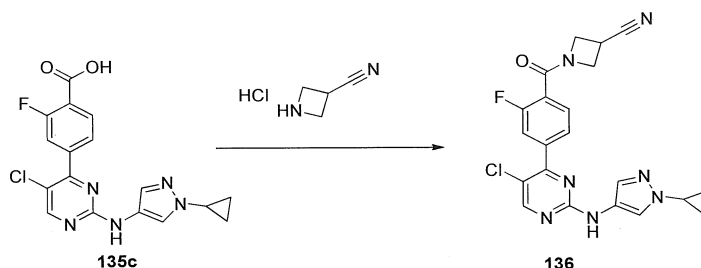
Bước 3. Axit 4-(5-Clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoic (135c)

Đối với dung dịch 135b (433 mg, 1,12 mmol) trong hỗn hợp của MeOH (10 mL) và H₂O (2 mL) được bổ sung NaOH (224 mg, 5,59 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 40 °C khoảng 18 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH = 6~7 với 10% Dung dịch nước HCl. Hỗn hợp được tách chiết với hỗn hợp của DCM và MeOH (50 mL, V:V = 10:1). Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (417 mg, 100% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 1,117 phút, m/z (M+H)⁺ = 374,1.

Bước 4. 4-(5-Clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)-2-flobenzamit (135)

Hợp chất 135 được tổng hợp trong 45% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 135c và 2-aminoaxetonitril hydroclorua như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,705 phút, m/z (M+H)⁺ = 412,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 9,22 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,89 - 7,46 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 4,36 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,69 - 3,66 (m, 1H), 1,01 - 0,90 (m, 4H).

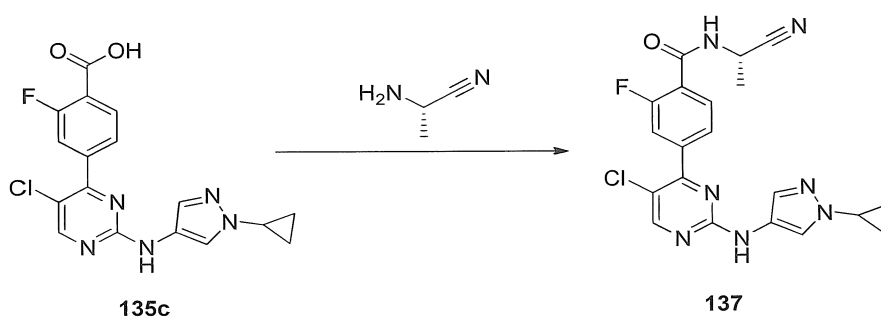
Ví dụ 136



1-(4-(5-Clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoyl)azetidin-3-cacbonitril (136)

Hợp chất 136 được tổng hợp trong 31% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 135c và azetidin-3-cacbonitril hydroclorua như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,882 phút, m/z (M+H)⁺ = 438,1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 4,53 - 4,34 (m, 4H), 3,84 - 3,79 (m, 1H), 3,61 - 3,58 (m, 1H), 1,05 - 1,00 (m, 4H).

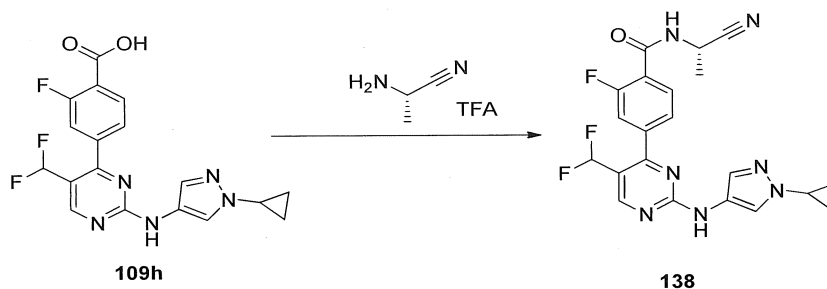
Ví dụ 137



(S)-4-(5-Chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)-2-florenzamit (137)

Hợp chất 137 (13,4 mg) được tổng hợp trong 19% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 135c (63,4 mg, 0,17 mmol) và (S)-2-aminopropanenitril (22 mg, 0,33 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,361 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 426,1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,75 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,11 - 5,06 (m, 1H), 3,59 - 3,63 (m, 1H), 1,67 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,07 - 1,05 (m, 4H).

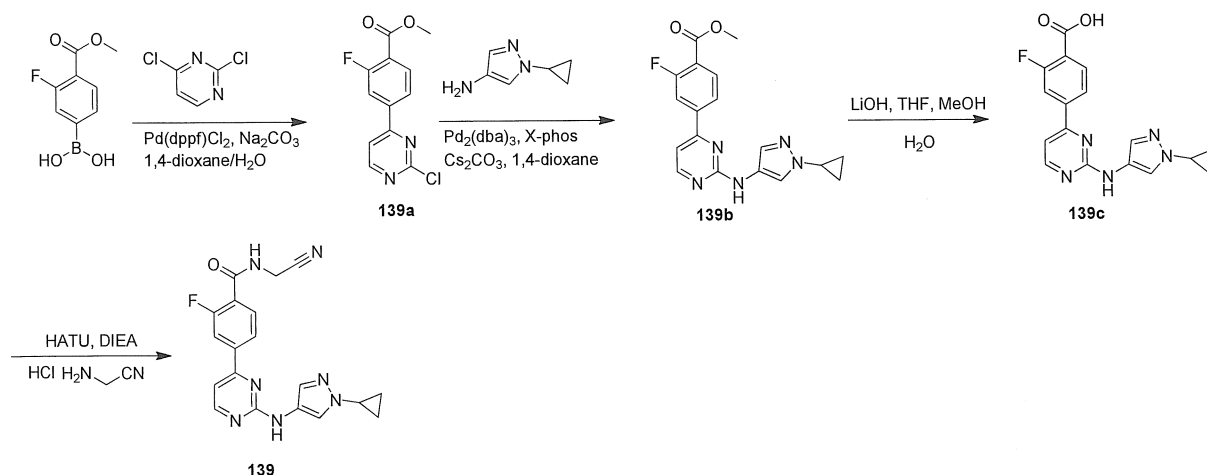
Ví dụ 138



(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(difluoromethyl)pyrimidin-4-yl)-2-florenzamit (138)

Hợp chất 138 (5,8 mg) được tổng hợp trong 5% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 109 sử dụng 109h (113 mg, 0,29 mmol) và (S)-2-aminopropanenitril 2,2,2-trifloaxetat (97 mg, 0,58 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,712 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 442,2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 3H), 6,78 (t, J = 14,4 Hz, 1H), 5,11 - 5,06 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 1,67 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,05 (s, 4H).

Ví dụ 139



Bước 1. Metyl 4-(2-clopyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat (139a)

Axit 3-Flo-4-metoxycacbonylphenylboronic (1 g, 5,1 mmol), 2,4-diclopyrimidin (0,9 g, 6,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (369 mg, 0,51 mmol) và Na₂CO₃ (1,07 g, 10,1 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của 1,4-dioxan và H₂O (10mL, V: V=8: 2). Dung dịch trên được khuấy ở 80 °C khoảng 3 giờ. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với nước (50 mL) và được tách chiết với EtOAc (100 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi silica Cột (PE: EtOAc = 4: 1) để thu được sản phẩm mong muốn như chất rắn màu trắng (1,0 g, 75% năng suất). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 2H), 7,68 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

Bước 2. Metyl 4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat (139b)

Hỗn hợp của hợp chất 139a (1,0 g, 3,76 mmol), 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin (555 mg, 4,51 mmol), Pd₂(dba)₃ (344 mg, 0,38 mmol), X-Phos (358 mg, 0,75 mmol) và Cs₂CO₃ (2,45 g, 7,52 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (15 mL). Hỗn hợp nói trên được khuấy ở 110 °C khoảng 4 giờ. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc trong chân không và chất lỏng được tinh sạch bởi silica Cột (PE: EtOAc = 2: 3) để thu được sản phẩm mong muốn như chất rắn màu trắng (1,0 g, 75% năng suất). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 1,484 phút, m/z (M+H)⁺ = 354,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,10 - 7,08 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 1,20 - 1,15 (m, 2H), 1,06 - 1,02 (m, 2H).

Bước 3. Axit 4-(2-((1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoic (139c)

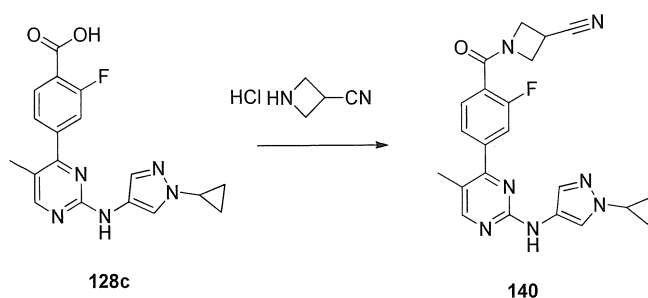
Đối với dung dịch của hợp chất 139b (1 g, 2,83 mmol) trong THF (10 mL) và MeOH (5 mL) được bổ sung dung dịch LiOH (357 mg, 8,50 mmol) trong H₂O (2 mL). Hỗn hợp được khuấy

ở 40 °C khoảng 1 giờ. Hỗn hợp được axit hóa với HCl (1 N) đến pH = ~ 5-6 và được tách chiết với EtOAc (30 mL). Pha hữu cơ (30 mL) được làm khô qua NaSO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn như chất rắn màu vàng (963 mg, 100% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,044 phút, m/z (M+H)⁺ = 340,1.

Bước 4. N-(Xyanometyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-2-flobenzamid (139)

Hợp chất 139 được tổng hợp trong 30% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 139c và 2-aminoaxetonitril hydroclorua như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,144 phút, m/z (M+H)⁺ = 378,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 9,13 (br s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,73 - 3,32 (m, 1H), 1,05 - 0,94 (m, 4H).

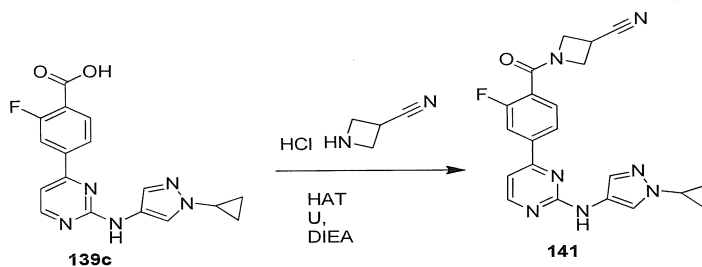
Ví dụ 140



1-(4-(2-((1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-2-flobenzoyl)azetidin-3-cacbonitril (140)

Hợp chất 140 được tổng hợp trong 32% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 128c và azetidin-3-cacbonitril hydroclorua như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,093 phút, m/z (M+H)⁺ = 418,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 3H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,68 - 3,63 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,00 - 0,89 (m, 4H).

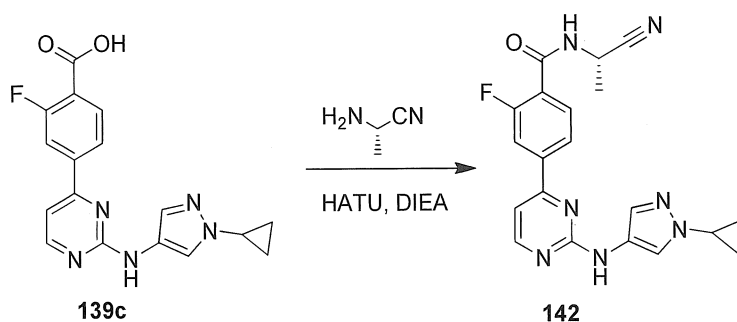
Ví dụ 141



1-(4-(2-((1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoyl)azetidin-3-cacbonitril (141)

Hợp chất 141 được tổng hợp trong 12% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 139c và azetidin-3-cacbonitril hydroclorua như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,383$ phút, m/z (M+H)⁺ = 404,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,22 (m, 4H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 1,05 - 0,93 (m, 4H).

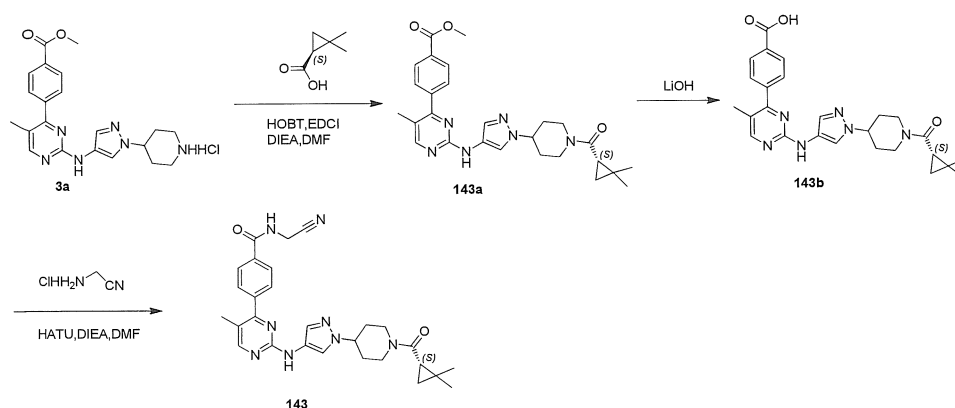
Ví dụ 142



(S)-N-(1-Xyanoetyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-flobenzamid (142)

Hợp chất 142 (15,8 mg) được tổng hợp trong 20% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 139c (67,8mg, 0,20 mmol) và (S)-2-aminopropanitril (28 mg, 0,40 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B). LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,416$ phút, m/z (M+H)⁺ = 392,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 9,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (br, 1H), 7,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,02 - 4,99 (m, 1H), 3,73 - 3,69 (m, 1H), 1,54 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 - 0,93 (m, 4H).

Ví dụ 143



Bước 1. (S)-metyl 4-(2-((1-(1-(2,2-dimetylxcyclopropanacabonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoat (143a)

Hợp chất 143a (200 mg) được tổng hợp trong 54% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 38 sử dụng 3a (300 mg, 0,765 mmol) và (R)-2,2-dimetylxcyclopropanacaboxylic axit (131 mg, 1,148 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,627$ phút, $m/z (M+H)^+ = 489,2$.

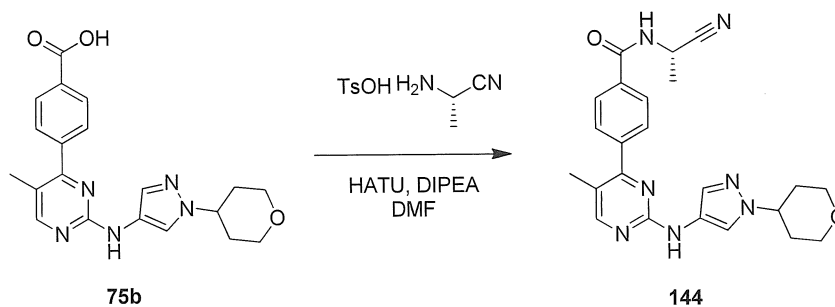
Bước 2. Axit (S)-4-(2-((1-(1-(2,2-dimetylxcyclopropanacabonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (143b)

Hợp chất 143b (194 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 sử dụng 143a (200 mg, 0,41 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,179$ phút, $m/z (M+H)^+ = 475,2$.

Bước 3. (S)-N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(2,2-dimetylxcyclopropanacabonyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (143)

Hợp chất 143 (16,2 mg) được tổng hợp trong 22% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 143b (70 mg, 0,148 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (55 mg, 0,59 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,169$ phút, $m/z (M+H)^+ = 513,2$; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,80 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,63 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 3H), 4,12 (t, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,35 - 3,29 (m, 1H), 2,91 (q, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31 - 2,16 (m, 2H), 1,95 - 1,90 (m, 2H), 1,56 - 1,51 (m, 1H), 1,22 (s, 2H), 1,13 (s, 2H), 1,08 (s, 2H), 0,81 - 0,71 (m, 2H).

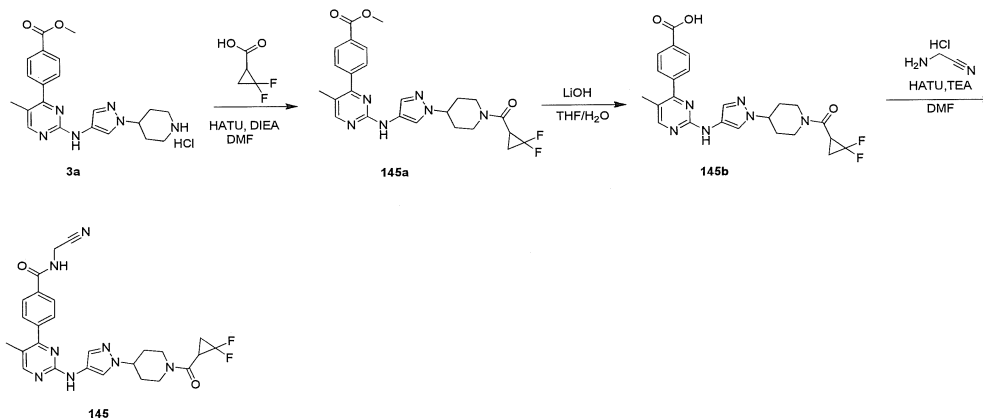
Ví dụ 144



(S)-N-(1-xianoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (144)

Hợp chất 144 (37 mg) được tổng hợp trong 41% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 75b (90 mg, 0,19 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (56 mg, 0,23 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,12$ phút, m/z ($M+H$)⁺ = 432,3; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 7,2, 4,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 1H), 4,08 - 4,03 (m, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,10 - 2,03 (m, 4H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 145



Bước 1. Metyl 4-(2-((1-(1-(2,2-difloxycyclopropanacabonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoat (145a)

Hợp chất 145a (120 mg) được tổng hợp trong 78% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 3a (120 mg, 0,31 mmol) và axit 2,2-difloxycyclopropanecarboxylic (45 mg, 0,37 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,449$ phút, m/z ($M+H$)⁺ = 497,2;

Bước 2. Axit 4-(2-((1-(1-(2,2-Difloxycyclopropanacabonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (145b)

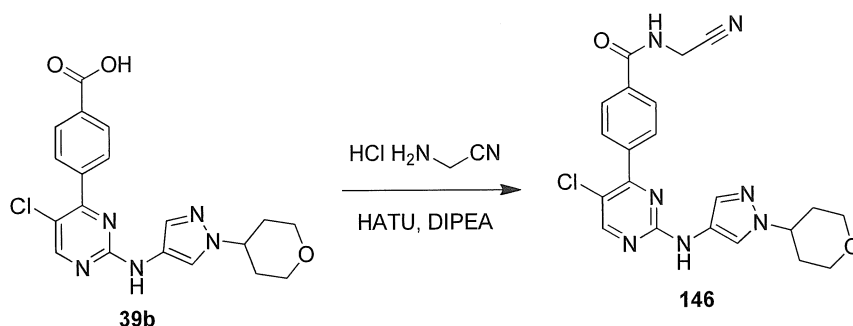
Hợp chất 145b (110 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục

điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 sử dụng 145a (120 mg, 0,24 mmol) và LiOH·H₂O (20 mg, 0,48 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,143 phút, m/z (M+H)⁺ = 483,2.

Bước 3. N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(2,2-difloxycyclopropanacacbonyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (145)

Hợp chất 145 (80 mg) được tổng hợp trong 67% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 145b (110 mg, 0,23 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (42 mg, 0,46 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,385 phút, m/z (M+H)⁺ = 521,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 8,26 (s, 0,6H), 8,11 (s, 0,4H), 8,03 - 7,91 (m, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,50 (s, 0,4H), 7,41 (s, 0,6H), 7,31 (s, 1H), 4,69 - 4,36 (m, 4H), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,09 - 2,90 (m, 1H), 2,74 - 2,59 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 4H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 2,14 - 1,89 (m, 3H).

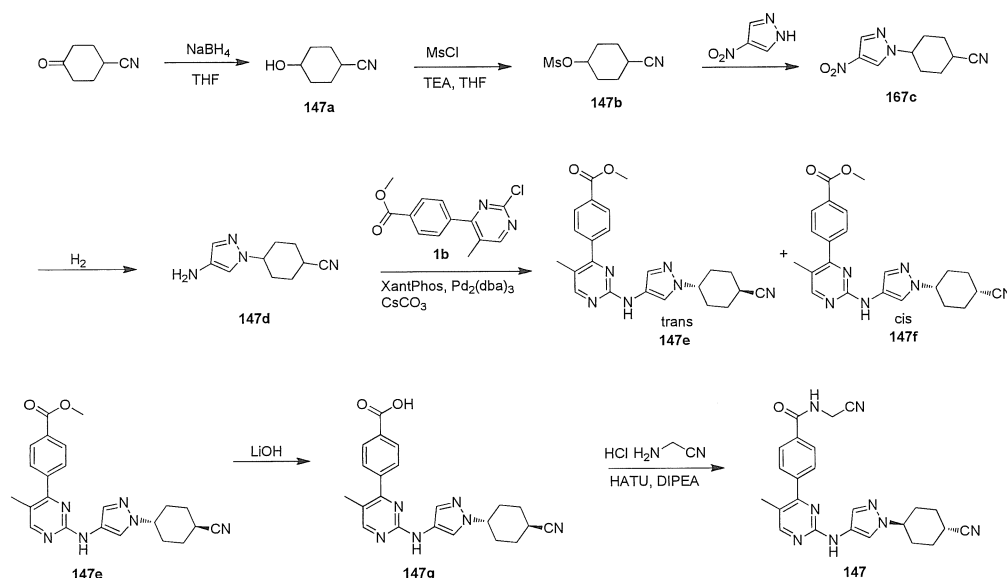
Ví dụ 146



4-(5-clo-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) -N-(xyanometyl)benzamid (146)

Hợp chất 146 (20,2 mg) được tổng hợp trong 22% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 39b (85 mg, 0,21 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (24 mg, 0,26 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,65 phút, m/z (M+H)⁺ = 438,1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 5H), 7,54 (s, 1H), 4,28 - 4,24 (m, 3H), 3,96 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 1,97 - 1,92 (m, 4H).

Ví dụ 147



Bước 1. 4-Hydroxycyclohexanecarbonitril (147a)

Đối với dung dịch 4-xyanoxyclohexanon (2,0 g, 16,24 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung NaBH₄ (1,23 g, 32,48 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Phản ứng được dập tắt với axeton (2 mL). Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 2:1) để thu được sản phẩm mong muốn như dầu không màu (2 g, 100% năng suất). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,74 (br s, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 0,5H), 2,57 - 2,50 (m, 0,5H), 2,15 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,84 - 1,60 (m, 5H), 1,45 - 1,36 (m, 1H).

Bước 2. 4-Xyanoxyclohexyl metansulfonat (147b)

Đối với hỗn hợp của 147a (2 g, 16,1 mmol) và Et₃N (4,8 g, 48,32 mmol) trong DCM (40 mL) được bổ sung MsCl (5,6 g, 48,32 mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: DCM: MeOH = 100: 1) để thu được sản phẩm mong muốn như dầu không màu (1,3 g, 88% năng suất). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,83 - 4,79 (m, 1H), 3,04 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 2,74 - 2,71 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 4H), 1,94 - 1,76 (m, 4H).

Bước 3. 4-(4-Nitro-1H-pyrazol-1-yl)cyclohexanecarbonitril (147c)

Hợp chất 147b (3,0 g, 14,9 mmol), 4-nitro-1H-pyrazol (840 mg, 7,4 mmol) và Cs₂CO₃ (7,2 g, 22,2 mmol) được hòa tan trong NMP (100 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 140 °C khoảng 18 giờ dưới áp suất N₂. Hỗn hợp được pha loãng với nước (100 mL) và được tách chiết với EtOAc (200 mL*2). Lóp hữu cơ được phân tách được rửa với nước muối làm lạnh (200 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 5:1) để thu được sản phẩm mong muốn

(1,04 g, thô) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,31$ phút, m/z (M+H)⁺ = 221,1.

Bước 4. 4-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)cyclohexanecarbonitril (147d)

Hợp chất 147c (1,04 g, 4,75 mmol) và Pd/C (100 mg, 10% paladi trên cacbon được làm ướt với 55% nước) được tạo huyền phù trong MeOH (20 ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới H₂ (50 psi) khoảng 18 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (897mg, thô, 100% năng suất) như chất rắn màu nâu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,48$ phút, m/z (M+H)⁺ = 191,1.

Bước 5. Metyl 4-(2-((1-(trans-4-xyanoxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoat (147e) & Metyl 4-(2-((1-(cis-4-xyanoxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoat (147f)

Hợp chất 147d (897 mg, 4,74 mmol), 1b (1,1 g, 4,31 mmol), Pd₂(dba)₃ (394 mg, 0,43 mmol), XantPhos (205 mg, 0,43 mmol) và CsCO₃ (1,82 g, 5,60 mmol) được hòa tan trong dioxan (30 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 110 °C khoảng 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký cột nhanh (chất rửa giải: PE: EtOAc = 5: 1 đến 1: 1) để tạo thành sản phẩm

147e (218 mg, 13% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,57$ phút, m/z (M+H)⁺ = 417,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 4,16 - 4,13 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,79 - 2,75 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,12 - 2,10 (m, 2H), 2,01 - 1,98 (m, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 4H)

147f (200 mg, 12% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,55$ phút, m/z (M+H)⁺ = 417,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,17 - 4,14 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,18 - 3,16 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02 - 1,95 (m, 4H), 1,93 - 1,86 (m, 2H), 1,76 - 1,71 (m, 2H)

Bước 6. Axit 4-(2-((1-(Trans-4-xyanoxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoic (147g)

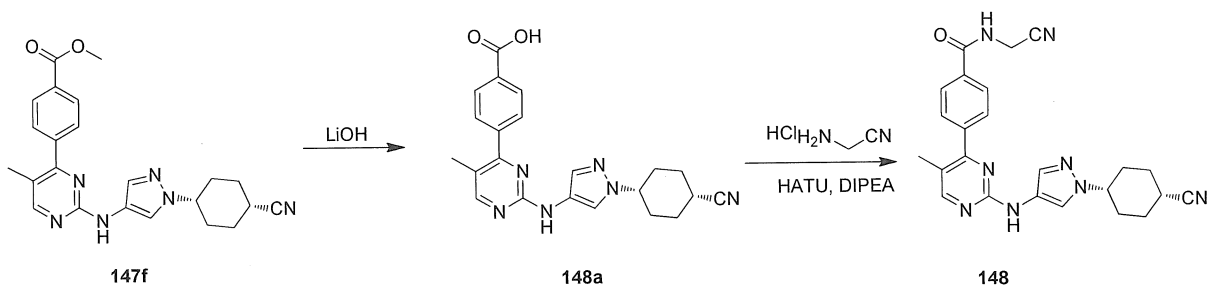
Hợp chất 147g (193 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 sử dụng 147e (200 mg, 0,48 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,18$ phút, m/z (M+H)⁺ = 403,2.

Bước 7. 4-(2-((1-(Trans-4-xyanoxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid (147)

Hợp chất 147 (33,2 mg) được tổng hợp trong 60% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 147g (50 mg, 0,12 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (58 mg, 0,62 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,20$ phút,

m/z ($M+H$)⁺ = 441,2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,27 - 2,25 (m, 5H), 2,18 - 2,16 (m, 2H), 1,90 - 1,73 (m, 4H)

Ví dụ 148



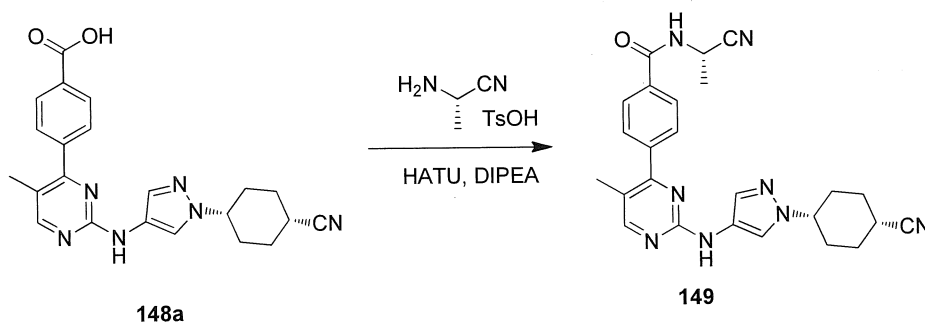
Bước 1. Axit 4-(2-((1-(Cis-4-xyanoxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoic (148a)

Hợp chất 148a được tổng hợp (193mg) trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 với 147f (200 mg, 0,48 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,17 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 403,2.

Bước 2. 4-(2-((1-(Cis-4-xyanoxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid (148)

Hợp chất 148 (9,6 mg) được tổng hợp trong 18% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 148a (50 mg, 0,12 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (11 mg, 0,12 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,04 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 441,2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,10 - 4,08 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 6H), 1,83 - 1,75 (m, 2H).

Ví dụ 149

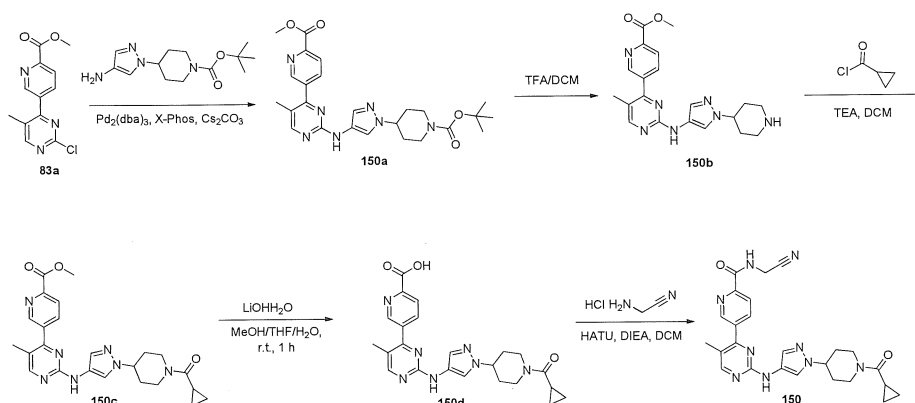


Bước 1. 4-(2-((1-(Cis-4-xyanoxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-N-((S)-1-xyanoeetyl)benzamid (149)

Hợp chất 149 (14,1 mg) được tổng hợp trong 11% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều

chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 148a (120 mg, 0,28 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (67 mg, 0,28 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,19 phút, m/z (M+H)⁺ = 455,2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 5,11 - 5,06 (m, 1H), 4,18 - 4,15 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15 - 2,03 (m, 6H), 1,89 - 1,82 (m, 2H), 1,69 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 150



Bước 1. Metyl 5-(2-((1-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)picolinat (150a)

Hợp chất 150a (135 mg) được tổng hợp trong 32% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 83a (225 mg, 0,86 mmol) và tert-butyl 4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (239 mg, 0,90 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,585 phút, m/z (M+H)⁺ = 494,2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 2,89 (br s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,12 - 2,09 (m, 2H), 1,98 - 1,89 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Bước 2. Metyl 5-(5-metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)picolinat (150b)

Hợp chất 150b (106 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 3 sử dụng hợp chất 150a (135 mg, 0,27 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,104 phút, m/z (M+H)⁺ = 394,2.

Bước 3. Metyl 5-(2-((1-(1-(cyclopropanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)picolinat (150c)

Hợp chất 150c (75 mg) được tổng hợp trong 60% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 24 sử dụng hợp chất 150b (150 mg, 0,27 mmol) và

xyclopropanacarbonyl clorua (34 mg, 0,33 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,372$ phút, m/z (M+H)⁺ = 462,2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,11 (dd, J = 2,0 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,71 - 4,70 (m, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,28 (br s, 1H), 2,80 (br s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 2,01 - 1,98 (m, 2H), 1,81 - 1,75 (m, 1H), 1,02 - 0,98 (m, 2H), 0,80-0,77 (m, 2H).

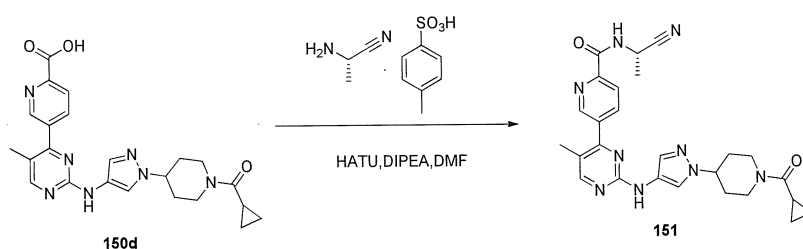
Bước 4. Axit 5-(2-((1-(1-(Xyclopropanacarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)picolinic (150d)

Hợp chất 150d (72 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 sử dụng hợp chất 150c (75 mg, 0,16 mmol) và LiOH.H₂O (14 mg, 0,33 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,041$ phút, m/z (M+H)⁺ = 448,2.

Bước 5. N-(xyanometyl)-5-(2-((1-(1-(xyclopropanacarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)picolinamit (150)

Hợp chất 150 (20 mg) được tổng hợp trong 26% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 150d (80 mg, 0,16 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (74 mg, 0,80 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,226$ phút, m/z (M+H)⁺ = 486,3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,55 - 8,52 (m, 1H), 8,40 - 8,26 (m, 2H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,69 (br s, 1H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,40 - 4,32 (m, 2H), 3,31 (br s, 1H), 2,83 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,17 - 2,14 (m, 2H), 2,02 - 1,96 (m, 2H), 1,82 - 1,76 (m, 1H), 1,03 - 1,00 (m, 2H), 0,81 - 0,77 (m, 2H).

Ví dụ 151

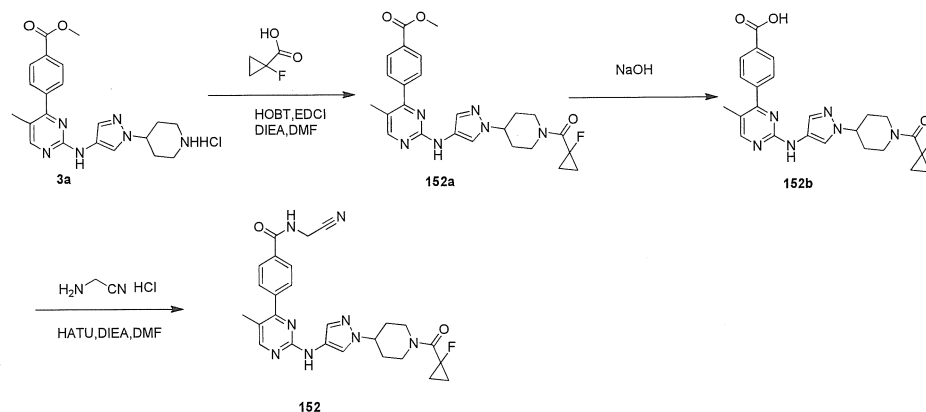


(S)-N-(1-xyanoetyl)-5-(2-((1-(1-(xyclopropanacarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)picolinamit (151)

Hợp chất 151 (18,0 mg) được tổng hợp trong 32% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 150d (50,0 mg, 0,11 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (27,0 mg, 0,11 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1):

$t_R = 3,173$ phút, m/z (M+H)⁺ = 500,3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,10 - 5,06 (m, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 3H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,04 - 1,98 (m, 3H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,60 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,72 - 0,70 (m, 4H).

Ví dụ 152



Bước 1. Metyl 4-(2-((1-(1-(1-floxycyclopropanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoat (152a)

Hợp chất 152a (200 mg) được tổng hợp trong 55% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 38 sử dụng 3a (300 mg, 0,765 mmol) và axit 1-floxycyclopropanecarboxylic (177 mg, 1,148 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,616$ phút, m/z (M+H)⁺ = 479,2.

Bước 2. Axit 4-(2-((1-(1-(1-Floxycyclopropanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (152b)

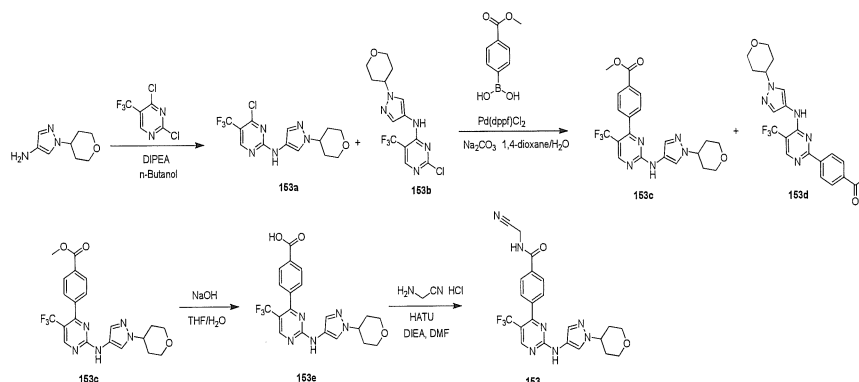
Hợp chất 152b (194 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 sử dụng 152a (200 mg, 0,418 mmol) như các vật liệu ban đầu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 3H), 2,75 (s, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,05 - 1,98 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 0,71 (d, J = 8,4 Hz, 4H).

Bước 3. N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(1-floxycyclopropanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (152)

Hợp chất 152 (5,9 mg) được tổng hợp trong 8% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 152b (70 mg, 0,15 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (55 mg, 0,6 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,977$ phút, m/z (M+H)⁺ = 503,2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz,

2H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 4,49 - 4,36 (m, 5H), 3,32 - 3,02 (m, 2H), 2,33 - 2,20 (m, 5H), 1,98 (s, 2H), 1,36 - 1,22 (m, 4H).

Ví dụ 153



Bước 1. 4-Clo-N-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-amin (153a) & 2-Clo-N-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (153b)

1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin (776 mg, 4,65 mmol), 2,4-diclo-5-(triflometyl)pyrimidin (1 g, 4,65 mmol) và DIPEA (900 mg, 6,97 mmol) được hòa tan trong butan-1-ol (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (200 mL) và được rửa với nước (200 mL). Pha hữu cơ được phân tách được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi cột silica gel (DCM: MeOH = 100:1) để tạo thành hỗn hợp của 153a và 153b dưới dạng dầu vàng (400 mg, 25% năng suất).

Bước 2. Metyl 4-(2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)benzoat (153c) & metyl 4-(4-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)benzoat (153d)

Hỗn hợp của các hợp chất 153a và 153b (400 mg, 1,15 mmol), axit (4-(metoxycarbonyl)phenyl)boronic (228 mg, 1,26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (84 mg, 0,11 mmol) và Na₂CO₃ (243 mg, 2,3 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của 1,4-dioxan và H₂O (15 mL, V: V=4:1). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80 °C khoảng 2 giờ dưới áp suất N₂. Hỗn hợp được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lớp mỏng điều chế (PE: EtOAc = 1:1) để tạo thành 153c như chất rắn màu vàng (60 mg, 10% năng suất) và 153d như chất rắn màu vàng (81 mg, 16% năng suất).

153c: LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,61$ phút, m/z (M+H)⁺ = 448,1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 8,09 (t, $J = 10,4$ Hz, 2H), 8,01 (s, 0,5H), 7,84 (s, 0,5 H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 5,6$ Hz,

1H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 3,95 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,48 - 3,38 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 4H).

153d: LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,67 phút, m/z (M+H)⁺ = 448,1,

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 2,05 - 1,91 (m, 4H).

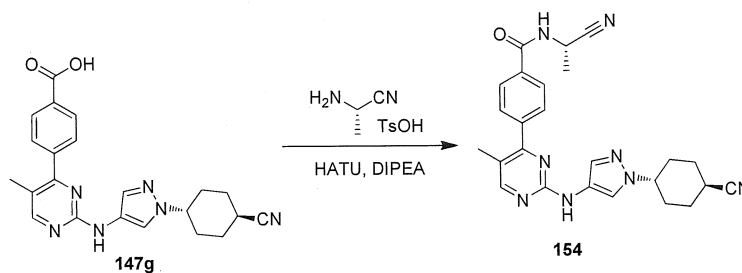
Bước 3. Axit 4-(2-((1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)benzoic (153e)

Hợp chất 153e (58 mg) được tổng hợp trong 99% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 sử dụng 153c (60 mg, 0,12 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,52 phút, m/z (M+H)⁺ = 433,9,

Bước 4. N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)benzamid (153)

Hợp chất 153 (28,8 mg) được tổng hợp trong 47 % năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 153e (58 mg, 0,13 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (36 mg, 0,39 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 8,99 phút, m/z (M+H)⁺ = 472,2, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 0,5H), 8,09 - 7,96 (m, 2,5H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,05 - 4,04 (m, 2H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 4H).

Ví dụ 154



4-

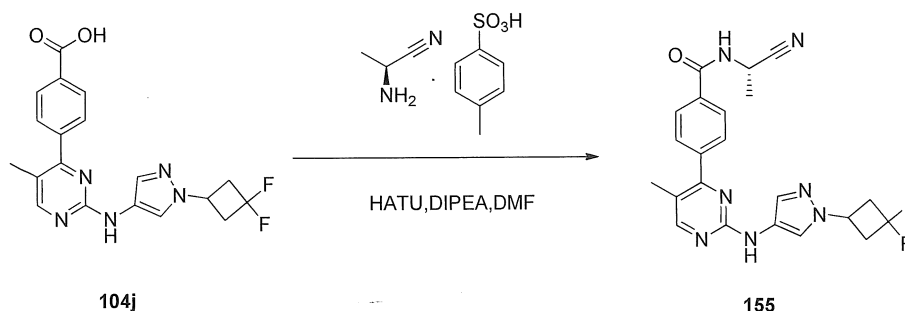
(2-

((1-(Trans-4-xyanoxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-N-((S)-1-xvanoetyl)benzamid (154)

Hợp chất 154 (23,8 mg) được tổng hợp trong 18% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 147g (120 mg, 0,28 mmol) và (S)-2-aminopropionitril 4-metylbenzensulfonat (67 mg, 0,28 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,22 phút, m/z (M+H)⁺ = 455,2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 4,19 - 4,14 (m, 1H),

2,72 - 2,69 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 7H), 1,90 - 1,74 (m, 4H), 1,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

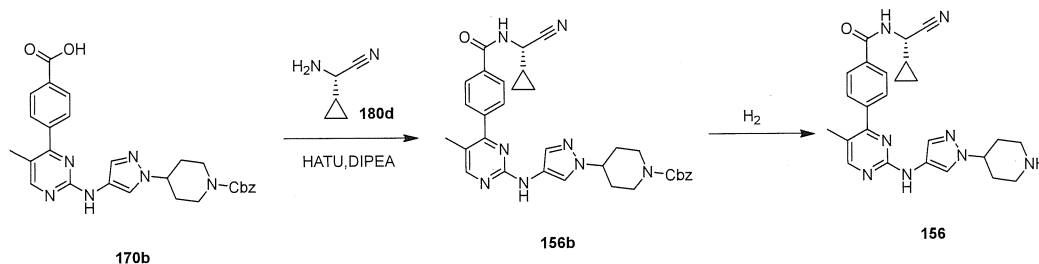
Ví dụ 155



(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-(3,3-difloxyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (155)

Hợp chất 155 (9,0 mg) được tổng hợp trong 20% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 104j (40,0 mg, 0,10 mmol) và (S)-2-aminopropanitril 4-metylbenzensulfonat (28,0 mg, 0,11 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,60 phút, m/z (M+H+18)⁺ = 456,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 5,03 - 4,50 (m, 1H), 4,89 - 4,84 (m, 1H), 3,18 - 3,08 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,56 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 156



Bước 1. Benzyl (S)-4-(4-((4-(4-((xyano(xyclopropyl)metyl)cacbamoyl) phenyl)-5-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (156b)

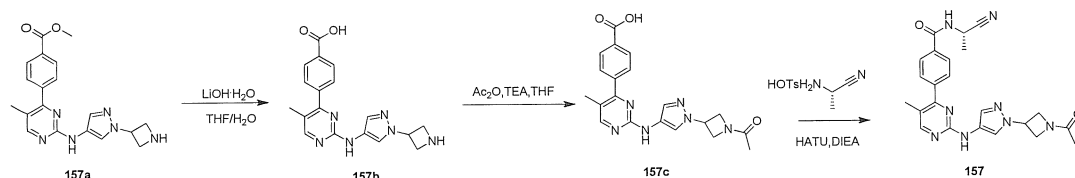
Hợp chất 156b (150 mg) được tổng hợp trong 88% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 với 170b (150 mg, 0,29 mmol) và 180d (43 mg, 0,44 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,42 phút, m/z (M+H)⁺ = 591,3.

Bước 2. (S)-N-(xyano(xyclopropyl)metyl)-4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (156)

Hợp chất 156 (19,8 mg) được tổng hợp trong 17% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 170 với 156 (150 mg, 0,25 mmol) như vật liệu ban đầu.

LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,07$ phút, m/z (M+H) $^+ = 457,2$, 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,54 - 4,48 (m, 1H), 3,56 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,24 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,32 - 2,24 (m, 7H), 1,56 - 1,53 (m, 1H), 0,82 - 0,75 (m, 2H), 0,67 - 0,56 (m, 2H).

Ví dụ 157



Bước 1. Axit 4-(2-((1-(Azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoic (157b)

Hợp chất 157b (373 mg, thô) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 sử dụng 157a (208 mg, 0,57 mmol) và LiOH.H₂O (125 mg, 2,86 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,76$ phút, m/z (M+H) $^+ = 351,1$.

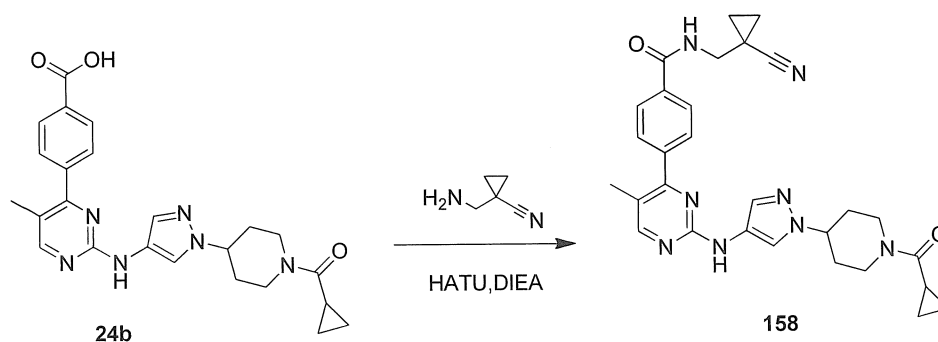
Bước 2. Axit 4-(2-((1-(1-Axetylazetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (157c)

Hợp chất 157b (206 mg, 0,571 mmol) và TEA (173 mg, 1,713 mmol) được hòa tan trong THF (6 mL) được theo bởi sự bổ sung của Ac₂O (70 mg, 0,685 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với HCl (2N) và được cô đặc để tạo thành chất lỏng. Đối với chất lỏng được bổ sung H₂O (2 mL) và được lọc. Bánh lọc được làm khô để tạo thành sản phẩm mong muốn (67 mg, 30%) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,97$ phút, m/z (M+H) $^+ = 393,1$

Bước 3. (S)-4-(2-((1-(1-Axetyl)azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid (157)

Hợp chất 157 (17,1 mg) được tổng hợp trong 25% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 157c (60 mg, 0,153 mmol) và (S)-2-aminopropionitril 4-metylbenzensulfonat (48 mg, 0,199 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,82$ phút, m/z (M+H) $^+ = 445,2$, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 3H), 7,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,65 (s 1H), 5,23 - 5,17 (m, 1H), 5,06 - 4,99 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,37 - 4,33 (m, 1H), 4,25 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,08 - 4,04 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

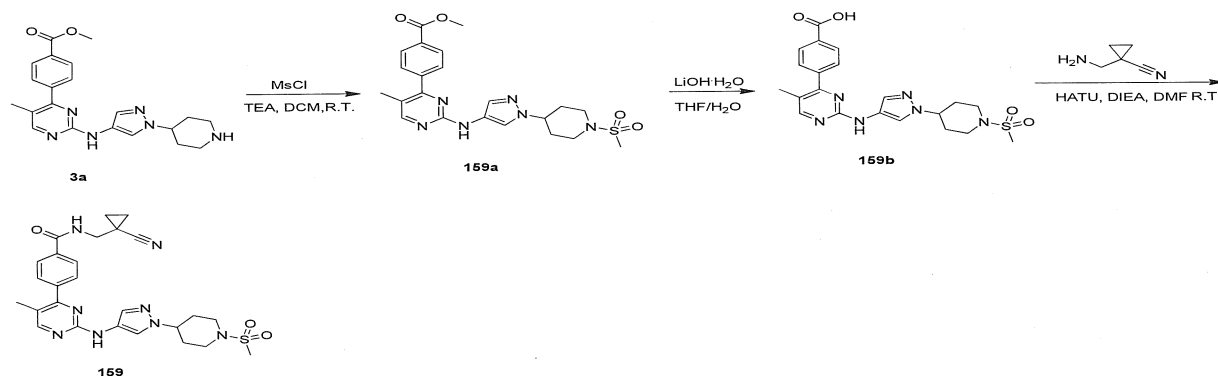
Ví dụ 158



N-((1-cyano-2-methyl-2-(cyanomethyl)propyl)amino)-4-(2-((1-(1-cyclopropylcarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide (158)

Hợp chất 158 (32 mg) được tổng hợp trong 40% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 24b (80 mg, 0,22 mmol) và 1-(aminomethyl)cyclopropanecarbonitril (26 mg, 0,27 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,094 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 525,3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 9,04 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 3H), 3,47 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 3H), 1,84 - 1,67 (m, 2H), 1,24 - 1,15 (m, 4H), 0,72 (s, 4H).

Ví dụ 159



Bước 1. Methyl 4-(5-methyl-2-((1-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (159a)

Hợp chất 3a (100 mg, 0,25 mmol) và TEA (76 mg, 0,75 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C khoảng 5 phút. Sau đó MsCl (57 mg, 0,5 mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy khoảng 30 phút ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (10 mL). Hỗn hợp thu được được rửa với nước (5 mL), nước muối làm lạnh (5 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô để tạo thành sản phẩm thô

(117 mg, 99% năng suất) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,537$ phút, $m/z (M+H)^+ = 471,1$.

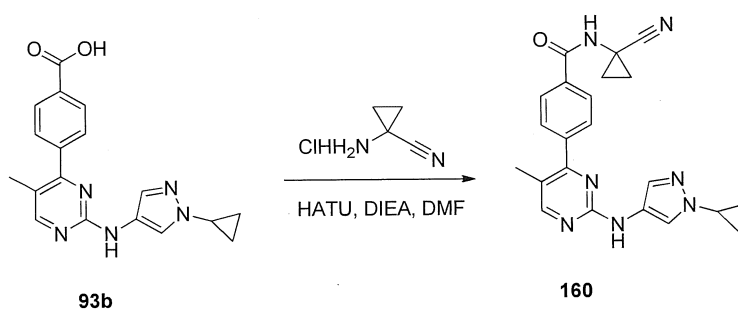
Bước 2. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (159b)

Hợp chất 159a (117 mg, 0,25mmol) và $LiOH \cdot H_2O$ (52,5 mg, 1,25 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của THF và H_2O (8 mL, V: V=1: 1). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi cột đảo (Axetonitril trong nước từ 5% đến 25%) để tạo thành sản phẩm (110 mg, 96% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,080$ phút, $m/z (M+H)^+ = 457,1$.

Bước 3. N-((1-xyanoxyclopropyl)metyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-(metyl sulfonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (159)

Hợp chất 159 (81,5 mg) được tổng hợp trong 64% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 159b (110 mg, 0,24 mmol) và 1-(aminometyl)xyclopropanacarbonitril (456 mg, 1,2 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,088$ phút, $m/z (M+H)^+ = 535,0$, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,44 (s, 1H), 9,02 - 9,05 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,92 (br s, 1H), 7,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 3,64 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,94 - 2,68 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 1,96 - 1,89 (m, 4H), 1,26 - 1,23 (m, 2H), 1,20 - 1,13 (m, 2H).

Ví dụ 160

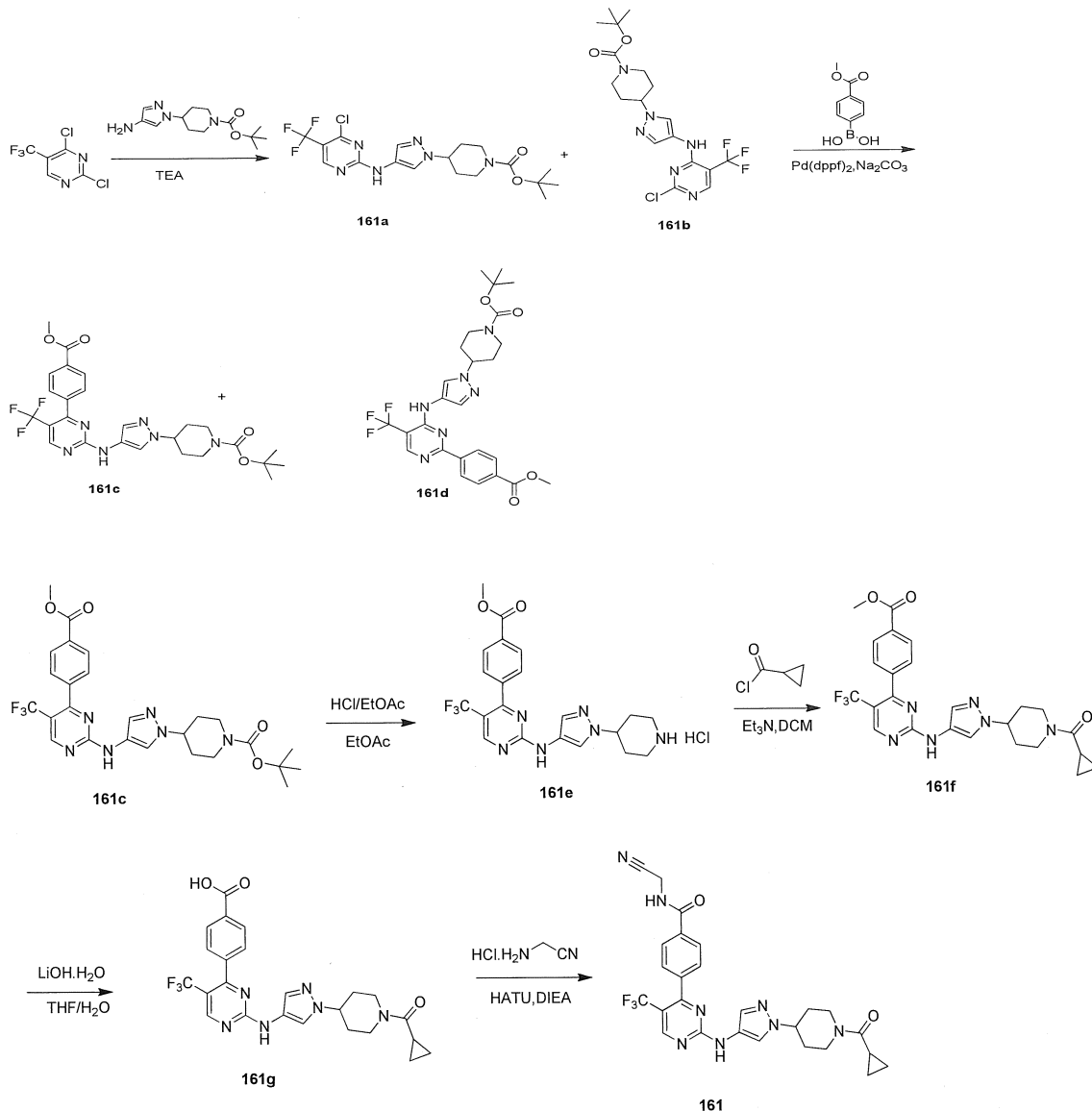


N-(1-xyanoxyclopropyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (160)

Hợp chất 160 (8 mg) được tổng hợp trong 10% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 93b (70 mg, 0,21 mmol) và 1-aminoxyclopropanacarbonitril hydroclorua (25 mg, 0,21 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,127$ phút, $m/z (M+H)^+ = 400,2$, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,43 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,47

(s, 1H), 3,66 - 3,63 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,60 - 1,57 (m, 2H), 1,33 - 1,29 (m, 2H), 0,98 - 0,90 (m, 4H).

Ví dụ 161



Bước 1. Tert-butyl 4-(4-((4-clo-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (161a) & Tert-butyl 4-(4-((2-clo-5-(triflometyl) pyrimidin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (161b)

Đối với dung dịch 2,4-diclo-5-(triflometyl)pyrimidin (500 mg, 2,31 mmol) và tert-butyl 4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (493 mg, 1,85 mmol) trong n-BuOH (15 mL) được bổ sung DIPEA (596 mg, 4,62 mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc và chất lỏng được tinh sạch bởi FCC (PE: EtOAc = 3: 1) để thu được các hợp chất ở tiêu đề (825 mg, 100% năng suất) dưới dạng hỗn hợp. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,58 và 1,67,

m/z (M+H)⁺ = 391,1.

Bước 2. Tert-butyl 4-(4-((4-(4-(metoxycacbonyl)phenyl)-5-(triflometyl) pyrimidin -2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (161c) & Tert-butyl 4-(4-((2-(4-(metoxycacbonyl)phenyl)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (161d)

Hỗn hợp của các hợp chất 161a và 161b (450 mg, 1,01 mmol), axit (4-(metoxycacbonyl)phenyl)boronic (144 mg, 1,11 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,03 mmol) và Na₂CO₃ (213 mg, 2,01 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của 1,4-dioxan và H₂O (20 mL, V:V = 4:1). Dung dịch trên được khuấy ở 80 °C khoảng 3 giờ dưới N₂. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô và chất lỏng được tinh sạch bởi FCC (PE: EtOAc = 5:1) để thu được hợp chất ở tiêu đề 161c (210 mg, 38%) như chất rắn màu vàng và 161d (140 mg, 25%) như chất rắn màu vàng.

161c: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 6,8 Hz, 1,6 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 2,08 - 2,05 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

161d: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 16,4Hz, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 2H), 8,01 (s, 0,5H), 7,76 (s, 0,5H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,91 - 2,87 (m, 2H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 2H), 1,42 - 1,36 (m, 9H).

Bước 3. Metyl 4-(2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)benzoat hydroclorua (161e)

Hợp chất 161e (169 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 3 sử dụng 161c (207 mg, 0,38 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,51 phút, m/z (M+H)⁺ = 447,1.

Bước 4. Metyl 4-(2-((1-(1-(xyclopropanacacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol -4-yl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)benzoat (161f)

Hợp chất 161f (220 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự Ví dụ 21 sử dụng 161e (169 mg, 0,38 mmol) và xyclo propanacacbonyl clorua (48 mg, 0,45 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,64 phút, m/z (M+H)⁺ = 515,1.

Bước 5. Axit 4-(2-((1-(1-(Xyclopropanacacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)benzoic (161g)

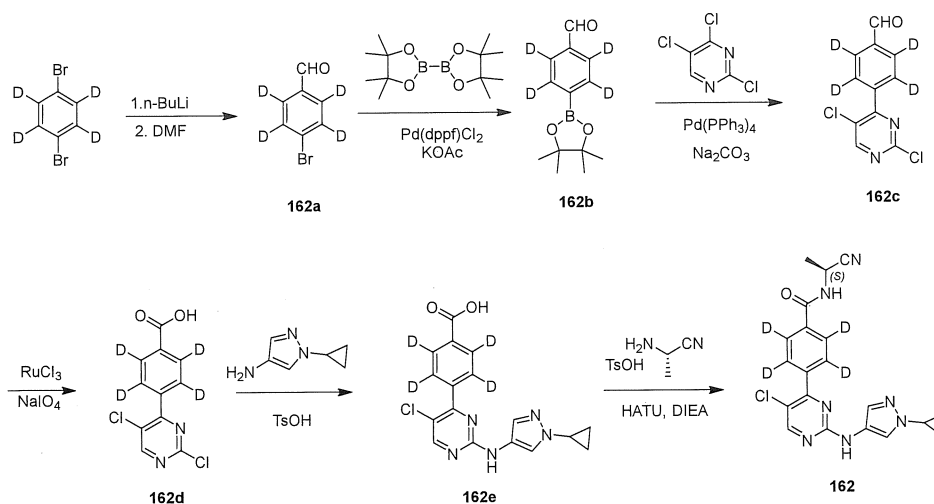
Hợp chất 161g (214 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục

điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 sử dụng 161f (220 mg, 0,43 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,18$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 501,1$.

Bước 6. N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(xyclopropanacacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)benzamid (161)

Hợp chất 161 (60 mg) được tổng hợp trong 52% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 161g (150 mg, 0,18 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (18 mg, 0,20 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 8,67$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 539,3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 8,03 - 8,00 (m, 3H), 7,74 - 7,60 (m, 3H), 4,46 - 4,37 (m, 5H), 3,37 - 3,21 (m, 1H), 2,75 - 2,74 (m, 1H), 2,08 - 1,66 (m, 5H), 0,72 (s, 4H).

Ví dụ 162



Bước 1. 4-Brombenzaldehyt-2,3,5,6-d₄ (162a)

Đối với dung dịch 1,4-dibrombenzen-2,3,5,6-d₄ (4,0 g, 16,7 mmol) trong THF (40 mL) được bổ sung n-BuLi (10 mL, 2,5 M trong THF) ở -70 °C. Sau khi khuấy khoảng 2 giờ ở nhiệt độ này, DMF (1,46 g, 20 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp thu được được làm nóng chậm đến nhiệt độ phòng và được khuấy khoảng 30 phút. Nước (500 mL) được bổ sung để dập tắt phản ứng. Hỗn hợp được tách chiết với EtOAc (500 mL). Lớp hữu cơ được phân tách được rửa với nước muối làm lạnh (200 mL*2), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (3,0 g, 95% năng suất) như chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,01 (s, 1H).

Bước 2. 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyt-2,3,5,6-d₄ (162b)

Hợp chất 162a (3,0 g, 15,9 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (4,0 g, 15,9 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,17g, 1,6 mmol) và KOAc (3,12 g, 31,8 mmol) được tạo huyền

phủ trong dioxan (30 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy khoảng 2 giờ ở 80 °C dưới áp suất N₂. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô và chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 5: 1) để tạo thành hỗn hợp ở tiêu đề (3,0 g, 80% năng suất) như chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 1,32 (s, 12H).

Bước 3. 4-(2,5-Diclopyrimidin-4-yl)benzaldehyt-2,3,5,6-d₄ (162c)

Hợp chất 162b (3,0 g, 12,7 mmol), 2,4,5-triclopyrimidin (3,5 g, 19,1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (733 mg, 0,6 mmol) và Na₂CO₃ (2,7 g, 25,4 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của dioxan và H₂O (30 mL, V: V = 2: 1). Hỗn hợp được khuấy khoảng 2 giờ ở 80 °C dưới áp suất N₂. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô và chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 5:1) để tạo thành hỗn hợp ở tiêu đề (1,5 g, 47% năng suất) như chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H).

Bước 4. Axit 4-(2,5-Diclopyrimidin-4-yl)benzoic-2,3,5,6-d₄ (162d)

Hợp chất 162c (1,4 g, 5,5 mmol), NaIO₄ (3,5 g, 16,5 mmol) và RuCl₃ (566 mg, 2,7 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của ACN (15 mL) và H₂O (8 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với nước (100 mL) và được tách chiết với EtOAc (100 mL). Lớp hữu cơ được phân tách được rửa với nước (100 mL), được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 1: 5) để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (620 mg, 41% năng suất) như chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,31 (s, 1H), 8,08 (s, 1H).

Bước 5. Axit 4-(5-Clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic-2,3,5,6-d₄ (162e)

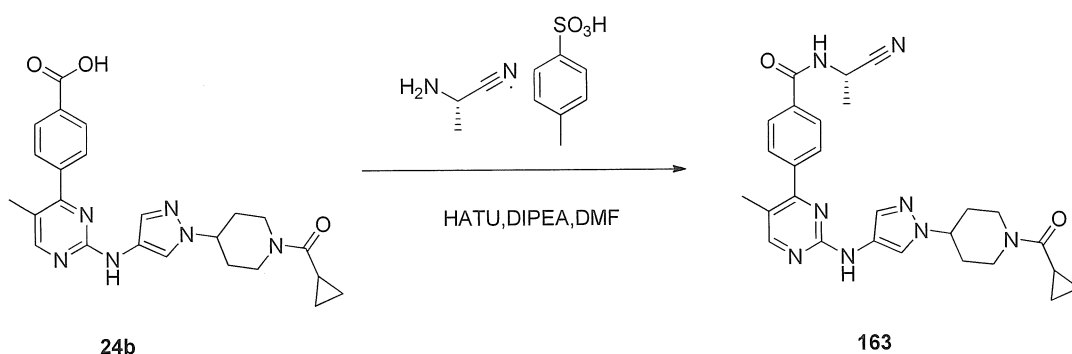
Hợp chất 162d (600 mg, 2,2 mmol), 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin (464 mg, 2,9 mol) và TsOH.H₂O (42 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong dioxan (10 mL) và hỗn hợp thu được được khuấy khoảng 28 giờ ở 120 °C. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô và chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: DCM: MeOH = 20: 1) để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (300 mg, 38% năng suất) như chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,69 - 3,66 (m, 1H), 1,23 - 0,94 (m, 2H), 0,93 - 0,89 (m, 2H).

Bước 6. (S)-4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xycyanoetyl)benzamid-2,3,5,6-d₄ (162)

Hỗn hợp của 162e (270 mg, 0,75 mmol), (S)-2-aminopropannitril 4-metyl benzensulfonat (363 mg, 1,50 mmol), HATU (855 mg, 2,25 mmol) và DIEA (484 mg, 3,75 mmol) trong DMF (3

mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc đến khô và chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề như chất rắn màu vàng (270 mg, 88% năng suất). LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,65$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 412,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (s, 1H), 9,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,06 - 4,99 (m, 1H), 3,70 - 3,64 (m, 1H), 1,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,01 - 0,98 (m, 2H), 0,93 - 0,89 (m, 2H).

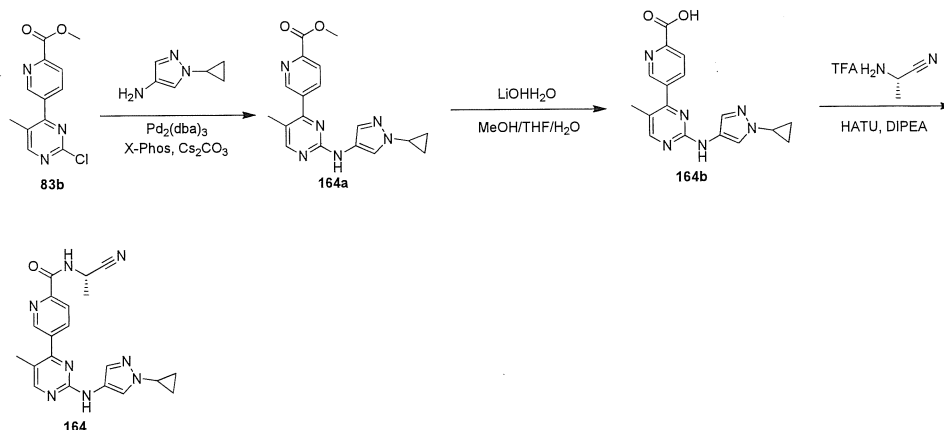
Ví dụ 163



(S)-N-(1-xyanoethyl)-4-(2-((1-(1-(cyclopropanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamidit (163)

Hợp chất 163 (45,0 mg) được tổng hợp trong 69% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 24b (60,0 mg, 0,13 mmol) và (S)-2-aminopropanenitril 4-methylbenzenesulfonat (34,3 mg, 0,14 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,283$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 499,3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,43 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,04 - 5,02 (m, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 3H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 2,74 - 2,73 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 3H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,72 - 0,70 (m, 4H).

Ví dụ 164



Bước 1. Metyl 5-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)picolinat (164a)

Hợp chất 164a (180 mg) được tổng hợp trong 51% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 83b (264 mg, 1,0 mmol) và 1-xyclo propyl-1H-pyrazol-4-amin (135 mg, 1,1 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,308$ phút, m/z (M+H) $^+ = 351,2$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,58 - 3,55 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,15 - 1,11 (m, 2H), 1,02 - 0,97 (m, 2H).

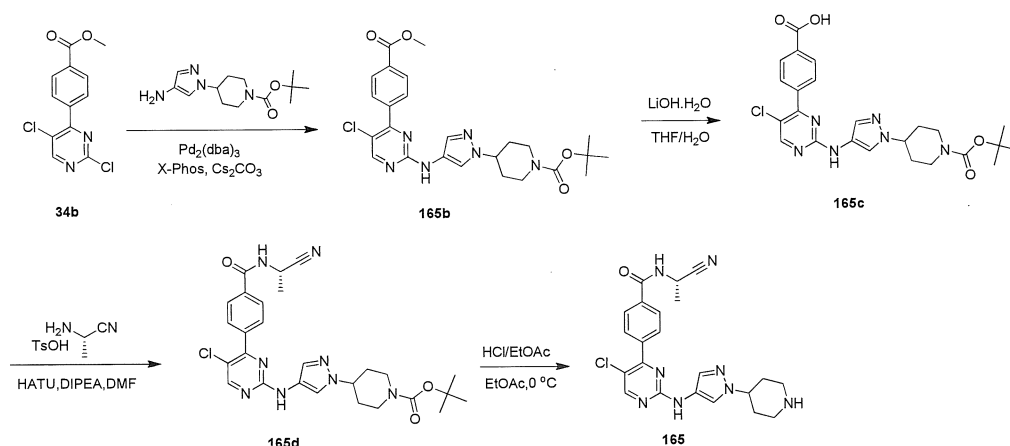
Bước 2. Axit 5-(2-((1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)picolinic (164b)

Hợp chất 164b (100 mg) được tổng hợp trong 65% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 83 sử dụng hợp chất 164a (160 mg, 0,46 mmol) và $LiOH \cdot H_2O$ (38 mg, 0,91 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 2): $t_R = 3,282$ phút, m/z (M+H) $^+ = 337,2$.

Bước 3. (S)-N-(1-xyanoetyl)-5-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)picolinamit (164)

Hợp chất 164 (3,5 mg) được tổng hợp trong 3% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng hợp chất 164b (90 mg, 0,27 mmol) và (S)-2-aminopropannitril trifloaxetat (92 mg, 0,54 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,382$ phút, m/z (M+H) $^+ = 389,2$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H), 8,36 - 8,31 (m, 3H), 8,15 (d, $J = 1,6$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,17 - 5,14 (m, 1H), 3,59 - 3,56 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,51 - 1,11 (m, 2H), 1,03 - 0,98 (m, 2H).

Ví dụ 165



Bước 1. Tert-butyl 4-(4-((5-clo-4-(4-(metoxycacbonyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (165b)

Hợp chất 165b (308 mg) được tổng hợp trong 9% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 50 sử dụng 34b (2 g, 7,0 mmol) và tert-butyl 4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (2,8 g, 10,6 mol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,77$ phút, m/z (M+H)⁺ = 513,2.

Bước 2. Axit 4-(2-((1-(1-(Tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-clopyrimidin-4-yl)benzoic (165c)

Hợp chất 165b (300 mg, 0,59 mmol) và LiOH.H₂O (123 mg, 2,93 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của THF và H₂O (20 mL, V: V=19: 1). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40 °C qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc đến khô để thu được thô sản phẩm (290 mg, 100% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,22$ phút, m/z (M+H)⁺ = 499,1.

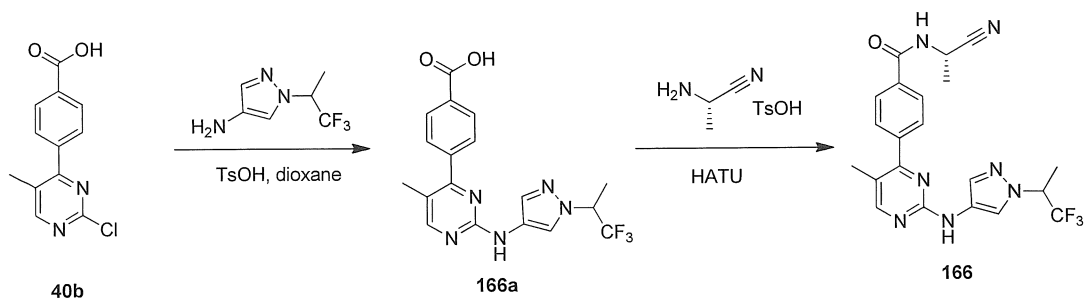
Bước 3. (S)-Tert-butyl 4-(4-((5-clo-4-(4-((1-xyanoetyl)cacbamoyl)phenyl) pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (165d)

Hợp chất 165d (230 mg) được tổng hợp trong 72% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 165c (290 mg, 0,58 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (155 mg, 0,64 mmol) như các vật liệu ban đầu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 - 8,02 (m, 2H), 7,98 - 7,85 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 5,06 - 4,99 (m, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 4,04 - 4,00 (m, 2H), 3,00 - 2,79 (m, 2H), 1,99 - 1,95 (m, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H).

Bước 4. (S)-4-(5-clo-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid (165)

Đối với dung dịch 165d (100 mg, 0,18 mmol) trong EtOAc (10 mL) được bổ sung dung dịch HCl(g) trong EtOAc (2N, 4 mL) ở 0 °C. Sau khi khuấy khoảng 7 giờ ở 0 °C, hỗn hợp được cô đặc trong chân không dưới 10 °C. Chất lỏng được hòa tan trong MeOH (6 mL). Nhựa Amberlist 21^(R) được bổ sung vào hỗn hợp để điều chỉnh giá trị pH tới lớn hơn 7, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 30 phút và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô và chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để tạo thành sản phẩm (9,0 mg, 11% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,10$ phút, m/z (M+H)⁺ = 451,2, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 5H), 7,50 (s, 1H), 5,00 - 4,95 (m, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,07 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,98 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,56 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 166



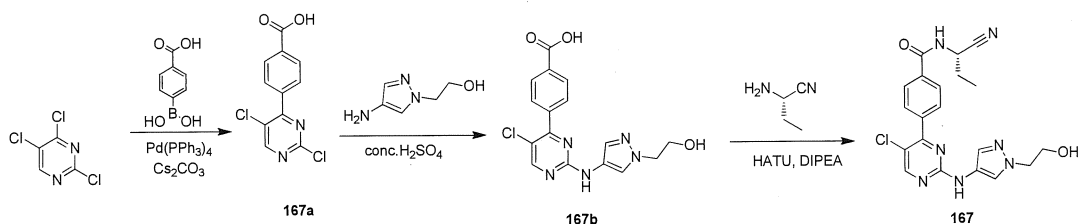
Bước 1. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (166a)

Hợp chất 166a (80 mg) được tổng hợp trong 24% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước sáu của ví dụ 64 sử dụng 40b (200 mg, 0,81 mmol) và 1-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-amin (173 mg, 0,97 mmol) như các vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,08 (br s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,41 - 5,33 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 2. N-((S)-1-Xyanoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (166)

Hợp chất 166 (4,9 mg) được tổng hợp trong 11% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 166a (40 mg, 0,10 mmol) và (S)-2-aminopropanitril 4-metylbenzensulfonat (48 mg, 0,20 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,20$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 444,2$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,53 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,39 - 5,35 (m, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 167



Bước 1. Axit 4-(2,5-Diclopyrimidin-4-yl)benzoic (167a)

2,4,5-Triclopyrimidin (81,5 g, 450 mmol) và axit 4-boronobenzoic (50 g, 300 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của 1,4-dioxan và H₂O (1350 mL, V: V= 2: 1) được theo bởi các sự bổ sung lần lượt của Na₂CO₃ (63,6 g, 600 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (17,3 g, 15 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80 °C khoảng 18 giờ dưới môi trường khí N₂. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được

pha loãng với nước (1 L) và được tách chiết với EtOAc/MeOH (2 L.). Lớp nước được phân tách được điều chỉnh đến pH = 4~5 với dung dịch nước HCl (2 N). Hỗn hợp được tách chiết với EtOAc/MeOH (1,1 L*2, V: V = 1: 1). Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (500 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong MeOH (1 L) và được khuấy khoảng 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Chất rắn được lọc và được làm khô để thu được hợp chất mong muốn (38,5 g, 48% năng suất) như chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,27 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

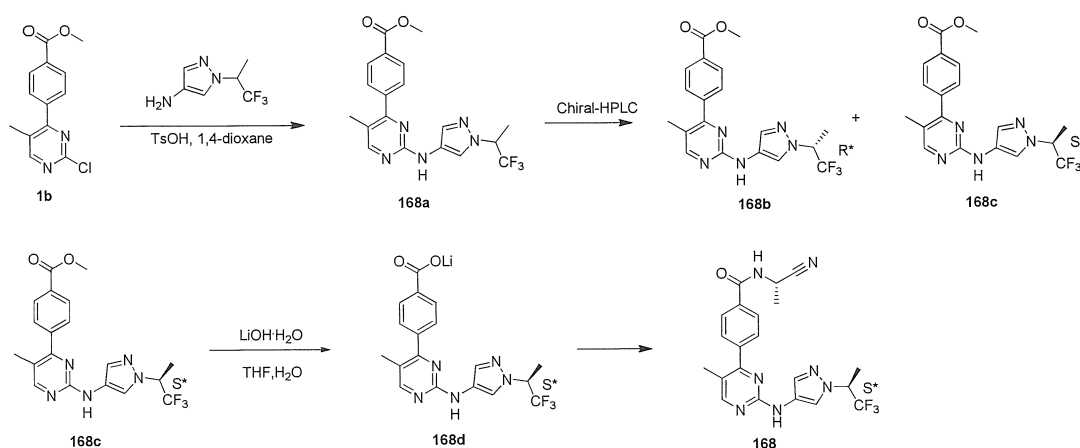
Bước 2. Axit 4-(5-Clo-2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoic (167b)

Hợp chất 167a (500 mg, 1,87 mmol) và 2-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)etanol (478 mg, 3,73 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của 1,4-dioxan và NMP (10 mL, V: V=1:1) được theo bởi sự bổ sung của H₂SO₄ đặc (1 giọt). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 120 °C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước muối làm lạnh (50 mL) và được tách chiết với hỗn hợp của EtOAc và MeOH (50 mL*3, V: V= 10: 1). Lớp hữu cơ được kết hợp được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi FCC (dung môi rửa giải hấp: DCM: MeOH = 5: 1) để tạo thành sản phẩm mong muốn (120 mg, 18% năng suất) như chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,89 - 7,94 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,08 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

Bước 3. (S)-4-(5-Clo-2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamid (167)

Hợp chất 167 (16,5 mg) được tổng hợp trong 23% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 167b (60 mg, 0,17 mmol) và (S)-2-aminobutannitril (21 mg, 0,25 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 5,87 phút, m/z (M+H)⁺ = 426,1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 - 7,89 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 4,92 - 4,90 (m, 1H), 4,87 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,09 - 4,07 (m, 2H), 3,71 - 3,66 (m, 2H), 1,95 - 1,90 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 168



Bước 1. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (168a)

Hợp chất 168a (600 mg) được tổng hợp trong 31% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự của ví dụ 69 với 1b (1,3 g, 7,26 mmol) và 1-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-amin (1,2 g, 4,58 mmol) như các vật liệu ban đầu. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 5,40 - 5,33 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Bước 2. (R*)-metyl 4-(5-metyl-2-((1-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat isomor 1 (168b) và (S*)-metyl 4-(5-metyl-2-((1-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat isomor 2 (168c)

Hợp chất 168a (600 mg) được phân tách bởi Chiral-HPLC (Phương pháp, Cột: CHIRALPAK IB, Kích thước hạt 5 um, 4,6 mm * 250 mmL; Hex:EtOH = 70:30, 30 mL/phút, 254 nm) để thu được hai đồng phân được chỉ định tùy ý 168b (257 mg, năng suất 43%, t_R = 7,19 phút) và 168c (250 mg, năng suất 42%, t_R = 5,79 phút).

Bước 3. Lithi (S*)-4-(5-metyl-2-((1-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (168d)

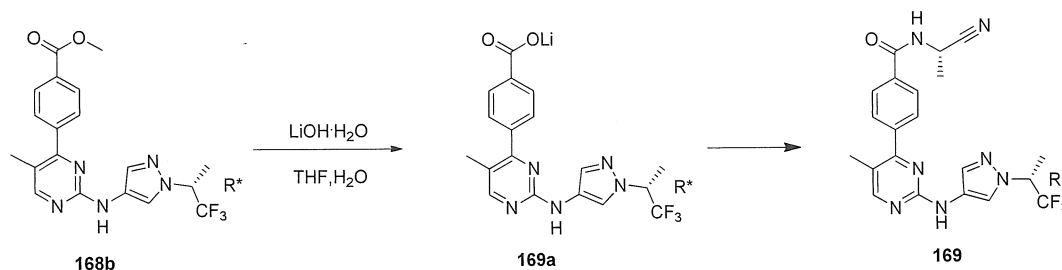
Hỗn hợp của 168c (250 mg, 0,62 mmol) và LiOH.H₂O (52 mg, 1,23 mmol) trong THF (8 mL) và H₂O (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 4 giờ. Hỗn hợp được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (245 mg, năng suất 100%) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 1,00 phút, m/z (M-Li+OH+H)⁺ = 392,1.

Bước 4. N-((S)-1-xanoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-((S*)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (168)

Hợp chất 168 (43 mg) được tổng hợp trong 40% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự của ví dụ 1 sử dụng 168d (98 mg, 0,24 mmol) và (S)-2-amino propanitril 4-

methylbensensulfonat (76 mg, 0,31 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,60 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 444,2, ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,53 (s, 1H), 9,26 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,38 - 5,34 (m, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 169



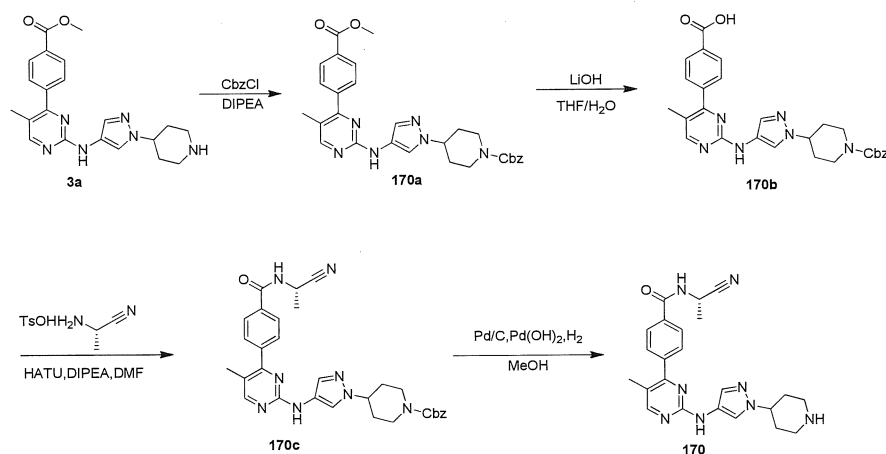
Bước 1. Lithi (R*)-4-(5-metyl-2-((1-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (169a)

Hợp chất 169a (225 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự của ví dụ 168 sử dụng 168b (230 mg, 0,57 mmol)) các nguyên liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,21 phút, m/z ($M-Li+OH+H$)⁺ = 392,4.

Bước 2. N-((S)-1-xyanoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-(R*)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (169)

Hợp chất 169 (43 mg) được tổng hợp trong 34% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự của ví dụ 1 sử dụng 169a (117 mg, 0,29 mmol) và (S)-2-amino-3-methylbutanenitril 4-methylbensensulfonat (93 mg, 0,38 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,60 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 444,2, ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,53 (s, 1H), 9,26 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,38 - 5,34 (m, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 170



Bước 1. Benzyl 4-(4-((4-(4-(metoxycacbonyl)phenyl)-5-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (170a)

Hợp chất 3a (600 mg, 1,53 mmol) và DIPEA (987 mg, 7,65 mmol) được hòa tan trong DCM (10 mL). CbzCl (340 mg, 1,99 mmol) được bổ sung ở 0 °C. Sau khi khuấy khoảng 1 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (60 mL) và được tách chiết với EtOAc (50 mL*2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (50 mL*3), được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô để thu được hợp chất mong muốn (807 mg) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,72 phút, m/z (M+H)⁺ = 527,2.

Bước 2. Axit 4-(2-((1-(1-((Benzyloxy)cacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (170b)

Hợp chất 170a (800 mg, 1,52 mmol) và LiOH·H₂O (319 mg, 7,60 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của THF và H₂O (9,5 mL, V: V = 16: 3). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40 °C khoảng 18 giờ. Sau khi làm lạnh dưới nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và được tách chiết với EtOAc (50 mL). Lớp nước được phân tách được điều chỉnh đến pH = 2~3 với HCl (1N). Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất mong muốn (600 mg, 77% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,24 phút, m/z (M+H)⁺ = 513,2.

Bước 3. (S)-Benzyl 4-(4-((4-(4-((1-xanoetyl)cacbamoyl)phenyl)-5-metyl pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (170c)

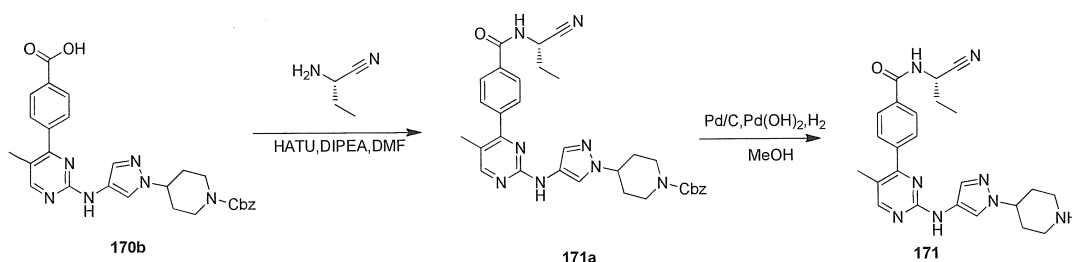
Hợp chất 170b (200 mg, 0,390 mmol), (S)-2-aminopropannitril 4-metyl benzensulfonat (104 mg, 0,430 mmol), HATU (741 mg, 1,95 mmol) và DIPEA (252 mg, 1,95 mmol) được hòa tan trong DMF (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (40 mL) và được tách chiết với EtOAc (35 mL*2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (50 mL*2), được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc để tạo thành chất lỏng như là được tinh sạch bởi sắc ký ngược (CH₃CN trong nước từ 5 đến 95%) để thu được hợp chất ở tiêu đề (170 mg, 78% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 2,25 phút, m/z (M+H)⁺ = 565,0.

Bước 4. (S)-N-(1-Xanoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (170)

Hợp chất 170c (170 mg, 0,300 mmol), Pd/C (60 mg, 10% paladi trên cacbon được làm ướt với 55% nước) và Pd(OH)₂/C (60 mg, 20% trọng lượng, được làm ướt với xấp xỉ 50% nước) được tạo huyền phù trong MeOH (5 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40 °C dưới H₂ (1 atm) khoảng 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh dưới nhiệt độ phòng và được lọc. Dịch lọc được cô đặc

đề thu được chất lỏng mà được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) đề thu được hợp chất mong muốn (35 mg, 27% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,23$ phút, $m/z (M+H)^+ = 431,3$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,37 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 2,67 - 2,54 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,92 - 1,88 (m, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 171



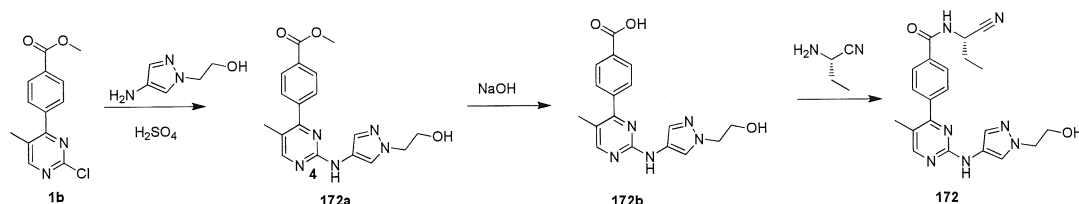
Bước 1. (S)-Benzyl 4-(4-((4-(4-((1-xyanopropyl)cacbamoyl)phenyl)-5-metyl pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (171a)

Hợp chất 171a (50 mg) được tổng hợp trong 15% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 170 sử dụng 170b (300 mg, 0,59 mmol) và (S)-2-aminobutanitril (98 mg, 1,17 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,64$ phút, $m/z (M+H)^+ = 579,3$.

Bước 2. (S)-N-(1-Xyanopropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (171)

Hợp chất 171 (3,5 mg) được tổng hợp trong 10% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 170 sử dụng 171a (170 mg, 0,30 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,90$ phút, $m/z (M+H)^+ = 445,3$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,92 - 4,90 (m, 1H), 4,14 - 4,11 (m, 1H), 3,03 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,67 - 2,55 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,97 - 1,86 (m, 4H), 1,77 - 1,68 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 172



Bước 1. Metyl 4-(2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-

yl)benzoat (172a)

Hợp chất 172a (1,2 g, thô) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 167 sử dụng 1b (500 mg, 3,09 mmol) và 2-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)etanol (589 mg, 4,64 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,41$ phút, m/z $(M+H)^+ = 354,2$.

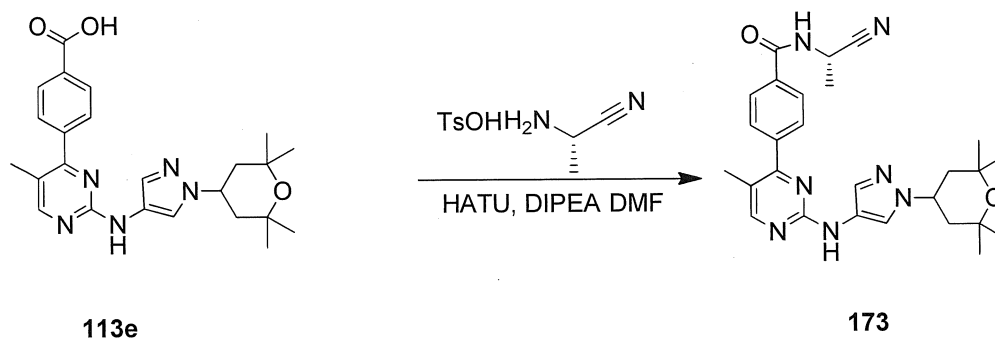
Bước 2. Axit 4-(2-((1-(2-Hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoic (172b)

Hợp chất 172b (380 mg) được tổng hợp trong 38% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 sử dụng 172a (1,2 g, 3,09 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,61$ phút, m/z $(M+H)^+ = 340,2$.

Bước 3. (S)-N-(1-xyanopropyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamit (172)

Hợp chất 172 (20 mg) được tổng hợp trong 21% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 172b (80 mg, 0,24 mmol) và (S)-2-aminobutannitril (30 mg, 0,35 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,20$ phút, m/z $(M+H)^+ = 406,2$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,45 - 6,39 (m, 1H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 2H), 4,01 - 3,98 (m, 2H), 3,06 - 3,02 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 173

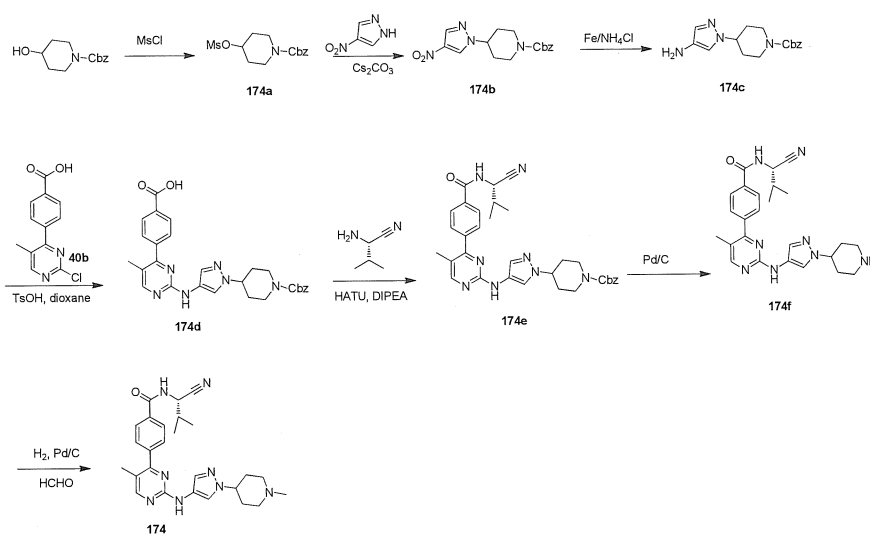


(S)-N-(1-xyanoethyl)-4-(5-metyl-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (173)

Hợp chất 113e (70 mg, 0,16 mmol), (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzen sulfonat (43 mg, 0,18 mmol), HATU (91 mg, 0,24 mmol) và DIEA (62 mg, 0,48 mmol) được trộn trong DMF (1 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (30 mL) và được rửa với nước (10 mL*3). Lớp hữu cơ được phân tách được cô đặc đến khô và

chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được sản phẩm ở tiêu đề (9,3 mg, 12% năng suất) như chất rắn vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,30$ phút, m/z $(M+H)^+ = 488,3$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,41 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,94 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 1,66 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,40 (s, 6H), 1,31 (s, 6H).

Ví dụ 174



Bước 1. Benzyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-cacboxylat (174a)

Hợp chất 174a (13,20 g) được tổng hợp trong 99% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 147 sử dụng benzyl 4-hydroxy piperidin-1-cacboxylat (10,0 g, 42,50 mmol) và MsCl (5,4 g, 47,16 mmol) như các vật liệu ban đầu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39-7,30 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,93 - 4,88 (m, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,97 - 1,96 (m, 2H), 1,88 - 1,82 (m, 2H).

Bước 2. Benzyl 4-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (174b)

Hợp chất 174b (7,11 g) được tổng hợp trong 58% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 147 sử dụng 174a (13,5 g, 43,13 mmol) và 4-nitro-1H-pyrazol (4,14 g, 36,64 mmol) như các vật liệu ban đầu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,35 - 4,28 (m, 3H), 2,99 - 2,88 (m, 2H), 2,20 - 2,17 (m, 2H), 1,95 - 1,92 (m, 2H).

Bước 3. Benzyl 4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (174c)

Hợp chất 174c (6,4 g) được tổng hợp trong 98% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 89 sử dụng 174b (7,11 g, 21,55 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,20$ phút, m/z $(M+H)^+ = 301,2$,

Bước 4. Axit 4-(2-((1-(1-((Benzyloxy)cacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (174d)

Hợp chất 174d (2,2 g) được tổng hợp trong 71,4% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước sáu của ví dụ 64 sử dụng 174c (2,35 g, 7,83 mmol) và 40b (1,5 g, 6,02 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,23$ phút, m/z (M-H)⁻ = 511,1.

Bước 5. (S)-Benzyl 4-(4-((4-(4-((1-xyano-2-metylpropyl)cacbamoyl)phenyl) -5-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (174e)

Hợp chất 174e (100 mg) được tổng hợp trong 86% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 174d (100 mg, 0,20 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (106 mg, 0,39 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,64$ phút, m/z (M+H)⁺ = 593,2,

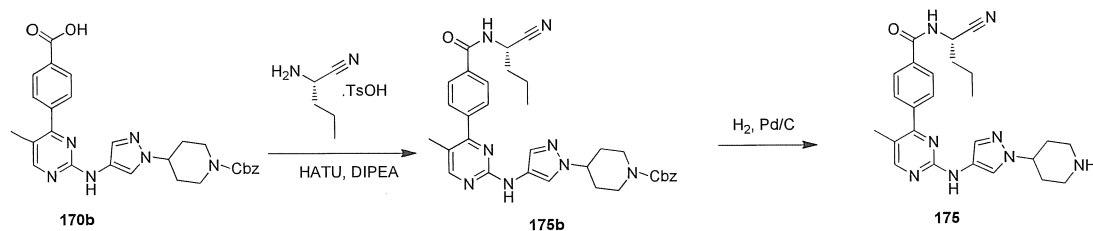
Bước 6. (S)-N-(1-Xyano-2-metylpropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (174f)

Hợp chất 174f (50 mg) được tổng hợp trong 68% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 170 sử dụng 174e (100 mg, 0,17 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,13$ phút, m/z (M+H)⁺ = 459,3, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,93 (br s, 2H), 5,09 - 5,05 (m, 1H), 4,22 - 4,18 (s, 1H), 3,24 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24 - 2,19 (m, 1H), 2,15 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,92 - 1,88 (m, 2H), 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 7. (S)-N-(1-xyano-2-metylpropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-metyl-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (174)

Hợp chất 174f (50 mg, 0,11 mmol), 37% dung dịch nước formaldehyt (1 giọt) và Pd/C (50 mg, 10% paladi trên cacbon được làm ướt với 55% nước) được tạo huyền phù trong MeOH (3 mL). Phản ứng được khuấy khoảng 4 giờ ở 40 °C dưới môi trường khí H₂ (50 psi). Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được hợp chất ở tiêu đề (7,8 mg, 15% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,07$ phút, m/z (M+H)⁺ = 473,3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,07 - 5,04 (m, 1H), 4,15 - 4,10 (m, 1H), 3,02 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 - 2,09 (m, 4H), 2,06 - 2,03 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ví dụ 175



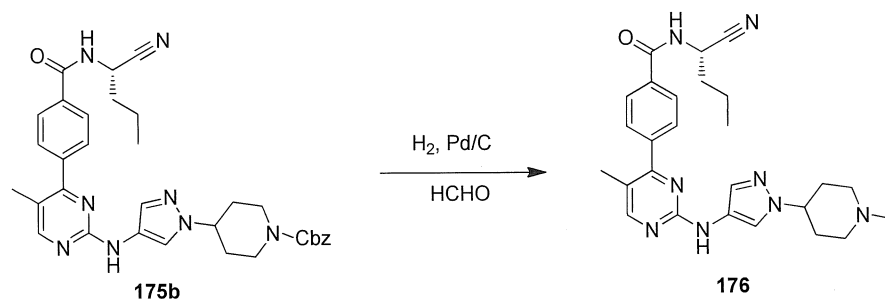
Bước 1. (S)-Benzyl 4-(4-((4-(4-((1-xyanobutyl)cacbamoyl)phenyl)-5-metyl pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (175b)

Hợp chất 175b (173 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 170b (150 mg, 0,29 mmol) và (S)-2-aminopropionitril 4-metylbenzensulfonat (95 mg, 0,35 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,67$ phút, $m/z (M+H)^+ = 593,3$,

Bước 2. (S)-N-(1-Xyanobutyl)-4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (175)

Hợp chất 175 (3 mg) được tổng hợp trong 2% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 4 sử dụng 175b (170 mg, 0,29 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,98$ phút, $m/z (M+H)^+ = 459,2$, 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 4,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,12 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,02 - 2,00 (m, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 4H), 1,50 - 1,45 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 176

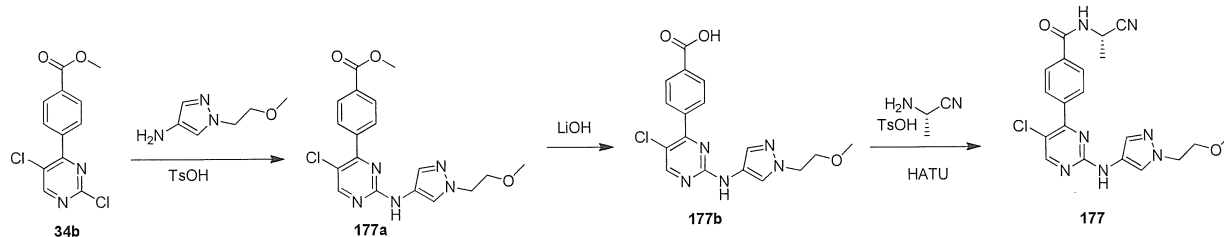


(S)-N-(1-xyanobutyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (176)

Hợp chất 176 (10 mg) được tổng hợp trong 8% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 174 sử dụng 175b (170 mg, 0,29 mmol) và 37% dung dịch nước formaldehyt (1 giọt) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,17$ phút, $m/z (M+H)^+ = 473,3$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,37 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,99 - 4,94

(m, 1H), 4,05 - 4,11 (m, 1H), 2,62 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,05 - 2,00 (m, 2H), 1,92 - 1,86 (m, 6H), 1,49 - 1,44 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 177



Bước 1. Metyl 4-(5-chloro-2-((1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (177a)

Hợp chất 177a (305 mg) được tổng hợp trong 42% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 69 sử dụng 34b (534 mg, 1,89 mmol) và 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-amin (400 mg, 2,84 mmol) như các vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,20 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,64 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,21 (s, 3H).

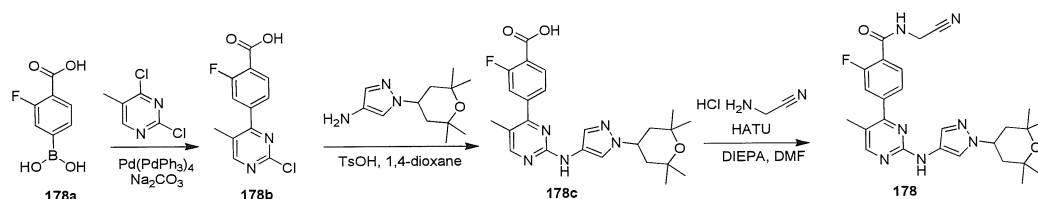
Bước 2. Axit 4-(5-chloro-2-((1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (177b)

Hợp chất 177b (149 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 sử dụng 177a (154 mg, 0,30 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,42$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 373,9$;

Bước 3. (S)-4-(5-chloro-2-((1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamidit (177)

Hợp chất 177 (4 mg) được tổng hợp trong 2% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 177b (160 mg, 0,43 mmol) và (S)-2-aminopropanitril 4-methylbenzensulfonat (208 mg, 0,86 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,36$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 426,1$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 5H), 7,51 (s, 1H), 5,00 - 4,96 (m, 1H), 4,14 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,61 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 178



Bước 1. Axit 4-(2-Clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-2-flobenzoic (178b)

Hợp chất 178b (1,2 g) được tổng hợp trong 83% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự của ví dụ 35 sử dụng axit 4-borono-2-flobenzoic (1,0 g, 5,43 mmol) và 2,4-diclo-5-metylpyrimidin (1,3 g, 8,07 mmol) như các vật liệu ban đầu. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 7,91 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

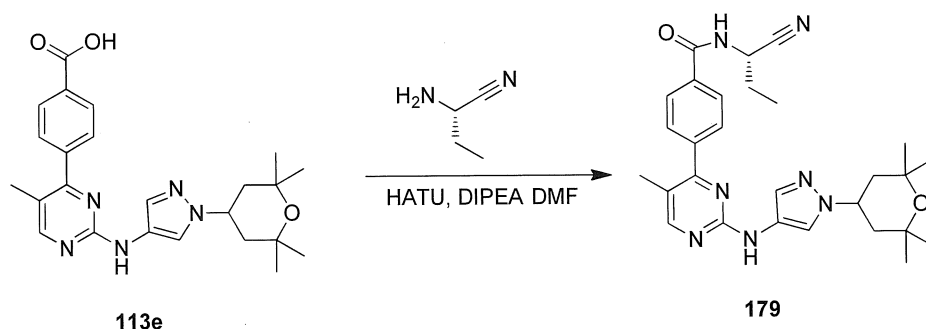
Bước 2. Axit 2-Flo-4-(5-metyl-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (178c)

Hợp chất 178c (900 mg) được tổng hợp trong 58% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự của ví dụ 69 sử dụng 178b (1,2 g, 4,51 mmol) và 1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin (76 mg, 3,40 mmol) như các vật liệu ban đầu. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,45 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 2H), 7,63 - 7,61 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,70 - 4,67 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,95 - 1,92 (m, 2H), 1,68 - 1,62 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,17 (s, 6H).

Bước 3. N-(Xyanometyl)-2-flo-4-(5-metyl-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyl tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (178)

Hợp chất 178 (269,1 mg) được tổng hợp trong 55% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự của ví dụ 1 sử dụng 178c (450 mg, 0,99 mmol) và 2-amino axetonitril hydroclorua (117 mg, 1,26 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,75 phút, m/z (M+H)⁺ = 492,3, ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44 (s, 1H), 9,10 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,73 - 4,65 (m, 1H), 4,35 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,95 - 1,91 (m, 2H), 1,69 - 1,63 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H).

Ví dụ 179

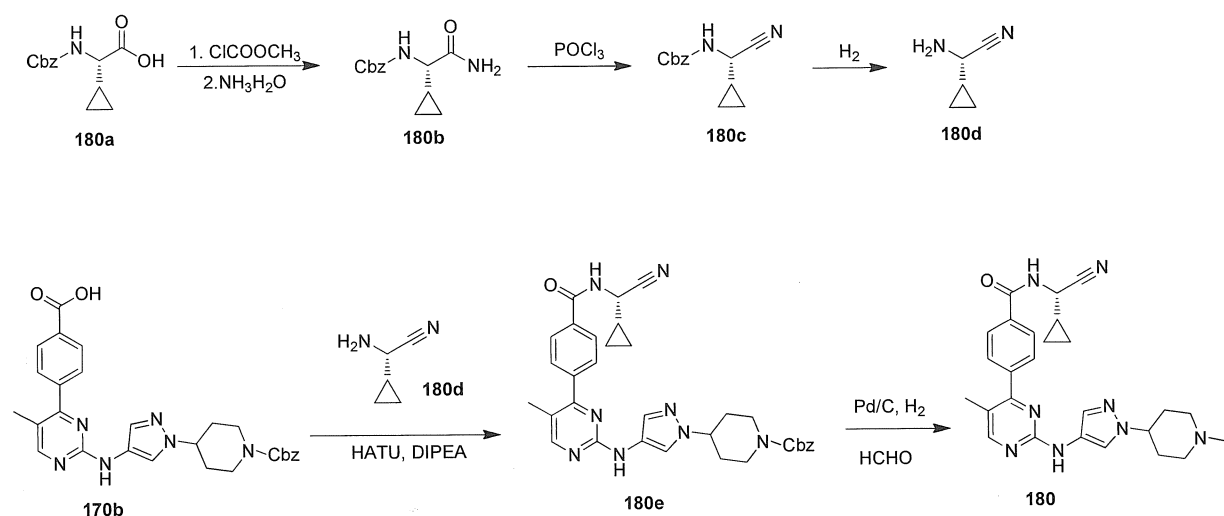


(S)-N-(1-xyanopropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (179)

Hợp chất 179 (8,9 mg) được tổng hợp trong 11% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều

chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 113e (70 mg, 0,16 mmol) và (S)-2-aminobutannitril (20 mg, 0,24 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 8,86$ phút, m/z ($M+H$)⁺ = 502,3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,73 - 4,67 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,95 - 1,89 (m, 4H), 1,65 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 1,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 180



Bước 1. Benzyl (S)-2-amino-2-oxocyclopropylacetate (180b)

Hợp chất 180b (1,16 g) được tổng hợp trong 83% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 187 với (S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-oxocyclopropylacetate 180a (1,4 g, 5,62 mmol) như vật liệu ban đầu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 - 7,30 (m, 7H), 6,98 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,39 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,02 - 0,99 (m, 1H), 0,47 - 0,39 (m, 3H), 0,22 - 0,27 (m, 1H).

Bước 2. Benzyl (S)-2-((benzyloxycarbonyl)amino)-2-oxocyclopropylacetate (180c)

Hợp chất 180c (0,78 g) được tổng hợp trong 72% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 187 với 180b (1,16 g, 4,68 mmol) như vật liệu ban đầu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 - 7,32 (m, 5H), 5,20 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,44 (br.s, 1H), 1,28 - 1,22 (m, 1H), 0,72 - 0,67 (m, 2H), 0,57 - 0,52 (m, 2H).

Bước 3. (S)-2-Amino-2-cyano-2-cyclopropylacetate (180d)

Hợp chất 180d (0,30 g) được tổng hợp trong 91% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 187 với 180c (0,78 g, 3,39 mmol) như vật liệu ban đầu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,56 - 3,54 (m, 1H), 1,23 - 1,21 (m, 1H), 0,68 - 0,66 (m, 2H), 0,49 - 0,48 (m, 2H).

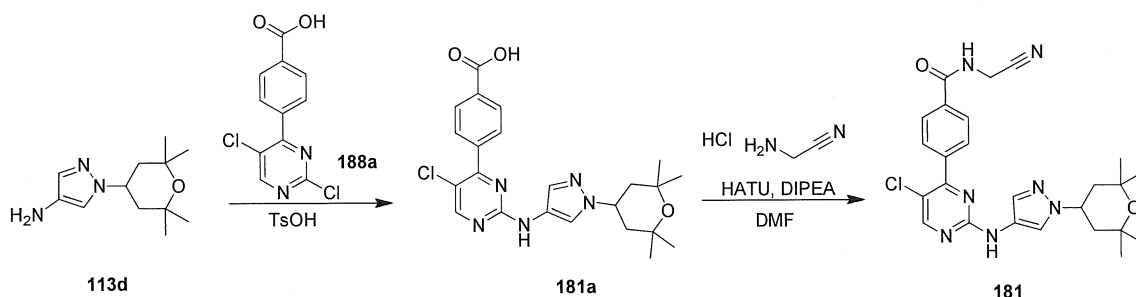
Bước 4. Benzyl (S)-4-(4-((4-(4-((xyano(xyclopropyl)metyl)cacbamoyl) phenyl)-5-methylpyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (180e)

Hợp chất 180e (170 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 191b (150 mg, 0,29 mmol) và (S)-2-amino-2-xyclopropylaxetonitril (43 mg, 0,44 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,37$ phút, m/z (M+H)⁺ = 591,4,

Bước 5. (S)-N-(xyano(xyclopropyl)metyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-metyl piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (180)

Hợp chất 180 (11,9 mg) được tổng hợp trong 8% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 176 với 180e (170 mg, 0,29 mmol) và formaldehyt (44 mg, 1,45 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,07$ phút, m/z (M+H)⁺ = 471,2, ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,52 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 2,83 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,19 (d, J = 3,2 Hz, 6H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,92 - 1,84 (m, 4H), 1,53 - 1,49 (m, 1H), 0,70 - 0,60 (m, 3H), 0,46 - 0,43 (m, 1H).

Ví dụ 181



Bước 1. Axit 4-(5-Clo-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (181a)

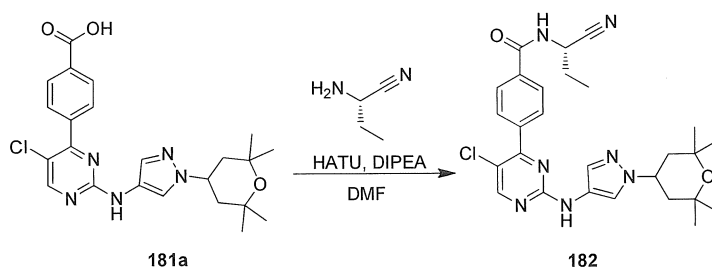
Hỗn hợp của 113d (300 mg, 1,3 mmol), axit 4-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)benzoic (349 mg, 1,3 mmol) và TsOH (22 mg, 0,13 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) được khuấy ở 120 °C qua đêm. Hỗn hợp được làm lạnh dưới nhiệt độ phòng và được cô đặc. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký ngược (5 đến 95% ACN trong nước) để tạo thành sản phẩm ở tiêu đề (200 mg, 34% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,16$ phút, m/z (M+H)⁺ = 456,1,

Bước 2. 4-(5-Clo-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamidit (181)

Hợp chất 181 (10 mg) được tổng hợp trong 16% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 181a (60 mg, 0,13 mmol) và 2-aminoaxetonitril

hydroclorua (36 mg, 0,39 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 8,80$ phút, $m/z (M+H)^+ = 494,2$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,56 - 6,54 (m, 1H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,44 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,08 (dd, $J = 2,8$ Hz, 12,4 Hz, 2H), 1,78 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).

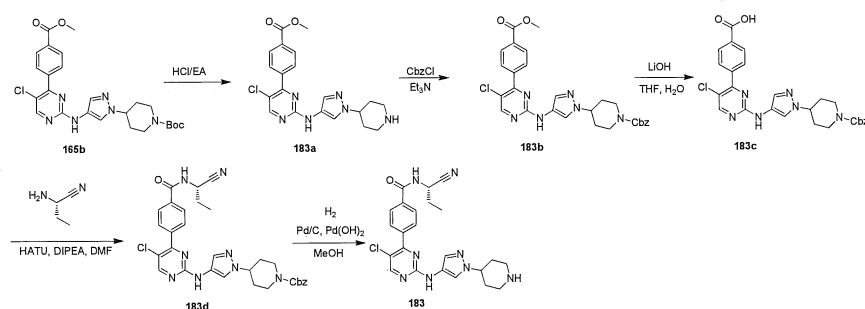
Ví dụ 182



(S)-4-(5-Clo-2-((1-(2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamidit (182)

Hợp chất 182 (30 mg) được tổng hợp trong 38% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 181a (70 mg, 0,15 mmol) và (S)-2-aminobutanitril (18 mg, 0,22 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 4,06$ phút, $m/z (M+H)^+ = 522,3$, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,86 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,87 (s, 3H), 7,57 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,75 - 4,67 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 4H), 1,73 - 1,61 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 1,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 183



Bước 1. Metyl 4-(5-clo-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoat (183a)

Hợp chất 165b (300 mg, 0,58 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của $HCl(g)$ trong EtOAc (4 mL, 1N) và EtOAc (2 mL) được khuấy ở 30 °C khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để tạo thành sản phẩm ở tiêu đề (241 mg, 100% năng suất) như chất rắn màu trắng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,73$ phút, $m/z (M+H)^+ =$

413,1,

Bước 2. Benzyl 4-(4-((5-clo-4-(4-(metoxycacbonyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)amino) -1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (183b)

Đôi với hỗn hợp của 183a (241 mg, 0,58 mmol) và DIPEA (150 mg, 1,16 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung CbzCl (129 mg, 0,75 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 4 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H₂O (10 mL) và được tách chiết với DCM (10 mL*2). Lớp hữu cơ được phân tách được cô đặc và chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký cột nhanh (PE: EtOAc = 3: 1) để tạo thành sản phẩm ở tiêu đề (320 mg, 100% năng suất) dưới dạng dầu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,73 phút, m/z (M+H)⁺ = 547,1,

Bước 3. Axit 4-(2-((1-(1-((Benzyloxy)cacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-clopyrimidin-4-yl)benzoic (183c)

Hợp chất 183c (300 mg) được tổng hợp trong 97% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 sử dụng 183b (320 mg, 0,58 mmol) và LiOH.H₂O (98 mg, 2,34 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,32 phút, m/z (M+H)⁺ = 533,1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,09 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 7,94 - 7,83 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 2H), 3,11 - 2,94 (m, 2H), 2,03 - 2,00 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 2H).

Bước 4. (S)-benzyl 4-(4-((5-clo-4-(4-((1-xyanopropyl)cacbamoyl)phenyl) pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (183d)

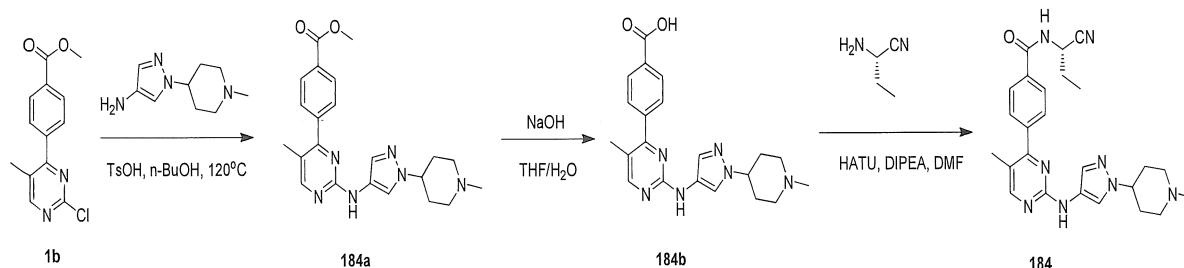
Hợp chất 183d (100 mg) được tổng hợp trong 59% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 183c (150 mg, 0,28 mmol) và (S)-2-aminobutannitril (47 mg, 0,56 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,70 phút, m/z (M+H)⁺ = 599,2.

Bước 5. (S)-4-(5-clo-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamid (183)

Hợp chất 183d (100 mg, 0,17 mmol), Pd/C (30 mg, 10% paladi trên cacbon được làm ướt với 55% nước) và Pd(OH)₂ (30 mg, 20% trọng lượng) được hòa tan trong MeOH (4 mL). Hỗn hợp phản ứng trên được khuấy ở 40 °C khoảng 4 giờ dưới H₂ (50 psi). Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để tạo thành sản phẩm ở tiêu đề (35 mg, 44% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,28 phút, m/z (M+H)⁺ = 465,3, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 5H), 7,52 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,74 (br s, 1H), 5,12 - 5,07 (m, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 3,23 (d, J = 12 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 12 Hz, 2H), 2,15 - 2,13 (m, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 2H), 1,93 -

1,82 (m, 2H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 184



Bước 1. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-(1-metylpipepidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino) pyrimidin-4-yl)benzoat (184a)

Hợp chất 1b (1,0 g, 3,81 mmol), 1-(1-metylpipepidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin (824 mg, 4,58 mmol) và TsOH (66 mg, 0,38 mmol) được hòa tan trong n-BuOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 120 °C qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc đến khô để tạo thành chất lỏng mà còn được tinh sạch bởi FCC (dung môi rửa giải hấp: DCM: MeOH từ 100: 1 đến 10:1) để tạo thành sản phẩm thô mong muốn (700 mg, 45% năng suất) dưới dạng dầu nâu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,46$ phút, m/z ($M+H$)⁺ = 407,2.

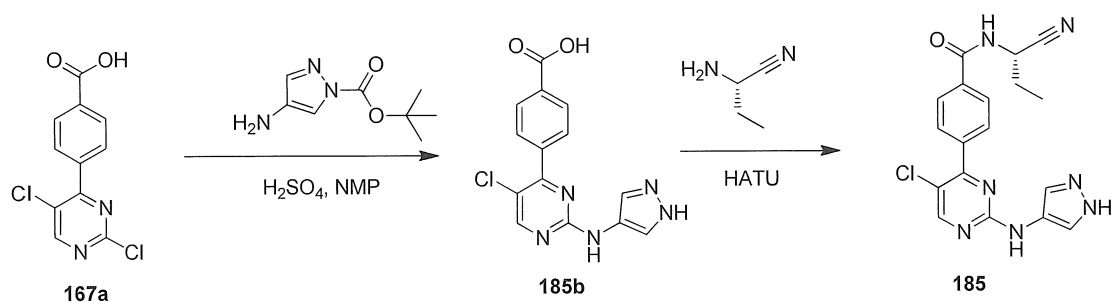
Bước 2. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(1-metylpipepidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoic (184b)

Hợp chất 184b (253 mg) được tổng hợp trong 40% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 1 sử dụng 184a (650 mg, 1,60 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,97$ phút, m/z ($M+H$)⁺ = 393,2.

Bước 3. (S)-N-(1-Xyanopropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-metylpipepidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (184)

Hợp chất 184 (141,5 mg) được tổng hợp trong 48% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 184b (253 mg, 0,645 mmol) và (S)-2-aminobutanitril (82 mg, 0,968 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,95$ phút, m/z ($M+H$)⁺ = 459,3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 9,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,05 - 1,99 (m, 2H), 1,97 - 1,87 (m, 6H), 1,03 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 185



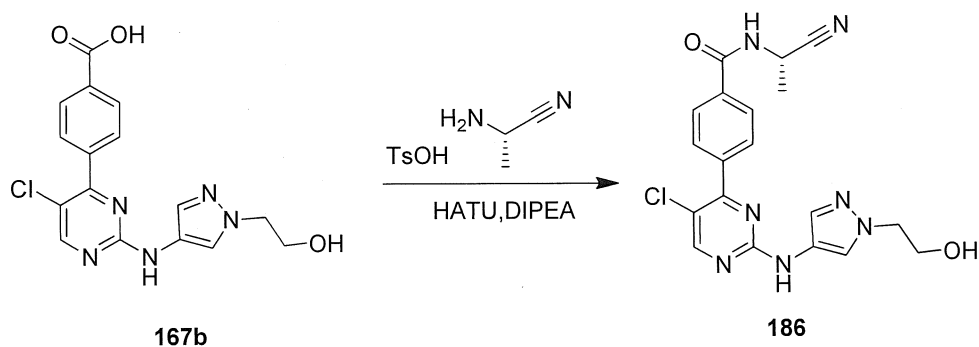
Bước 1. Axit 4-(2-((1H-Pyrazol-4-yl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)benzoic (185b)

Hợp chất 185b (3,6 g, thô) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 167 sử dụng 167a (500 mg, 1,86 mmol) và tert-butyl 4-amino-1H-pyrazol-1-carboxylat (340 mg, 1,86 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,94$ phút, m/z $(M-H)^+ = 314,1$.

Bước 2. (S)-4-(2-((1H-Pyrazol-4-yl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)-N-(1-xyano propyl)benzamid (185)

Hợp chất 185 (7,3 mg) được tổng hợp trong 7% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 185b (80 mg, 0,25 mmol) và (S)-2-aminobutanitril (43 mg, 0,50 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 10,05$ phút, m/z $(M+H)^+ = 382,1$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,93 - 7,87 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 4,49 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,91 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 186

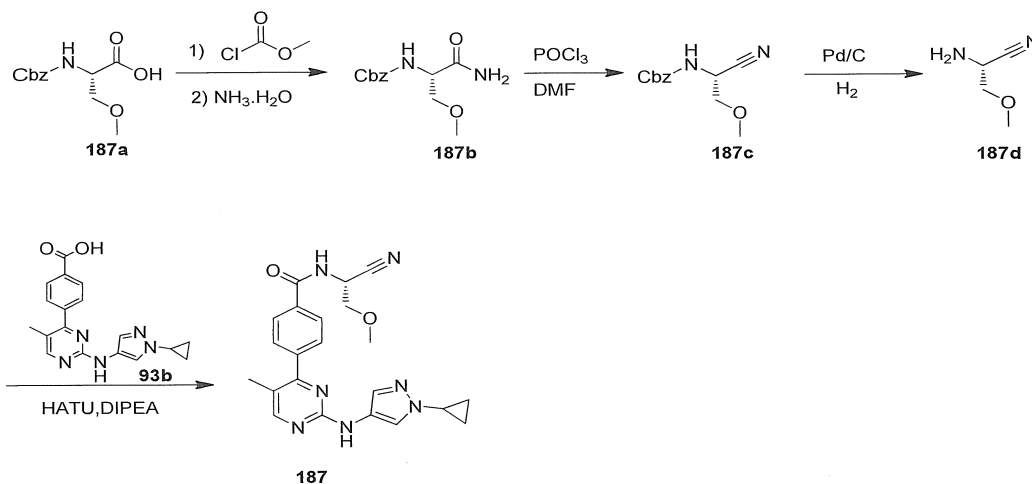


(S)-4-(5-clo-2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid (186)

Hợp chất 186 (16,4 mg) được tổng hợp trong 23% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 167b (60 mg, 0,17 mmol) và (S)-2-aminopropanitril 4-metylbenzensulfonat (63 mg, 0,26 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,46$ phút, m/z $(M+H)^+ = 412,2$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 9,29 (d, $J = 7,2$

Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,93 - 7,89 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 4,86 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,71 - 3,67 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 187



Bước 1. (S)-Benzyl (1-amino-3-methoxy-1-oxopropan-2-yl)carbamate (187b)

Hợp chất 187a (400 mg, 1,58 mmol) và N-metylmorpholin (6,40 g, 63,2 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL) được theo bằng cách bổ sung nhỏ giọt mety cloformat (558 mg, 5,53 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 3 giờ. Chất rắn hình thành được lọc bỏ. Và dịch lọc được làm lạnh đến -20 °C. Sau đó amoni hydroxit (28% NH_3 trong H_2O) được bổ sung vào dịch lọc ở -20 °C. Sau khi khuấy khoảng 2 giờ ở nhiệt độ này, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo thành chất lỏng mà được cất nhỏ với 5 mL EtOAc và được khuấy khoảng 20 phút. Chất rắn được lọc và được làm khô để thu được hợp chất ở tiêu đề (208 mg, 52% năng suất) như chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,40 - 7,29 (m, 7H), 7,12 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,18 - 4,13 (m, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,21 (s, 3H).

Bước 2. (R)-benzyl (1-cyano-2-methoxyetyl)carbamate (187c)

Dung dịch của hợp chất 187b (200 mg, 0,790 mmol) trong DMF (4 mL) được bổ sung từng giọt POCl_3 (1 ml) ở 0 °C khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy khoảng 2 giờ và sau đó được dập tắt với nước ấm (100 mL). Dung dịch phản ứng được tách chiết với EtOAc (50 mL*2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (100 mL*4), được làm khô qua Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô để thu được hợp chất mong muốn (165 mg, 89% năng suất) như chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,81 - 4,76 (m, 1H), 3,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H).

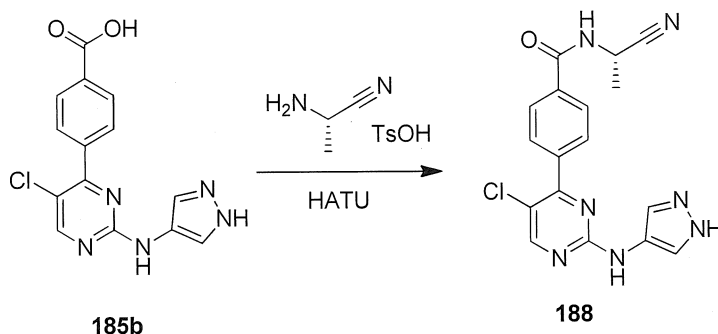
Bước 3. (R)-2-amino-3-methoxypropanitril (187d)

Hợp chất 187c (165 mg, 0,700 mmol), Pd/C (25 mg, 10% paladi trên cacbon được làm ướt với 55% nước) và Pd(OH)₂ (25 mg, 20% trọng lượng, được làm ướt với xấp xỉ 50% nước) được tạo huyền phù trong EtOAc (4 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40 °C khoảng 7 giờ dưới H₂ (50 psi) và sau đó được làm lạnh dưới nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua miếng xe lít. Dịch lọc được cô đặc đến khô để thu được hợp chất mong muốn (65 mg, 93% năng suất) dưới dạng dầu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,89 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,30 (s, 2H).

Bước 4. (R)-N-(1-Xyano-2-metoxyetyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid (187)

Hợp chất 187 (2,3 mg) được tổng hợp trong 11% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 93b (40 mg, 0,12 mmol) và 187d (14 mg, 0,14 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,14 phút, m/z (M+H)⁺ = 418,2, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 5,29 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,07 - 1,01 (m, 4H).

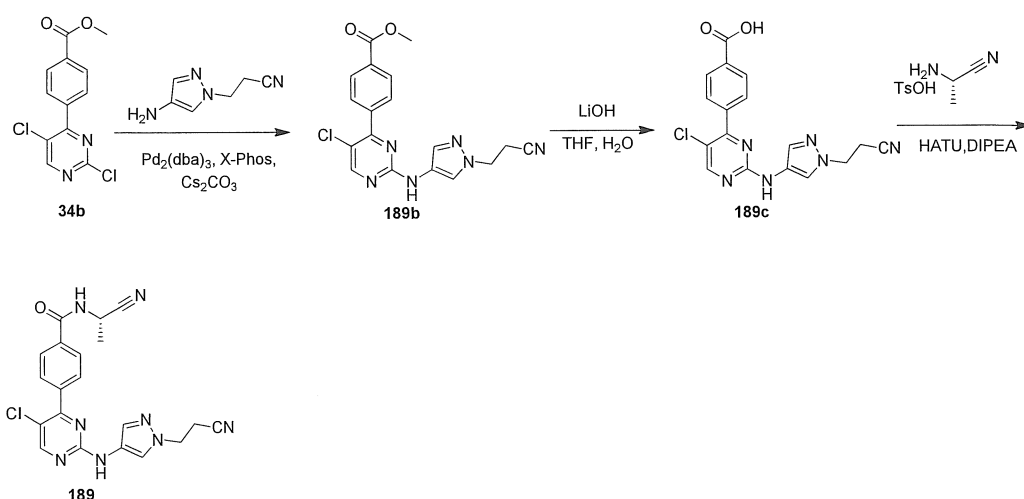
Ví dụ 188



Bước 1. (S)-4-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid (188)

Hợp chất 188 (8,7 mg) được tổng hợp trong 11% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 185b (65 mg, 0,21 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (102 mg, 0,42 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,56 phút, m/z (M+H)⁺ = 368,0, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,57 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,99 - 7,93 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 1,63 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ 189



Bước 1. Metyl 4-(5-clo-2-((1-(2-xyanoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoat (189b)

Hợp chất 189b (300 mg) được tổng hợp trong 44% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 3-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl) propannitril (360 mg, 2,65 mmol) và 3-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)propannitril (500 mg, 1,77 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,53$ phút, $m/z (M+H)^+ = 383,1$.

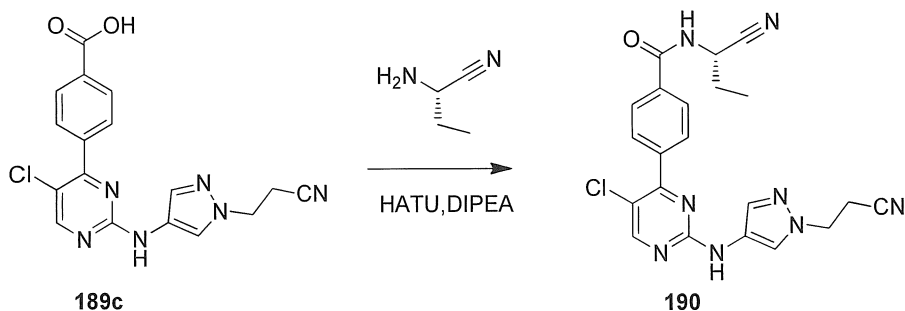
Bước 2. Axit 4-(5-Clo-2-((1-(2-xyanoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoic (189c)

Hợp chất 189c (288 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 3 với 189b (300 mg, 0,78 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,30$ phút, $m/z (M+H)^+ = 369,1$.

Bước 3. (S)-4-(5-Clo-2-((1-(2-xyanoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamidit (189)

Hợp chất 189 (12,9 mg) được tổng hợp trong 14% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 189c (80 mg, 0,22 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (63 mg, 0,26 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,09$ phút, $m/z (M+H)^+ = 421,1$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,97 - 7,85 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,35 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

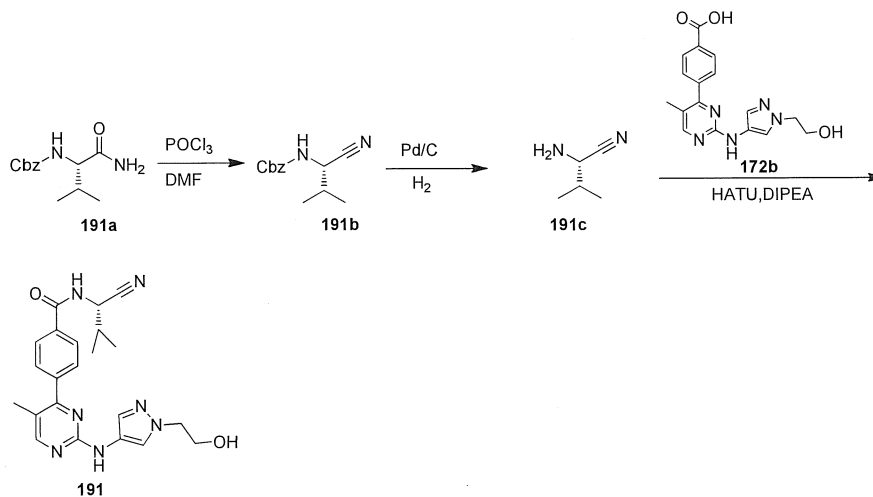
Ví dụ 190



(S)-4-(5-clo-2-((1-(2-xynoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamid (190)

Hợp chất 190 (19,8 mg) được tổng hợp trong 21% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 189c (80 mg, 0,22 mmol) và (S)-2-aminobutannitril (22 mg, 0,26 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 8,73$ phút, m/z ($M+H$)⁺ = 435,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,97 - 7,86 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 4,91 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,93 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 191



Bước 1. (S)-benzyl (1-xyno-2-metylpropyl)cacbamam (191b)

Hợp chất 191b (4,11 g) được tổng hợp trong 89% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 187 sử dụng 191a (5 g, 20 mmol) như các vật liệu ban đầu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Bước 2. (S)-2-amino-3-metylbutannitril (191c)

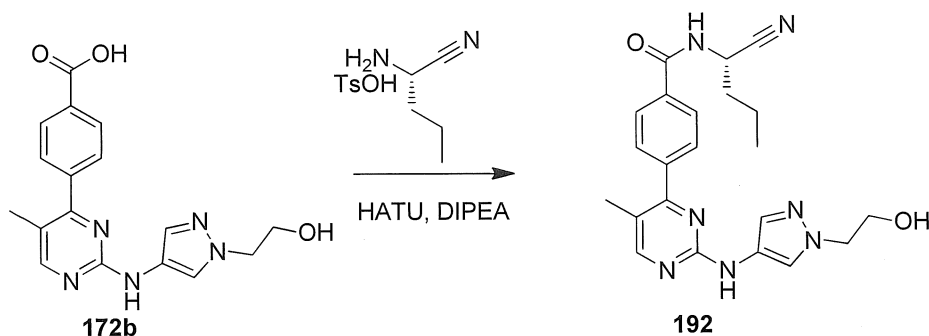
Hợp chất 191c (700 mg) được tổng hợp trong 83% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục

điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 187 sử dụng 191b (2 g, 8,6 mmol) như các vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,50 (s, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 0,95 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 5,2 Hz, 3H).

Bước 3. (S)-N-(1-cyano-2-metylpropyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamit (191)

Hợp chất 191 (50 mg) được tổng hợp trong 53% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 172b (60 mg, 0,18 mmol) và 191b (73 mg, 0,27 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B). LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,78 phút, m/z ($M+H$) $^+$ = 420,2, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 9,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 4,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,22 - 2,17 (m, 4H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

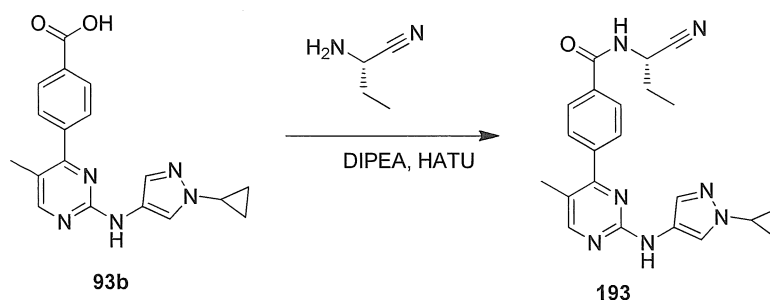
Ví dụ 192



(S)-N-(1-cyanobutyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamit (192)

Hợp chất 192 (18,2 mg) được tổng hợp trong 24,6% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 172b (60 mg, 0,18 mmol) và (S)-2-aminopentannitril 4-metylbenzensulfonat (57 mg, 0,21 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 7,34 phút, m/z ($M+H$) $^+$ = 420,2, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 9,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 4,97 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,70 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

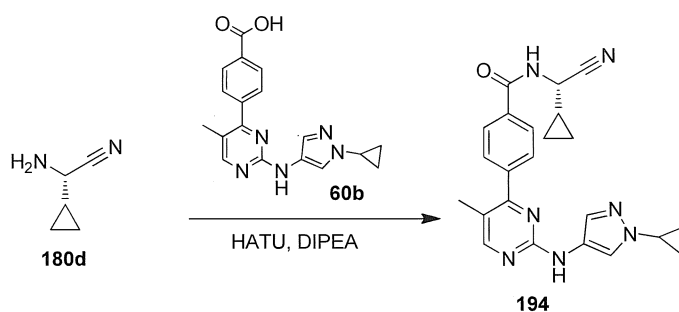
Ví dụ 193



(S)-N-(1-xyanopropyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzamid (193)

Hợp chất 193 (14,0 mg) được tổng hợp trong 17% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 93b (70,0 mg, 0,21 mmol) và (S)-2-aminobutanitril (35,0 mg, 0,42 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,70$ phút, m/z ($M+H$)⁺ = 402,2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,00 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 4,98 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,62 - 3,57 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,06 - 0,99 (m, 4H).

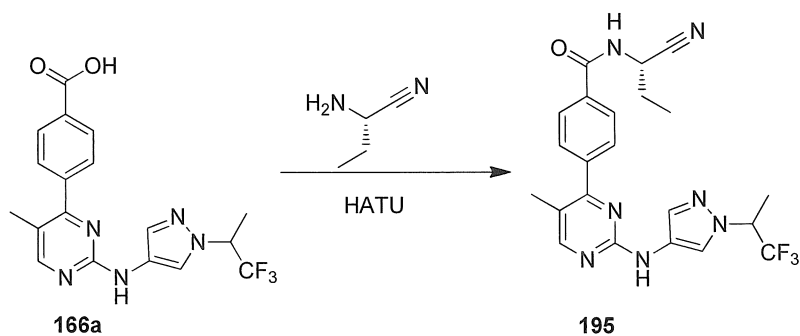
Ví dụ 194



(S)-N-(xyano(xyclopropyl)metyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (194)

Hợp chất 194 (5,6 mg) được tổng hợp trong 7,5% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 180d (26 mg, 0,27 mmol) và 60b (60 mg, 0,18 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,47$ phút, m/z ($M+H$)⁺ = 414,2, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 4,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,62 - 3,57 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,55 - 1,49 (m, 1H), 1,06 - 0,99 (m, 4H), 0,85 - 0,72 (m, 2H), 0,68 - 0,60 (m, 2H).

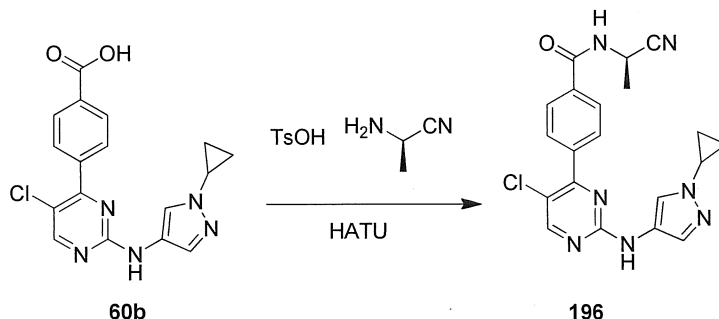
Ví dụ 195



N-((S)-1-xyanopropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (195)

Hợp chất 195 (2,1 mg) được tổng hợp trong 4,5% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 166a (40 mg, 0,10 mmol) và (S)-2-aminobutanitril (13 mg, 0,15 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,49$ phút, $m/z (M+H)^+ = 458,2$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 5,39 - 5,35 (m, 1H), 4,90 - 4,92 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,94 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

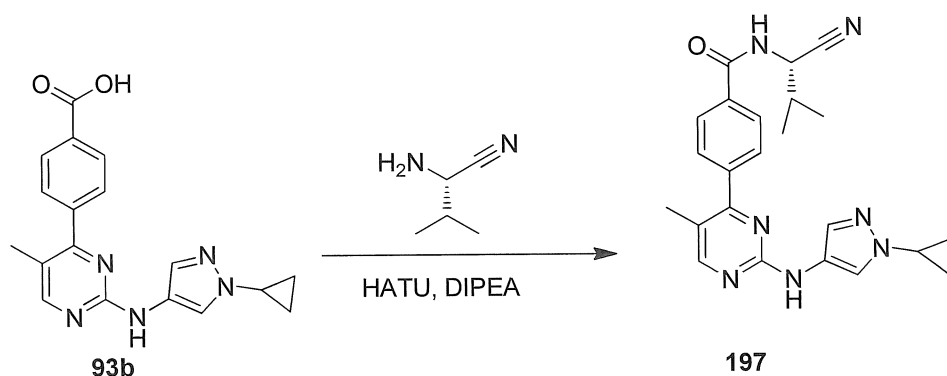
Ví dụ 196



(R)-4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xvanoetyl)benzamit (196)

Hợp chất 196 (380 mg) được tổng hợp trong 58% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 60b (588 mg, 1,63 mmol) và (R)-2-aminopropanitril 4-metylbenzensulfonat (791 mg, 3,27 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,40$ phút, $m/z (M+H)^+ = 408,2$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 9,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,90 (s, 3H), 7,50 (s, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 3,69 - 3,65 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,98 - 0,91 (m, 4H).

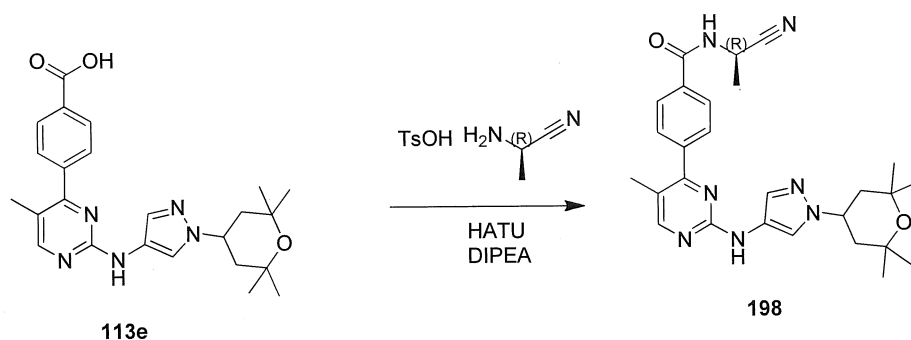
Ví dụ 197



(S)-N-(1-Xyano-2-metylpropyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (197)

Hợp chất 197 (9 mg) được tổng hợp trong 15% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 93b (50 mg, 0,15 mmol) và (S)-2-amino-3-metylbutannitril (29 mg, 0,30 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,59$ phút, m/z (M+H)⁺ = 416,2, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,63 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,13 - 5,08 (m, 1H), 3,61 - 3,57 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 - 2,22 (m, 1H), 1,25 - 1,20 (m, 6H), 1,16 - 1,15 (m, 2H), 1,07 - 1,03 (m, 2H).

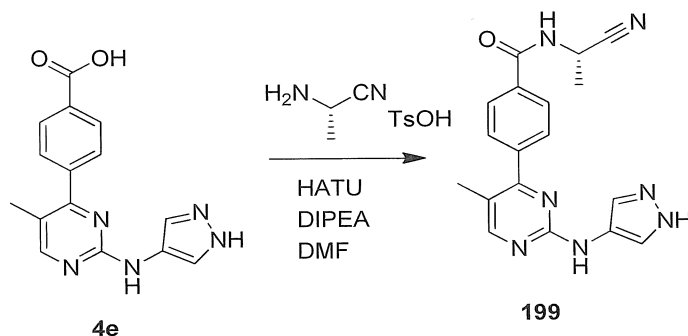
Ví dụ 198



(R)-N-(1-Xyanoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyl-tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid (198)

Hợp chất 198 (36 mg) được tổng hợp trong 32% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 với 113e (100 mg, 0,23 mmol) và (R)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (72 mg, 0,29 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,33$ phút, m/z (M+H)⁺ = 488,3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,41 (s, 1H), 9,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,93 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 2H), 1,66 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H).

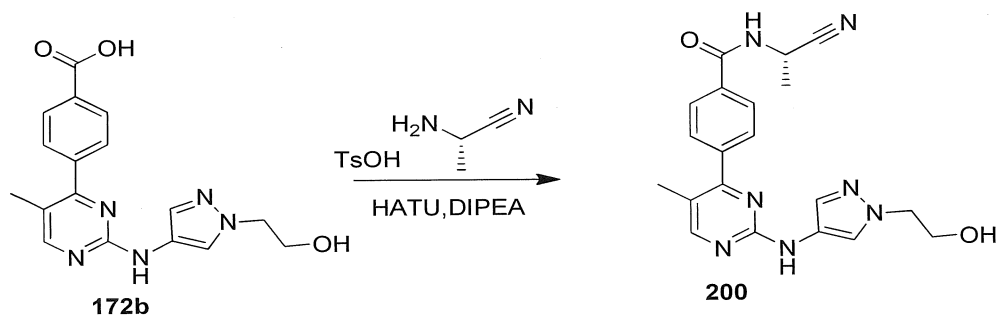
Ví dụ 199



(S)-4-(2-((1H-Pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-(1-xynoetyl) benzamit (199)

Hợp chất 199 (10 mg) được tổng hợp trong 11% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 4e (80 mg, 0,27 mmol) và (S)-2-aminopropanitril 4-metylbenzensulfonat (131 mg, 0,54 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 4,44 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 348,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,32 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,74 - 7,56 (m, 2H), 5,05 - 4,98 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

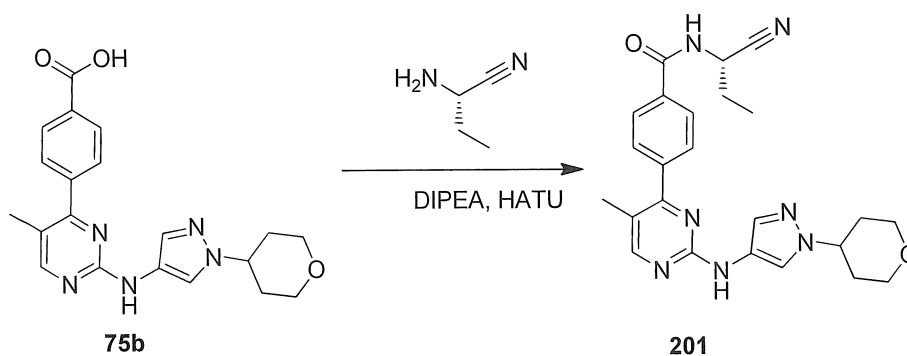
Ví dụ 200



(S)-N-(1-xynoetyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamit (200)

Hợp chất 200 (24,4 mg) được tổng hợp trong 42% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 172b (50 mg, 0,15 mmol) và (S)-2-aminopropanitril 4-metylbenzensulfonat (53 mg, 0,22 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,04 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 392,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s, 1H), 9,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 4,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,71 - 3,67 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

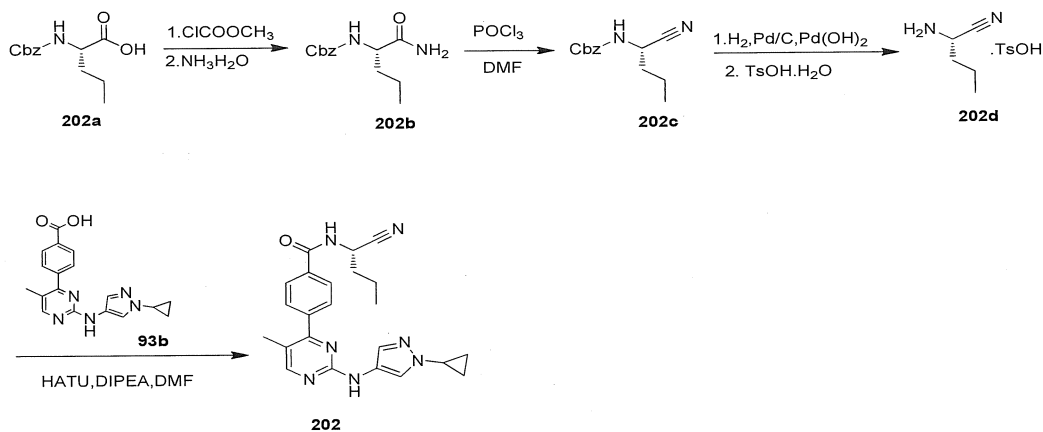
Ví dụ 201



(S)-N-(1-xyanopropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (**201**)

Hợp chất **201** (15,0 mg) được tổng hợp trong 18% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng **75b** (70,0 mg, 0,18 mmol) và (S)-2-aminobutanitril (46,2 mg, 0,55 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,50$ phút, m/z (M+H)⁺ = 446,2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,40 (s, 1H), 9,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 4,93 - 4,91 (m, 1H), 4,35 - 4,32 (m, 1H), 3,94 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 6H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 202



Bước 1. (S)-benzyl (1-amino-1-oxopentan-2-yl)cacbammat (**202b**)

Hợp chất **202b** (2,8 g) được tổng hợp trong 56% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 187 sử dụng axit (S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)pentanoic (5,0 g, 19,9 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,32$ phút, m/z (M+H)⁺ = 251,1,

Bước 2. (S)-benzyl (1-xyanobutyl)cacbammat (**202c**)

Hợp chất **202c** (2,0 g) được tổng hợp trong 80% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều

chế tương tự bước 2 của ví dụ 187 sử dụng 202b (2,8 g, 11,1 mmol) như vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,52 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,74 - 1,68 (m, 2H), 1,43 - 1,34 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

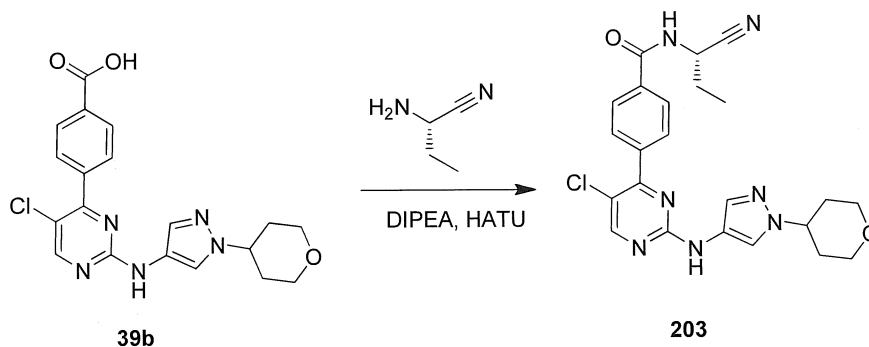
Bước 3. (S)-2-aminopentannitril 4-metylbenzensulfonat (202d)

Hợp chất 202d (940 mg) được tổng hợp trong 41% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 187 sử dụng 202c (2,0 g, 8,62 mmol) như vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (s, 3H), 7,5 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,55 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,83 - 1,77 (m, 2H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 4. (S)-N-(1-xyanobutyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (202)

Hợp chất 202 (8,0 mg) được tổng hợp trong 11% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 202d (58 mg, 0,21 mmol) và 93b (60 mg, 0,18 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,33$ phút, m/z (M+H) $^+ = 416,2$; ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,02 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,95 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,59 - 1,54 (m, 2H), 1,03 - 1,01 (m, 7H).

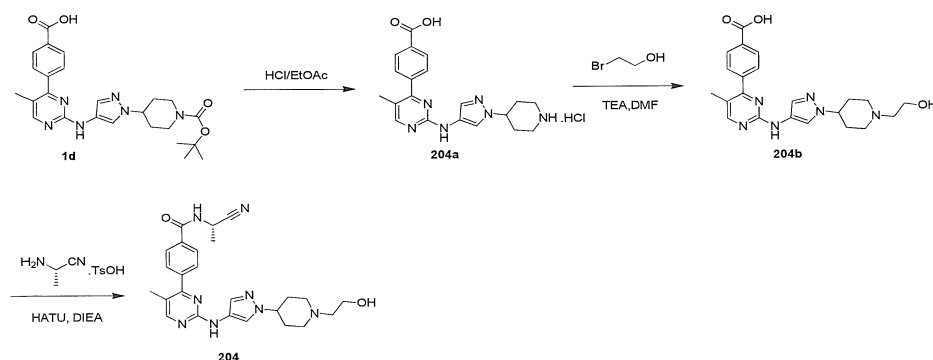
Ví dụ 203



(S)-4-(5-clo-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamid (203)

Hợp chất 203 (13,0 mg) được tổng hợp trong 19% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 39b (60,0 mg, 0,15 mmol) và (S)-2-aminobutannitril (38 mg, 0,45 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,02$ phút, m/z (M+H) $^+ = 466,2$; ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 5H), 7,52 (s, 1H), 4,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 1H), 3,97 - 3,94 (m, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 1,97 - 1,84 (m, 6H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 204



axit 4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (204a)

Đối với dung dịch của hợp chất 1d (600 mg, 1,25 mmol) trong EtOAc (5 mL) được bổ sung dung dịch HCl(g) trong EtOAc (2 N, 3 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô để tạo thành hợp chất mong muốn (467 mg, 90% năng suất) như chất rắn màu nâu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,08$ phút, m/z (M+H)⁺ = 379,4.

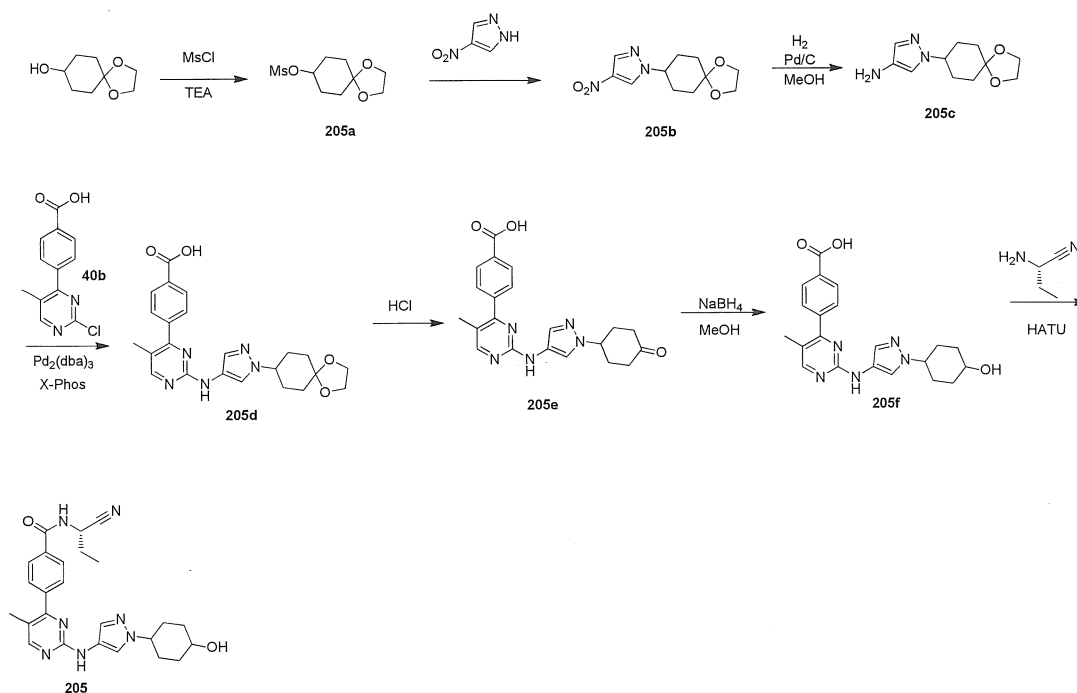
Bước 2. Axit 4-(2-((1-(1-(2-Hydroxyetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzoic (204b)

Hợp chất 204a (467 mg, 1,13 mmol), 2-brometanol (231 mg, 1,85 mmol) và TEA (623 mg, 6,18 mmol) được hòa tan trong DMF (3 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 50 °C khoảng 48 hrs. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký ngược (CH₃CN trong nước từ 5 đến 95%) để thu được hợp chất mong muốn (470 mg, 98% năng suất) như chất rắn màu nâu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,81$ phút, m/z (M+H)⁺ = 423,5.

Bước 3. (S)-N-(1-xianoetyl)-4-(2-((1-(1-(2-hydroxyetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (204)

Hợp chất 204 (10 mg) được tổng hợp trong 9% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 204b (100 mg, 0,24 mmol) và (S)-2-aminopropionitril 4-metylbenzensulfonat (87 mg, 0,36 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,52$ phút, m/z (M+H)⁺ = 475,3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 9,26 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,95 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,00 - 1,85 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8, 3H).

Ví dụ 205



Bước 1. 1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-yl metansulfonat (205a)

1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (11,0 g, 69,6 mmol) và trietylamin (10,5 g, 103,9 mmol) được hòa tan trong DCM (50 mL). Phản ứng được làm lạnh trong bể ổn nhiệt được làm lạnh và được xử lý với sự bổ sung nhỏ giọt của metansulfonyl clorua (9,52 g, 83,5 mmol) dưới môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 25 °C qua đêm. Hỗn hợp được xử lý với dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (200 mL) và được tách chiết với DCM (100 mL*2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được kết tinh lại từ hexan (50 mL) để tạo thành hợp chất ở tiêu đề (15,9 g, năng suất 97%) như chất rắn màu trắng. Hợp chất được sử dụng trực tiếp mà không phải tinh sạch.

Bước 2. 4-Nitro-1-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)-1H-pyrazol (205b)

Hợp chất 205b (8,34 g) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 68 sử dụng 205a (7,8 g, 33 mmol) và 4-nitro-1H-pyrazol (7,5 g, 66 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,25 phút, m/z (M+H)⁺ = 254,2.

Bước 3. 1-(1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)-1H-pyrazol-4-amin (205c)

Hợp chất 205c (2,1 g) được tổng hợp trong 56% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 68 sử dụng 205b (4,2 g, 16,6 mmol) như vật liệu ban đầu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,14 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 2,86 (s, 2H), 2,11 - 1,86 (m, 4H), 1,87 - 1,84 (m, 2H), 1,74 - 1,68 (m, 2H).

Bước 4. Axit 4-(2-((1-(1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) -5-

methylpyrimidin-4-yl)benzoic (205d)

Hợp chất 205d (750 mg) được tổng hợp trong 42% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 205c (1,1 g, 4,9 mmol) và 40b (1,0 g, 4,1 mmol) như các vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 3,89 (s, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,01 - 1,86 (m, 4H), 1,78 - 1,65 (m, 4H).

Bước 5. Axit 4-(5-Metyl-2-((1-(4-oxoxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoic (205e)

Hợp chất 205e (300 mg, 0,69 mmol) và dung dịch nước HCl (6N, 0,2 mL) được hòa tan trong CH_3CN (2 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được tinh sạch bởi sắc ký ngược (CH_3CN trong nước từ 5% đến 95%) để tạo thành hợp chất mong muốn (240 mg, 89% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,30 phút, m/z ($M+H$) $^+$ = 392,2.

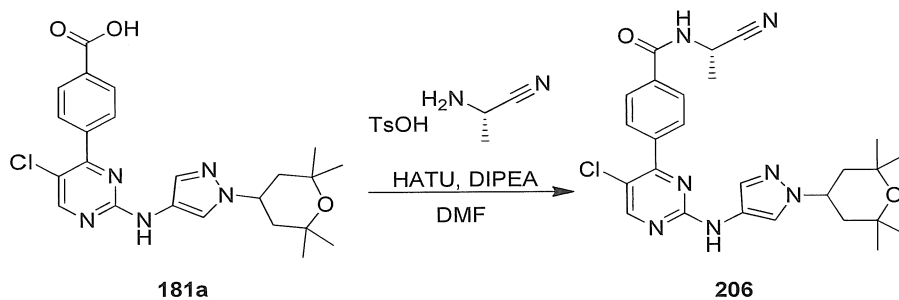
Bước 6. Axit 4-(2-((1-(4-Hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoic (205f)

Đối với dung dịch 205e (240 mg, 0,61 mmol) trong MeOH và DCM (9 mL, V: V = 2: 1) được bổ sung NaBH_4 (47 mg, 1,22 mmol) ở 0 °C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ đó khoảng 1 giờ, phản ứng được dập tắt với axeton và được cô đặc đến khô để tạo thành hợp chất mong muốn (240 mg, 100% năng suất). LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 0,47 phút, m/z ($M+H$) $^+$ = 394,0.

Bước 6. (S)-N-(1-xyanopropyl)-4-(2-((1-(4-hydroxyxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid (205)

Hợp chất 205 (4,0 mg) được tổng hợp trong 4% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 205f (100 mg, 0,25 mmol) và (S)-2-aminobutanitril (25 mg, 0,30 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,89 phút, m/z ($M+H$) $^+$ = 460,3, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 4,98 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,12 - 4,08 (m, 1H), 3,68 - 3,63 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,13 - 2,00 (m, 6H), 1,87 - 1,80 (m, 2H), 1,49 - 1,45 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

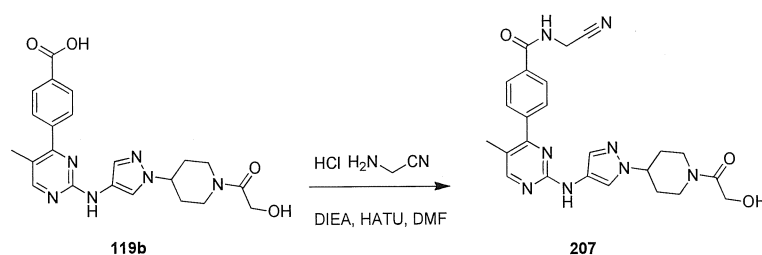
Ví dụ 206



(S)-4-(5-Chloro-2-((1-(2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamid (206)

Hợp chất 206 (30 mg) được tổng hợp trong 39% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 181a (70 mg, 0,15 mmol) và (S)-2-aminopropanenitril 4-methylbenzensulfonat (53 mg, 0,22 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,90 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 508,3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,86 (s, 1H), 9,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,86 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 5,05 - 4,98 (m, 1H), 4,75 - 4,67 (m, 1H), 1,93 (dd, *J* = 3,2 Hz, 12,4 Hz, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H).

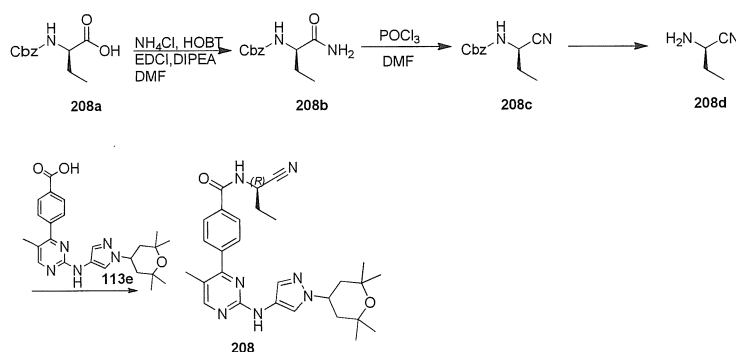
Ví dụ 207



N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(2-hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid (207)

Hợp chất 207 (13,7 mg) được tổng hợp trong 13% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 119b (100 mg, 0,23 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (21 mg, 0,23 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 7,44 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 475,2, ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,40 (s, 1H), 9,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,54 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 4H), 4,16 - 4,08 (m, 2H), 3,78 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,11 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,79 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01 - 1,98 (m, 2H), 1,91 - 1,86 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 1H).

Ví dụ 208



Bước 1. (R)-Benzyl (1-amino-1-oxobutan-2-yl)cacamat (208b)

Hợp chất 208a (5,0 g, 21 mmol), NH_4Cl (1,7 g, 3,1 mmol), HOBT (8,5 g, 63 mmol), EDCI (12,1 g, 63 mmol) và DIPEA (8,1 g, 63 mmol) được hòa tan trong DMF (50 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy khoảng 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với nước (400 mL) và được tách chiết với EtOAc (400 mL). Lớp hữu cơ được phân tách được rửa với nước muối làm lạnh (200 mL*2) và được cô đặc để thu được hợp chất ở tiêu đề (4,8 g, năng suất 96%) như chất rắn màu trắng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,98$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 237,1$.

Bước 2. (R)-Benzyl (1-xyanopropyl)cacamat (208c)

Hợp chất 208c (400 mg) được tổng hợp trong 87% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 187 với 208b (500 mg, 2,1 mmol) như vật liệu ban đầu. $t_R = 1,30$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 219,1$.

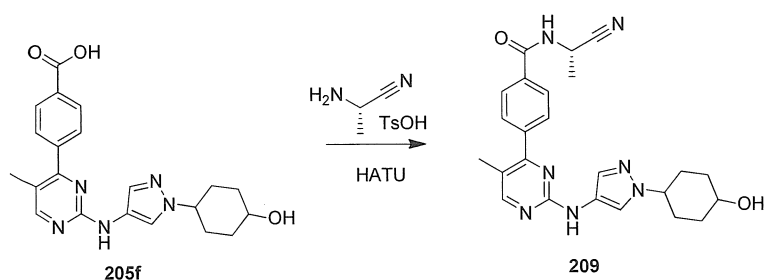
Bước 3. (R)-2-Aminobutannitril (208d)

Hợp chất 208d (144 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 187 với 208c (400 mg, 1,7 mmol) như vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,63 - 3,60 (m, 1H), 1,60 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 4. (R)-N-(1-xyanopropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyl tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (208)

Hợp chất 208 (46 mg) được tổng hợp trong 40% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 với 113e (100 mg, 0,23 mmol) và 208d (25 mg, 0,30 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,71$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 502,3$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,41 (s, 1H), 9,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,72 - 4,64 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,96 - 1,89 (m, 4H), 1,65 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 1,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

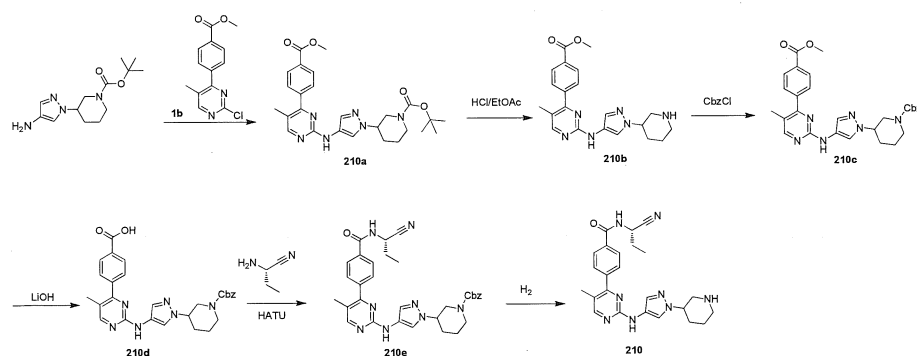
Ví dụ 209



(S)-N-(1-xanoetyl)-4-(2-((1-(4-hydroxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid (209)

Hợp chất 209 (4,3 mg) được tổng hợp trong 7% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 205f (50 mg, 0,13 mmol) và (S)-2-aminopropionitril 4-metylbenzensulfonat (37 mg, 0,15 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,23 phút, m/z (M+H)⁺ = 446,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 9,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,29 - 2,19 (m, 4H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,54 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,52 - 1,23 (m, 2H).

Ví dụ 210



Bước 1. Tert-butyl 3-(4-((4-(4-(metoxycacbonyl)phenyl)-5-methylpyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (210a)

Hợp chất 210a (680 mg) được tổng hợp trong 36% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng tert-butyl 3-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (1,2 g, 3,82 mmol) và 1b (1,2 g, 4,58 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,70 phút, m/z (M+H)⁺ = 493,5.

Bước 2. Metyl 4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoat (210b)

Hợp chất 210b (542 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 3 sử dụng 210a (860 mg, 1,38 mmol) như vật liệu

ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,36$ phút, $m/z (M+H)^+ = 393,4$.

Bước 3. Benzyl 3-(4-((4-(4-(metoxycacbonyl)phenyl)-5-methylpyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (210c)

Hợp chất 210c (180 mg) được tổng hợp trong 45% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 170 sử dụng 210b (300 mg, 0,77 mmol) và benzyl cacbonocloridat (196 mg, 1,15 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,69$ phút, $m/z (M+H)^+ = 527,5$.

Bước 4. Axit 4-(2-((1-(1-((Benzyloxy)cacbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoic (210d)

Hợp chất 210d (175 mg) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 170 sử dụng 210c (180 mg, 0,34 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,28$ phút, $m/z (M+H)^+ = 513,5$.

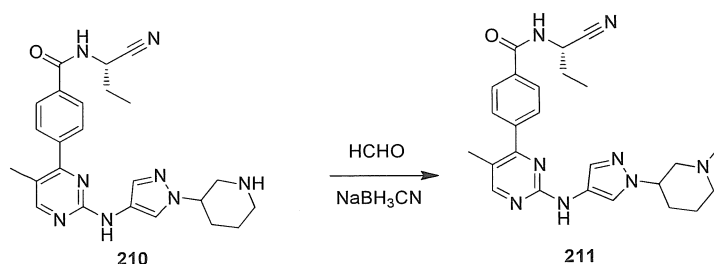
Bước 5. Benzyl 3-(4-((4-(4-(((S)-1-xyanopropyl)cacbamoyl)phenyl)-5-metyl pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (210e)

Hợp chất 210e (115 mg) được tổng hợp trong 60% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 170 sử dụng 210d (170 mg, 0,33 mmol) và (S)-2-aminobutannitril (84 mg, 1,0 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 1,59$ phút, $m/z (M+H)^+ = 579,6$.

Bước 6. N-((S)-1-xyanopropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (210)

Hợp chất 210e (115 mg, 0,2 mmol), Pd/C (57 mg, 10% paladi trên cacbon được làm ướt với 55% nước) và Pd(OH)₂ (57 mg) được hòa tan trong MeOH (3 mL). Hỗn hợp nói trên được khuấy ở 40 °C qua đêm dưới môi trường khí H₂ (1 atm). Hỗn hợp được lọc dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để tạo thành hỗn hợp ở tiêu đề (40 mg, năng suất:45%) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,14$ phút, $m/z (M+H)^+ = 445,2$, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 9,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,08 - 4,03 (m, 1H), 3,27 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 1H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

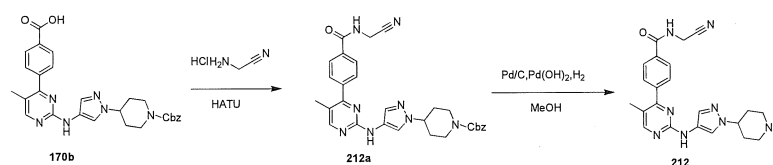
Ví dụ 211



N-((S)-1-xyanopropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-metyl piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (211)

Hợp chất 210 (30 mg, 0,07 mmol), 37% dung dịch nước formaldehyt (1 giọt) và NaBH_3CN (17 mg, 0,27 mmol) được hòa tan trong MeOH (2 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy khoảng 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô và chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp A) để thu được hợp chất ở tiêu đề (10 mg, 32% năng suất) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,13$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 459,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 2,97 - 2,98 (m, 1H), 2,70 - 2,67 (m, 1H), 2,41 - 2,22 (m, 7H), 1,98 - 1,88 (m, 4H), 1,88 - 1,56 (m, 3H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 212



Bước 1. Benzyl 4-(4-((4-(4-((xyanometyl)cacbamoyl)phenyl)-5-metyl pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-cacboxylat (212a)

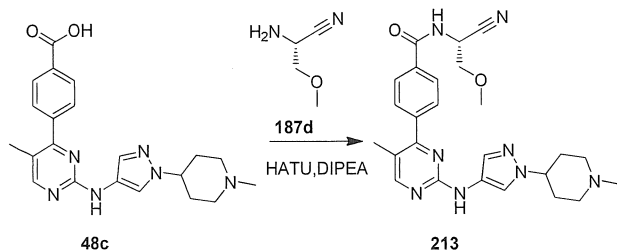
Hợp chất 212a (120 mg) được tổng hợp trong 71% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 170b (160 mg, 0,31 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (35 mg, 0,38 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,53$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 551,2$.

Bước 2. N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (212)

Hợp chất 212 (5,9 mg) được tổng hợp trong 6% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 170 sử dụng 212a (120 mg, 0,22 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,46$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 417,2$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1H), 9,33 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,87 (s,

1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,35 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,02 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,90 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 2H).

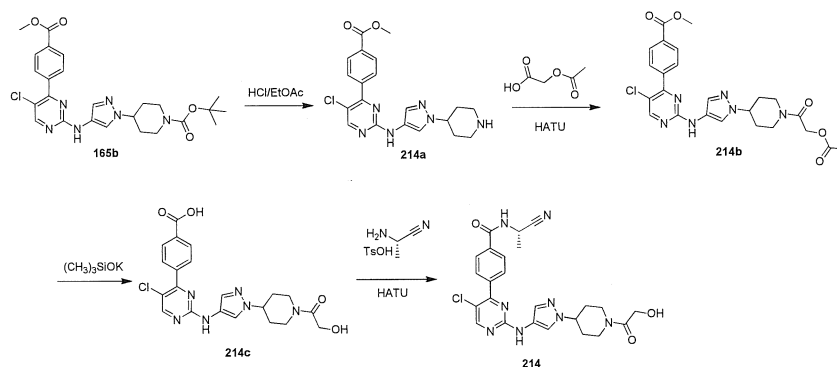
Ví dụ 213



(R)-N-(1-Xyano-2-metoxetyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-metyl)piperidin-4-yl)-1H -pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit (213)

Hợp chất 213 (7,7 mg) được tổng hợp trong 16% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 48c (40 mg, 0,10 mmol) và (R)-2-amino-3-metoxypromannitril (12 mg, 0,10 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,86 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 475,3, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 5,17 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 1H), 3,68 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,90 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 - 2,12 (m, 5H), 2,02 - 1,91 (m, 4H).

Ví dụ 214



Bước 1. Metyl 4-(5-clo-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoat (214a)

Hợp chất 214a (1,2 g) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 71 sử dụng 165b (1,5 g, 2,9 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,70 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 413,1.

Bước 2. Metyl 4-(2-((1-(1-(2-axetoxaxetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-clopyrimidin-4-yl)benzoat (214b)

Hợp chất 214b (1,0 g) được tổng hợp trong 67% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ nhất của ví dụ 119 sử dụng 214a (1,2 g, 2,9 mmol) và 2-axit axetoxaxetic (682 mg, 5,8 mmol) như các vật liệu ban đầu. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,82 - 3,77 (m, 1H), 3,23 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,92 - 2,88 (m, 1H), 2,25 - 2,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 2H).

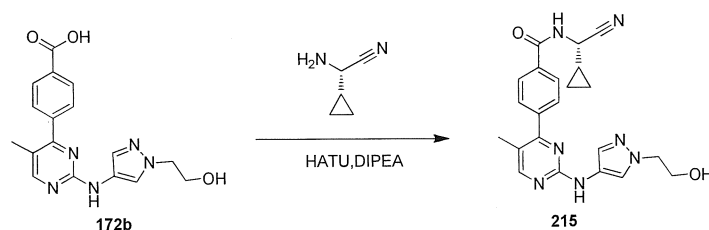
Step 3. Axit 4-(5-clo-2-((1-(1-(2-hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (214c)

Hợp chất 214c (860 mg) được tổng hợp trong 94% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 119 sử dụng 214b (1,0 g, 1,9 mmol) và kali trimetylsilanolat (749 mg, 5,85 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): t_R = 1,00 phút, m/z (M+H)⁺ = 457,1.

Bước 4. (S)-4-(5-clo-2-((1-(1-(2-hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid (214)

Hợp chất 214 (12,9 mg) được tổng hợp trong 10% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 119 sử dụng 214c (120 mg, 0,26 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (64 mg, 0,26 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 8,61 phút, m/z (M+H)⁺ = 509,2, ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,89 - 7,85 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 5,08 - 4,99 (m, 1H), 4,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 2H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 3,77 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,01 - 1,98 (m, 2H), 1,90 - 1,84 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 215

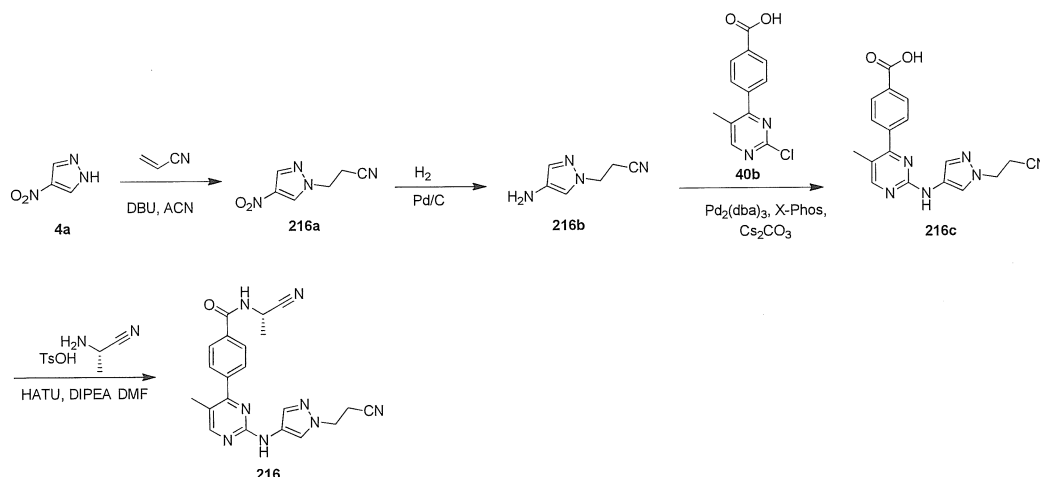


(S)-N-(xyano(xyclopropyl)metyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid (215)

Hợp chất 215 (30 mg) được tổng hợp trong 33% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 172b (80 mg, 0,22 mmol) và (S)-2-amino-2-xyclopropylaxetonitril (25 mg, 0,26 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R

= 3,10 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 418,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 4,86 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,69 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,52 - 1,48 (m, 1H), 0,70 - 0,60 (m, 3H), 0,47 - 0,42 (m, 1H).

Ví dụ 216



Bước 1. 3-(4-Nitro-1H-pyrazol-1-yl)propionitril (216a)

4-Nitro-1H-pyrazol (10 g, 88,5 mmol), acrylonitril (9,85 g, 185,8 mmol) và DBU (53,8 g, 354,0 mmol) được hòa tan trong CH₃CN (50 mL). Hỗn hợp phản ứng trên được khuấy ở 80 °C khoảng 24 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô. Chất lỏng được pha loãng với H₂O (100 mL) và được tách chiết với EtOAc (100 mL*2). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc được cô đặc đến khô. Chất lỏng được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE: EtOAc = 5: 1) để thu được sản phẩm mong muốn (1,8 g, 12% năng suất) như chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,44 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,04 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H).

Bước 2. 3-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)propionitril (216b)

Hợp chất 216b (1,2 g) được tổng hợp trong 82% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 116 sử dụng 216a (1,8 g, 10,8 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): *t_R* = 0,25 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 137,1.

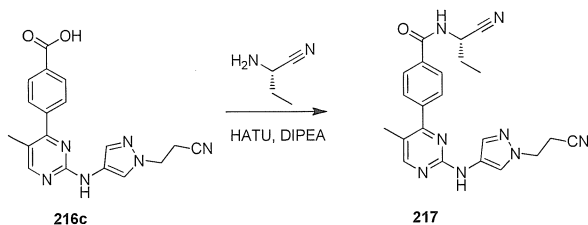
Bước 3. Axit 4-(2-((1-(2-Xyanoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzoic (216c)

Hợp chất 216c (200 mg) được tổng hợp trong 30% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 1 sử dụng 216b (525 mg, 3,86 mmol) và 40b (480 mg, 1,93 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): *t_R* = 0,95 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 349,1.

Bước 4. (S)-N-(1-xyanoethyl)-4-(2-((1-(2-xyanoethyl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid (216)

Hợp chất 216 (21,4 mg) được tổng hợp trong 31% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 216c (60 mg, 0,17 mmol) và (S)-2-aminopropionitril 4-methylbenzenesulfonat (50 mg, 0,21 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 8,53$ phút, m/z ($M+H$)⁺ = 401,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,33 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

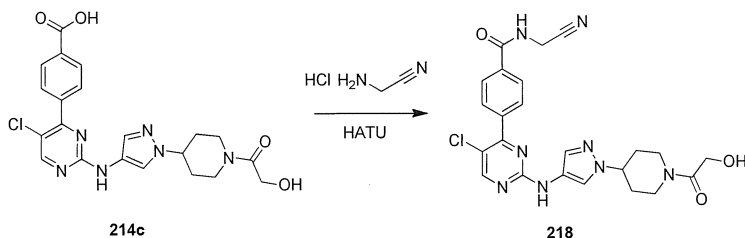
Ví dụ 217



(S)-4-(2-((1-(2-xyanoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamid (217)

Hợp chất 217 (20,2 mg) được tổng hợp trong 28% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 216c (60 mg, 0,17 mmol) và (S)-2-aminobutanitril (17 mg, 0,21 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 7,70$ phút, m/z ($M+H$)⁺ = 415,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 9,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 4,91 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,99 - 1,87 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

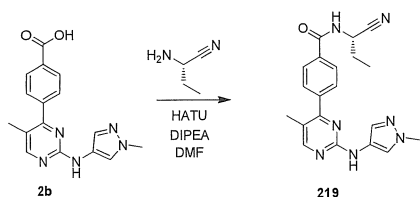
Ví dụ 218



4-(5-Cl-2-((1-(1-(2-hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid (218)

Hợp chất 218 (10,2 mg) được tổng hợp trong 8% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 214c (120 mg, 0,26 mmol) và 2-aminoaxetonitril hydroclorua (24 mg, 0,26 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 8,12 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 495,1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,96 - 7,83 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 4,55 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 4H), 4,16 - 4,08 (m, 2H), 3,75 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,11 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,79 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,01 - 1,99 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H).

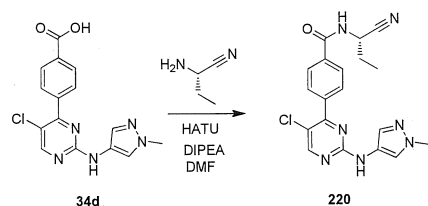
Ví dụ 219



(S)-N-(1-xyanopropyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid (219)

Hợp chất 219 (29,8 mg) được tổng hợp trong 42% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 2b (60 mg, 0,19 mmol) và (S)-2-aminobutanenitril (32 mg, 0,38 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,85 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 376,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s, 1H), 9,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

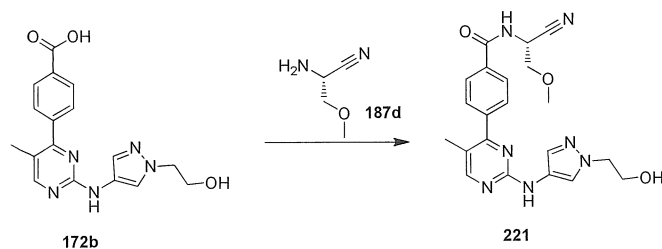
Ví dụ 220



(S)-4-(5-clo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamid (220)

Hợp chất 220 (7,5 mg) được tổng hợp trong 10% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 34d (60 mg, 0,18 mmol) và (S)-2-aminobutanenitril (30 mg, 0,36 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,25 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 396,1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

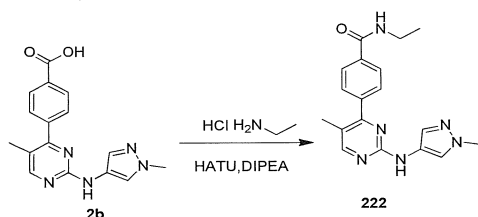
Ví dụ 221



(R)-N-(1-cyano-2-methoxyethyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamidit (221)

Hợp chất 221 (4 mg) được tổng hợp trong 6% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 172b (50 mg, 0,15 mmol) và (R)-2-amino-3-methoxypropionitril (30 mg, 0,30 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 2,97 phút, m/z (M+H)⁺ = 422,2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,41 (s, 1H), 9,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 5,25 - 5,20 (m, 1H), 4,86 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

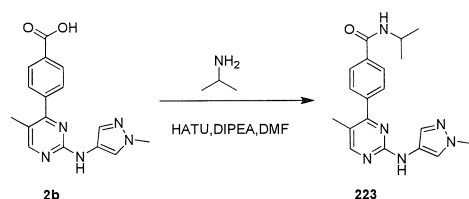
Ví dụ 222



N-etyl-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzamidit (222)

Hợp chất 222 (18,7 mg) được tổng hợp trong 21% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 2b (80 mg, 0,26 mmol) và etanamin hydroclorua (42 mg, 0,52 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,18 phút, m/z (M+H)⁺ = 337,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,56 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,35 - 3,31 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

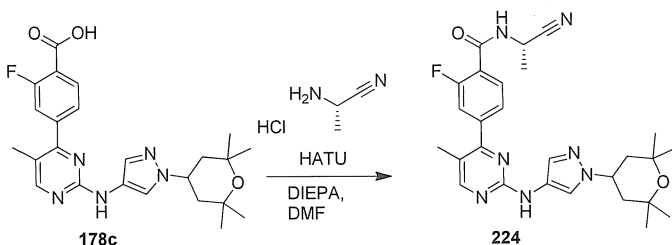
Ví dụ 223



N-isopropyl-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzamit (223)

Hợp chất 223 (10,3 mg) được tổng hợp trong 13% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 sử dụng 2b (70 mg, 0,23 mmol) và propan-2-amin (41 mg, 0,68 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 2,92$ phút, $m/z (M+H)^+ = 351,2$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,97 - 5,95 (m, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

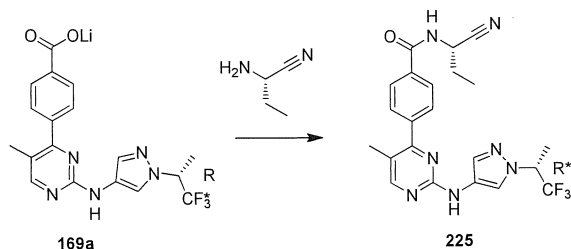
Ví dụ 224



(S)-N-(1-Xyanoetyl)-2-flo-4-(5-metyl-2-((1-(2,2,6,6-tetrametyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (224)

Hợp chất 224 (134,44 mg) được tổng hợp trong 27% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 với 178c (450 mg, 0,99 mmol) và (S)-2-aminopropanitril 4-metylbenzensulfonat (315 mg, 1,26 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): $t_R = 3,45$ phút, $m/z (M+H)^+ = 506,3$, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,44 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,02 - 4,98 (m, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,94 (dd, $J = 3,6, 12,4$ Hz, 2H), 1,66 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H).

Ví dụ 225

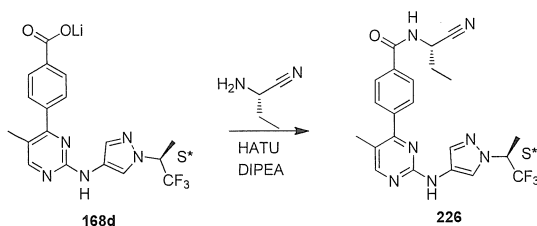


N-((S)-1-Xyanopropyl)-4-(5-metyl-2-((1-((R*)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (225)

Hợp chất 225 (53 mg) được tổng hợp trong 47% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều

chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 với 169a (101 mg, 0,25 mmol) và (S)-2-aminobutannitril (27 mg, 0,32 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,87 phút, m/z (M+H)⁺ = 458,2, ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,38 - 5,33 (m, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,92 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

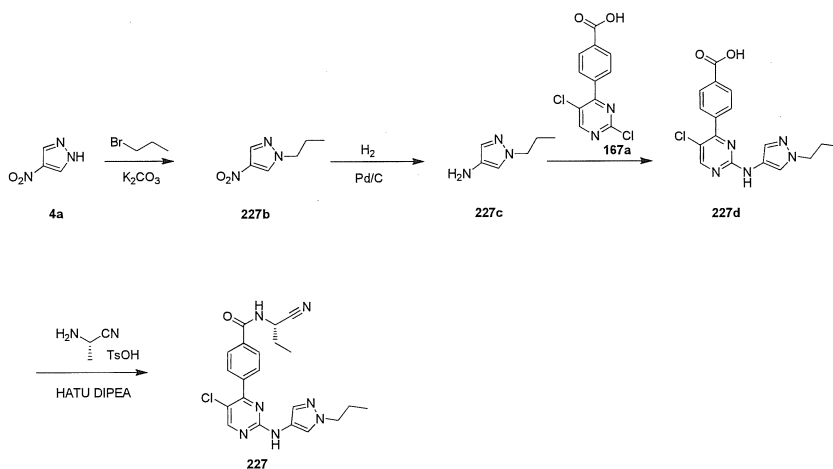
Ví dụ 226



Bước 1. N-((S)-1-Xyanopropyl)-4-(5-metyl-2-((1-((S*)-1,1,1-triflopropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit (226)

Hợp chất 226 (50 mg) được tổng hợp trong 44% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 với 168d (101 mg, 0,25 mmol) và (S)-2-aminobutannitril (27 mg, 0,32 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,77 phút, m/z (M+H)⁺ = 458,2, ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,38 - 5,33 (m, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,92 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 227



Bước 1. 4-Nitro-1-propyl-1H-pyrazol (227b)

Hợp chất 4a (5,0 g, 44,2 mol), 1-brompropan (10,8 g, 87,8 mmol) và K₂CO₃ (18,3 g, 132,6

mmol) được hòa tan trong DMF (25 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 50 °C khoảng 4 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và được tách chiết với EtOAc (150 mL*3). Lớp hữu cơ được phân tách được cô đặc đến khô để thu được hợp chất ở tiêu đề (5,0 g, năng suất 73%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2. 1-Propyl-1H-pyrazol-4-amin (227c)

Hợp chất 227c (4,04 g) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 4 với 227b (5,0 g, 32,3 mmol) như vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,00 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,76 (br.s, 1H), 3,33 (br.s, 1H), 1,71 - 1,65 (m, 2H), 0,79 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

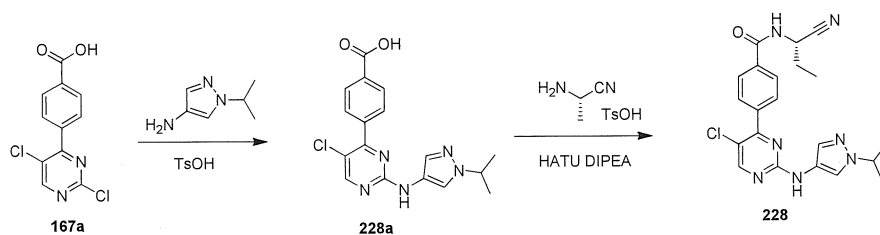
Bước 3. Axit 4-(5-Clo-2-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzoic (227d)

Hợp chất 227d (8,4 g) được tổng hợp trong 84% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước sáu của ví dụ 64 với 167a (4,54 g, 36,3 mmol) và 227c (7,46 g, 27,9 mmol) như các vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 13,20 (br.s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 4. (S)-4-(5-Clo-2-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoethyl)benzamidit (227)

Hợp chất 227 (3,13 g) được tổng hợp trong 65% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 với 227d (4,20 g, 11,76 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-methylbenzensulfonat (3,42 g, 14,12 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,64 phút, m/z ($M+H$) $^+$ = 410,1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,83 (s, 1H), 9,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,77 - 1,72 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 228



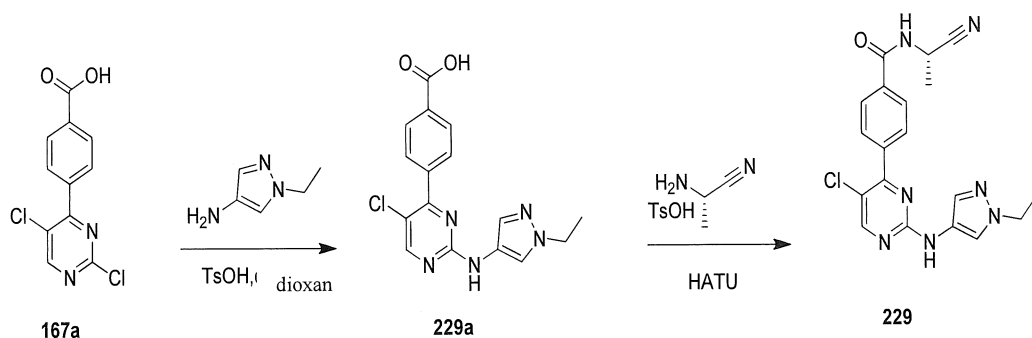
Bước 1. Axit 4-(5-Clo-2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (228a)

Hợp chất 228a (1,6 g) được tổng hợp trong 54% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước sáu của ví dụ 64 với 167a (2,22 g, 8,31 mmol) và 1-isopropyl-1H-pyrazol-4-amin (1,35 g, 10,8 mmol) như các vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,83 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,10 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Bước 2. (S)-4-(5-Clo-2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamid (228)

Hợp chất 228 (290,3 mg) được tổng hợp trong 51% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 với 228a (500 mg, 1,40 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (520 mg, 2,10 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R = 3,65 phút, m/z ($M+H$) $^+$ = 410,1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (s, 1H), 9,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ví dụ 229



Bước 1. Axit 4-(5-Clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzoic (229a)

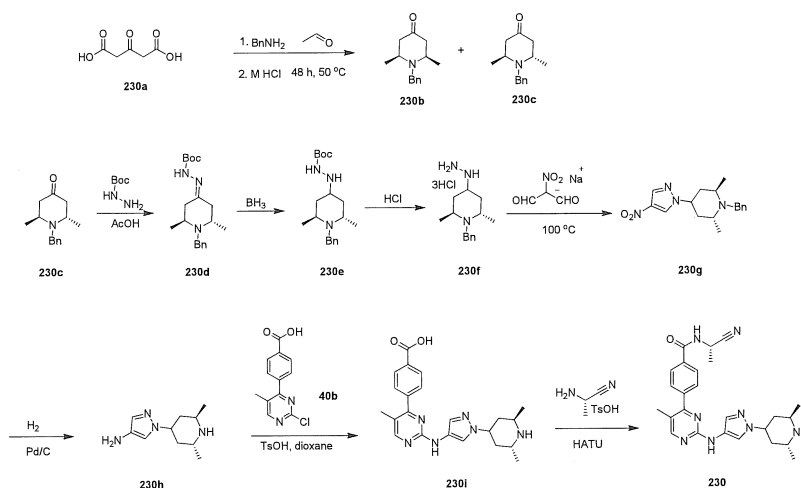
Hợp chất 229a (3,0 g) được tổng hợp trong 51% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước sáu của ví dụ 64 với 167a (4,6 g, 17,2 mmol) và 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin (2,5 g, 22,5 mmol) như các vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,06 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 2. (S)-4-(5-Clo-2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamid (229)

Hợp chất 229 (1,73 g) được tổng hợp trong 50% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 với 229a (3,0 g, 8,75 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-metylbenzensulfonat (2,54 g, 10,5 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 1): t_R =

9,36 phút, m/z ($M+H$)⁺ = 396,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,06 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 230



Bước 1. (Cis)-1-benzyl-2,6-dimethylpiperidin-4-on 252b& (Trans)-1-benzyl-2,6-dimethylpiperidin-4-on (230c)

Đối với hỗn hợp của 230a (25,0 g, 0,17 mol) trong nước (60 mL) được bổ sung acetaldehyt (15,8 g, 0,36 mol) ở 0 °C. Sau khi khuấy khoảng 20 phút ở nhiệt độ này, benzylamin (20,0 g, 0,19 mol) được bổ sung đến phản ứng trên thành một phần. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 50 °C qua đêm. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô. Chất lỏng được pha loãng với H₂O (300 mL) và được tách chiết với EtOAc (300 mL* 3). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa với nước muối làm lạnh (200 mL) và sau đó được cô đặc đến khô để tạo thành chất lỏng như là được tinh sạch bằng sắc ký trên silica gel (chất rửa giải: PE : EtOAc = 10: 1) hai lần để thu được các hợp chất ở tiêu đề 230b (1,29 g, năng suất 4%) và 230c (12,5 g, năng suất 34%) dưới dạng dầu vàng.

Hợp chất 230b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 3,83 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,21 - 3,17 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 2,13 - 2,08 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Hợp chất 230c: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 - 7,32 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,05 - 3,03 (m, 2H), 2,22 - 2,25 (m, 4H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Bước 2. Tert-butyl 2-(trans-1-benzyl-2,6-dimethylpiperidin-4-yliden)hydrazin -1-cacboxylat (230d)

Hợp chất 230c (3,31 g, 15,2 mmol), tert-butyl hydrazincacboxylat (2,62 g, 19,8 mmol) và

axit axetic (912 mg, 15,2 mmol) được hòa tan trong DCM (30 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy khoảng 5 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với DCM (100 mL) và được rửa với nước (30 mL*3). Lớp hữu cơ được phân tách được cô đặc đến khô để thu được hợp chất ở tiêu đề (4,3 g, năng suất 86%) như chất rắn màu vàng. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,76$ phút, m/z (M+H)⁺ = 332,2,

Bước 3. Tert-butyl 2-(trans-1-benzyl-2,6-dimethylpiperidin-4-yl)hydrazin-1-carboxylat (230e)

Đối với dung dịch 230d (4,3 g, 13,0 mmol) trong THF (40 mL) được bổ sung BH₃ (30 mL, 1 M trong THF) ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được khuấy qua đêm ở 30 °C. MeOH (4 mL) được bổ sung vào phản ứng một cách cẩn thận và được khuấy khoảng 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc đến khô và chất lỏng được tinh sạch bởi sắc ký ngược (5-95% Axetonitril trong nước) để thu được hợp chất ở tiêu đề (2,6 g, năng suất 60%) như chất rắn màu vàng. LCMS (Phương pháp 3): $t_R = 1,57$ phút, m/z (M+H)⁺ = 334,2,

Bước 4. Trans-1-benzyl-4-hydrazinyl-2,6-dimethylpiperidin hydroclorua (230f)

Hợp chất 230g (2,6 g, 7,8 mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl(g) trong EtOAc (8 mL, 2 M). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Chất rắn tạo thành được thu thập bằng cách lọc và bánh lọc được làm khô để thu được hợp chất ở tiêu đề (2,65 g, năng suất 99%) như chất rắn màu vàng. LCMS (Phương pháp 3): $t_R = 0,26$ phút, m/z (M+H)⁺ = 234,2.

Bước 5. Trans-1-benzyl-2,6-dimethyl-4-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)piperidin (230g)

Đối với dung dịch 230f (2,12 g, 6,24 mmol) trong DMF (20 mL) được bổ sung Natri nitromalonaldehyt (870 mg, 6,24 mmol) và TMSCl (8 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100 °C qua đêm. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với nước (50 mL) và được tách chiết với EtOAc (100 mL*3). Lớp nước được phân tách được điều chỉnh đến pH = 7 và được tách chiết với EtOAc (100 mL*3). Các lớp hữu cơ được kết hợp được cô đặc đến khô để thu được hợp chất ở tiêu đề (433 mg, năng suất 23%) như chất rắn màu vàng. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 5H), 4,67 - 4,61 (m, 1H), 3,86 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,06 - 2,89 (m, 2H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,78 - 1,72 (m, 2H), 1,09-1,05 (m, 6H).

Bước 6. 1-(Trans-2,6-dimethylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin (230h)

Hợp chất 230h (150 mg) được tổng hợp trong 57% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 4 với 230g (433 mg, 1,38 mmol) như vật liệu ban đầu. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 2,01 - 1,87 (m, 2H), 1,21 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,3,

3H).

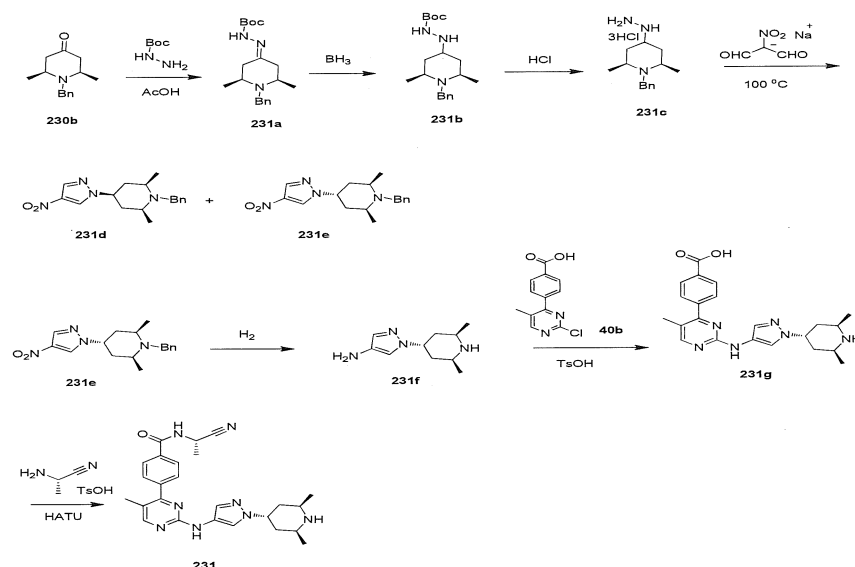
Bước 7. Axit 4-(2-((1-(Trans -2,6-dimethylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoic (230i)

Hợp chất 230i (120 mg) được tổng hợp trong 46% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước sáu của ví dụ 64 với 230h (150 mg, 0,77 mmol) và 40b (160 mg, 0,64 mmol) như các vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 4,54 - 4,49 (m, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,08 - 2,05 (m, 2H), 1,97 - 1,81 (m, 2H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 5,6 Hz, 3H).

Bước 8. N-((S)-1-xianoetyl)-4-(2-((1-(trans-2,6-dimethylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid (230)

Hợp chất 230 (22,8 mg) được tổng hợp trong 46% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 với 230i (50 mg, 0,12 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-methylbenzensulfonat (36 mg, 0,15 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B). LCMS (Phương pháp 2): t_R = 2,11 phút, m/z ($M+H$) $^+$ = 459,3, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,47 (s, 1H), 9,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 4,67 - 4,64 (m, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,56 - 3,54 (m, 1H), 2,19 - 2,13 (m, 5H), 2,02 - 1,99 (m, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 231



Bước 1. Tert-butyl 2-(cis-1-benzyl-2,6-dimethylpiperidin-4-yliden)hydrazin-1-carboxylat (231a)

Hợp chất 231a (2,4 g) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước thứ hai của ví dụ 230 với 230b (1,29 g, 5,9 mmol) và tert-butyl hydrazinacboxylat (1,02 g, 7,7 mmol) như các vật liệu ban đầu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,61 (s, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 7,36 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 2H), 2,86 - 2,80 (m, 1H), 2,38 - 2,34 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,17 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

Bước 2. Tert-butyl 2-(cis-1-benzyl-2,6-dimethylpiperidin-4-yl)hydrazin-1-carboxylat (231b)

Hợp chất 231b (1,94 g) được tổng hợp trong 81% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước thứ ba của ví dụ 230 với 231a (2,4 g, 7,25 mmol) và BH_3 (9,4 mL, 1 M trong THF) như các vật liệu ban đầu. LCMS (Phương pháp 3): $t_R = 1,36$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 334,3$.

Bước 3. Trans-1-benzyl-4-hydrazinyl-2,6-dimethylpiperidin (231c)

Hợp chất 231c (1,85 g) được tổng hợp trong 99% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 230 với 231b (1,94 g, 5,38 mmol) như vật liệu ban đầu.

Bước 4. (2S,4r,6R)-1-benzyl-2,6-dimethyl-4-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl) piperidin (231d) và (2S,4s,6R)-1-benzyl-2,6-dimethyl-4-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)piperidin (231e)

Các hợp chất 231d (160 mg) và 231e (180 mg) được tổng hợp trong 21% và 24% năng suất tương ứng bằng cách tận dụng so sánh tương tự với bước năm của ví dụ 230 với 231c (800 mg, 2,35 mmol) và natri nitromalonaldehyt (327 mg, 2,35 mmol) như các vật liệu ban đầu.

Hợp chất 231d: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 5H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,00 - 2,80 (m, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 2H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 5,7$ Hz, 6H).

Hợp chất 231e: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 5H), 4,67 - 4,64 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 2,76 - 2,60 (m, 2H), 2,31 - 2,26 (m, 2H), 1,60 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

Bước 5. 1-((2S,4s,6R)-2,6-dimethylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin (231f)

Hợp chất 231f (100 mg) được tổng hợp trong 91% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 4 với 231e (180 mg, 0,57 mmol) như vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 0,30$ phút, m/z ($M+H$) $^+ = 195,2$

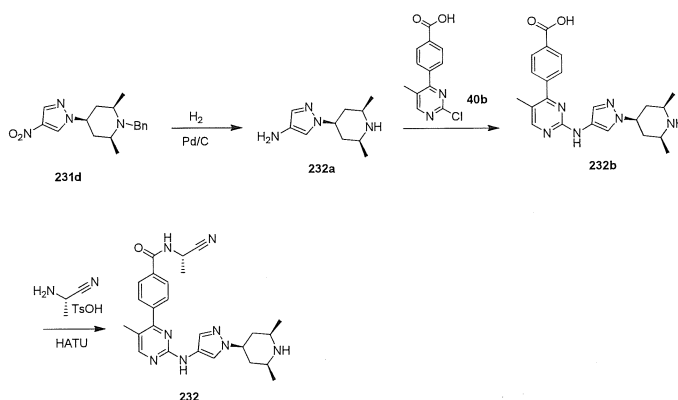
Bước 6. Axit 4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-dimethylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoic (231g)

Hợp chất 231g (207 mg thô) được tổng hợp trong 100% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 40 với 231f (100 mg, 0,51 mmol) và 40b (152 mg, 0,61 mmol) như các vật liệu ban đầu. LC-MS (Phương pháp 3): $t_R = 1,00$ phút, m/z (M+H) $^+ = 407,2$;

Bước 7. N-((S)-1-xyanoethyl)-4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-dimethylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid (231)

Hợp chất 231 (16,6 mg) được tổng hợp trong 14% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 1 với 231g (100 mg, 0,25 mmol) và (S)-2-aminopropannitril 4-methylbenzensulfonat (90 mg, 0,37 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B). LCMS (Phương pháp 2): $t_R = 3,80$ phút, m/z (M+H) $^+ = 459,3$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,47 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,52 (br.s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (br.s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 5,06 - 4,99 (m, 1H), 4,68 - 4,63 (m, 1H), 3,46 - 3,24 (m, 2H), 2,37 - 2,32 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,88 - 1,56 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J = 5,6$ Hz, 6H).

Ví dụ 232



Bước 1. 1-((2S,4r,6R)-2,6-dimethylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin (232a)

Hợp chất 232a (77 mg) được tổng hợp trong 77% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước 2 của ví dụ 4 với 232d (160 mg, 0,51 mmol) như vật liệu ban đầu. LCMS (Phương pháp 3): $t_R = 0,31$ phút, m/z (M+H) $^+ = 195,1$.

Bước 2. Axit 4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-dimethylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoic (232b)

Hợp chất 232b (60 mg) được tổng hợp trong 38% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự bước bốn của ví dụ 40 với 232a (77 mg, 0,40 mmol) và 40b (116 mg, 0,47 mmol) như các vật liệu ban đầu. LCMS (Phương pháp 3): $t_R = 1,02$ phút, m/z (M+H) $^+ = 407,2$.

Bước 3. N-((S)-1-xyanoethyl)-4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-dimethylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid (232)

Hợp chất 232 (15,7 mg) được tổng hợp trong 28% năng suất bằng cách sử dụng thủ tục điều chế tương tự với bước cuối cùng của ví dụ 1 với 232b (50 mg, 0,12 mmol) và (S)-2-aminopropionitril 4-methylbenzenesulfonat (36 mg, 0,15 mmol) như các vật liệu ban đầu. Hợp chất ở tiêu đề được tinh sạch bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (Phương pháp B). LCMS (Phương pháp 2): t_R = 2,09 phút, m/z (M+H)⁺ = 459,3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 9,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,70 (br.s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 (br.s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 1H), 3,46 - 3,24 (m, 2H), 2,20 - 2,14 (m, 5H), 1,89 - 1,72 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ví dụ 233. Thử nghiệm các hoạt tính sinh học

Các hợp chất được thử nghiệm chống lại JAK1, JAK2, JAK2V617F và TYK2.

Các định dạng thử nghiệm: Hoạt tính JAK được xác định trong đệm phản ứng 50 mM HEPES, 0,01% Brij35, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT bằng thử nghiệm vi lưu. Sự phosphoryl hóa của chất nền peptit được đánh dấu FAM được kiểm soát trong Caliper EZ Reader II (Perkin Elmer). Điều kiện thử nghiệm đối với mỗi mẻ enzyme (Carna Biosciences) được tối ưu hóa để thu được 10% tỷ lệ chuyển đổi của chất nền peptit.

Các hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO đến nồng độ gốc của 10 mM. Các hợp chất được pha loãng nối tiếp 3 lần với nồng độ cao nhất của 5 μ M được ủ trước với JAK1, JAK2, JAK2V617F hoặc TYK2 ở các nồng độ được chỉ định khoảng 10 phút ở nhiệt độ môi trường. Nồng độ DMSO cuối cùng của hỗn hợp thử nghiệm là 1%. Chất nền peptit được đánh dấu FAM (nồng độ cuối cùng 3 μ M) và ATP (Km hoặc 1 mM nồng độ) được bổ sung lần lượt để bắt đầu phản ứng kinaza ở 28 °C. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 50 mM EDTA. Thời gian phản ứng đối với JAK1, JAK2, JAK2V617F và TYK2 là 120 phút, 20 phút, 30 phút và 10 phút, tương ứng.

Giếng trong đĩa thử nghiệm mà không có enzyme được xác định như là 100% sự ức chế. Và giếng mà không có hợp chất nhưng với DMSO tương đương được xác định như là không có sự ức chế. Phần trăm sự ức chế được tính toán bằng công thức sau.

% Sự ức chế = (Sự chuyển đổi lớn nhất - Sự chuyển đổi mẫu) / (Sự chuyển đổi lớn nhất - Sự chuyển đổi phút) * 100

Sự chuyển đổi lớn nhất có nghĩa là tỷ lệ sự chuyển đổi trong giếng dương tính mà không có sự bổ sung của hợp chất

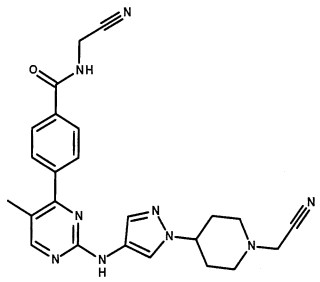
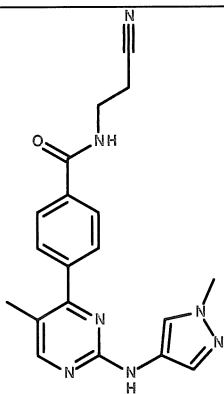
Sự chuyển đổi phút có nghĩa là tỷ lệ sự chuyển đổi trong giếng mà không có sự bổ sung của enzym

Sự chuyển đổi mẫu có nghĩa là tỷ lệ sự chuyển đổi của các hợp chất thử nghiệm

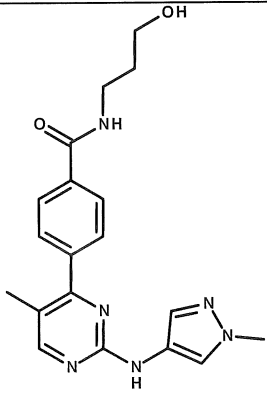
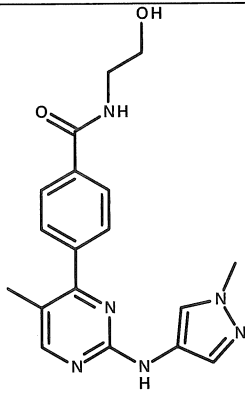
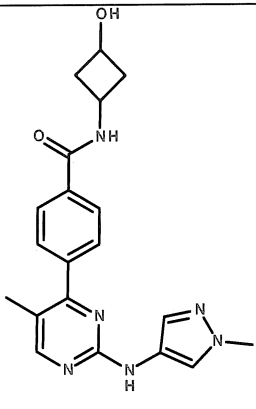
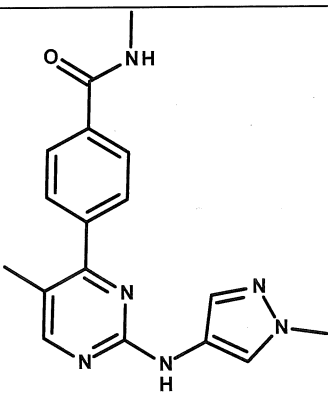
Phản ứng đường cong liều (Phần trăm sự ức chế) được tạo sơ đồ và các giá trị IC50 được xác định bởi phần mềm GraphPad.

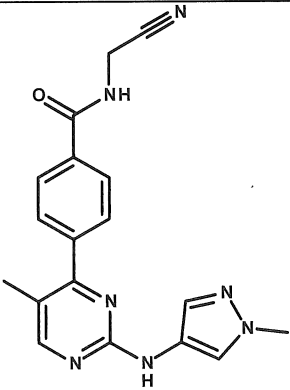
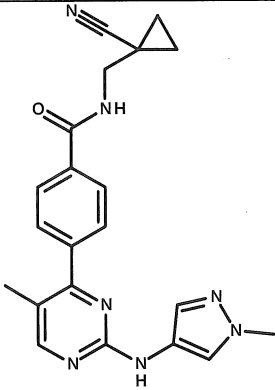
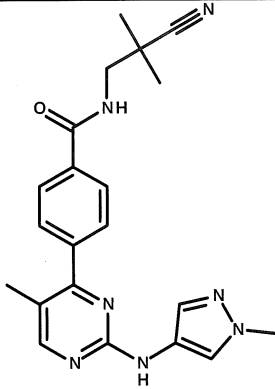
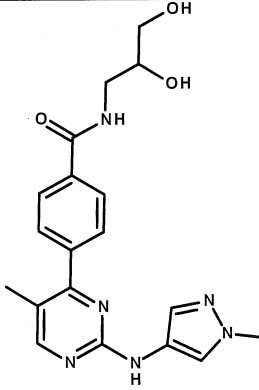
Các kết quả ví dụ được tóm tắt trong Bảng 3.

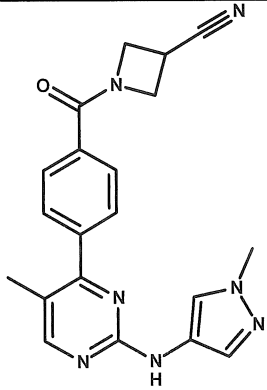
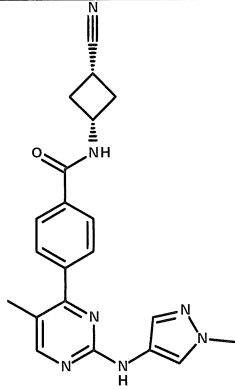
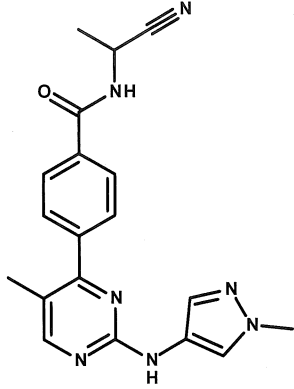
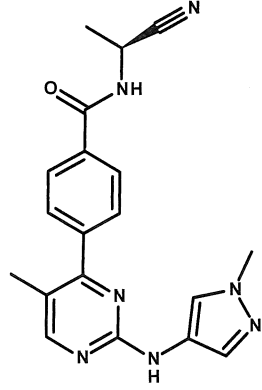
Bảng 3. Tổng kết các cấu trúc ví dụ

Ví dụ	Cấu trúc	Tên IUPAC	Khối lượng Mol
1		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(xyanometyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamit	455,51
2		N-(2-xanoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl) benzamit	361,40

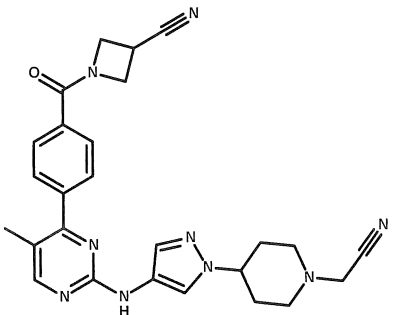
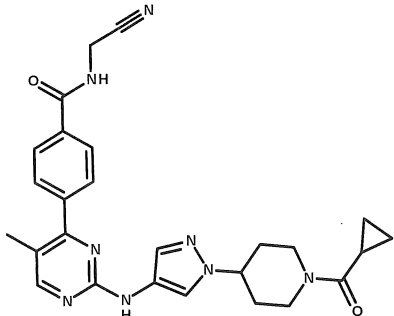
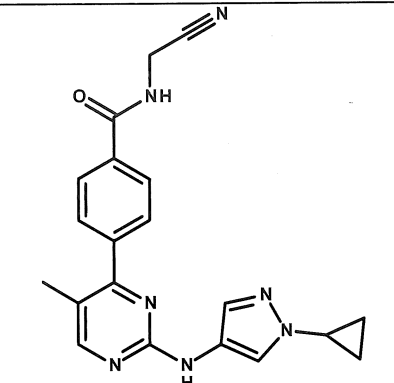
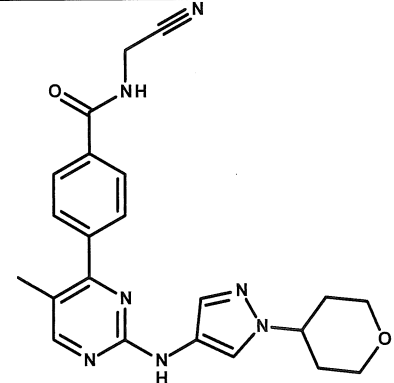
3		N-(tert-butyl)-4-(4-((4-(4-((cyanomethyl)carbamoyl)phenyl)-5-methylpyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxamit	515,61
4		N-(cyanomethyl)-4-(2-((1-(cyanomethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid	372,38
5		1-(4-(5-methyl-2-((1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoyl)azetidin-3-carbonitril	441,41
6		N-(2-methoxyethyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	366,42

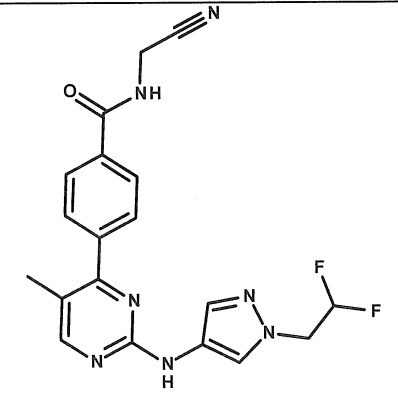
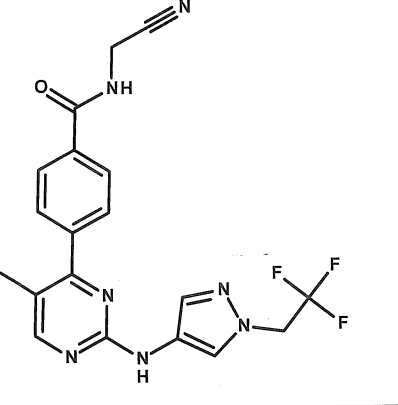
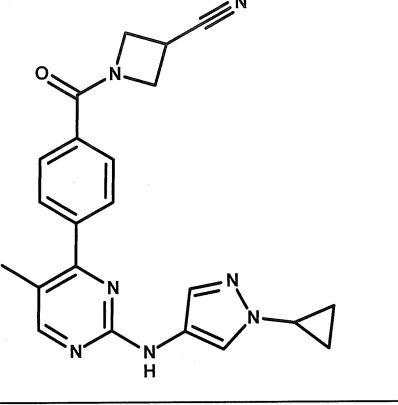
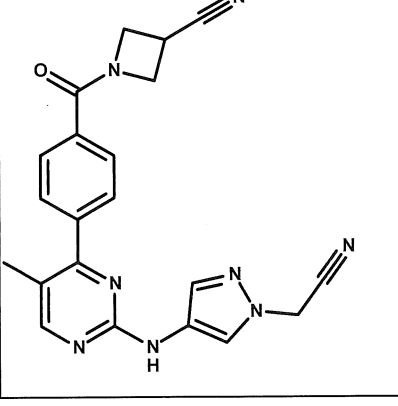
7		N-(3-hydroxypropyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	366,42
8		N-(2-hydroxyethyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	352,39
9		N-(3-hydroxyxyclobutyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	378,43
10		N-methyl-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	322,36

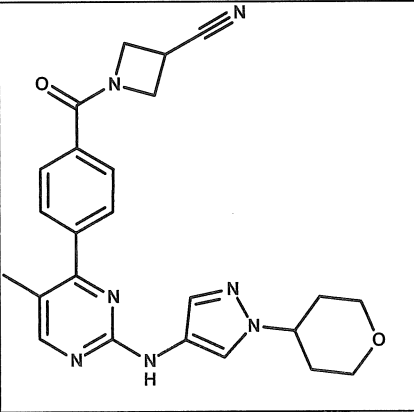
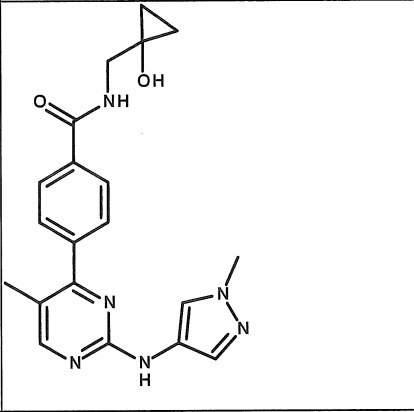
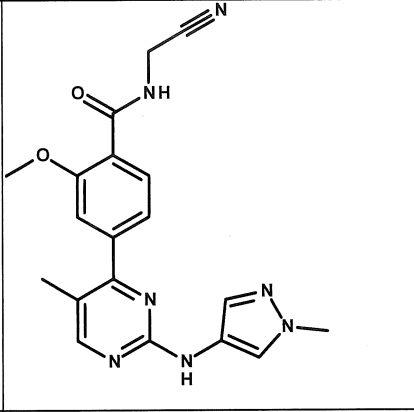
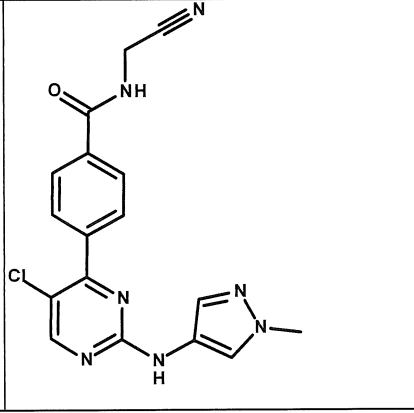
11		N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl) benzamit	347,37
12		N-((1-xyanoxyclopropyl)metyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit	387,44
13		N-(2-xyano-2-metylpropyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamit	389,45
14		N-(2,3-dihydroxypropyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamit	382,42

15		1-(4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoyl) azetidin-3-cacbonitril	373,41
16		N-((1s,3s)-3-xyanoxyclobutyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit	387,44
17		N-(1-xyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit	361,40
18		(S)-N-(1-xyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit	361,40

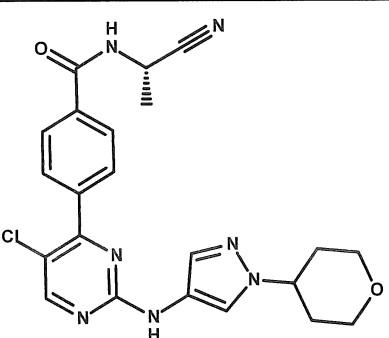
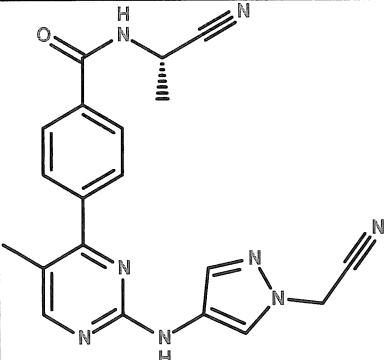
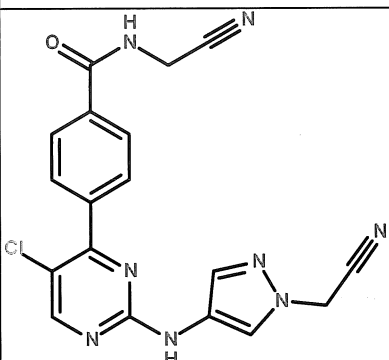
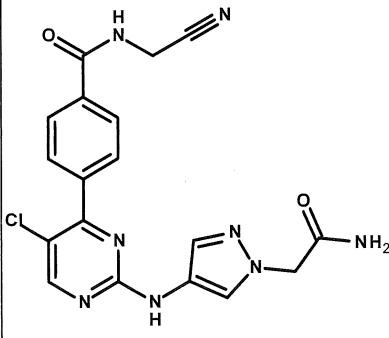
19		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl) benzamit	480,51
20		4-(2-((1-(1-Axetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-N-(xyano metyl)benzamit	458,51
21		N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)benzamit	500,59
22		N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzamit	498,50

23		1-(4-(2-((1-(1-(xyanometyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl) benzoyl)azetidin-3-cacbonitril	481,55
24		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(xyclopropanacabonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl)benzamidit	484,55
25		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(xyclopropyl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl) benzamidit	373,41
26		N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit	417,46

27		N-(cyanomethyl)-4-(2-((1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	397,38
28		N-(cyanomethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	415,37
29		1-(4-(2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoyl)azetidin-3-carbonitrile	399,45
30		1-(4-(2-((1-(cyanomethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoyl)azetidin-3-carbonitrile	398,42

31		1-(4-(5-methyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzoyl)azetidin-3-cacbonitril	443,50
32		N-((1-hydroxyxyclopropyl)metyl)-4-(5-methyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	378,43
33		N-(xyanometyl)-2-metoxi-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	377,40
34		4-(5-clo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamid	367,79

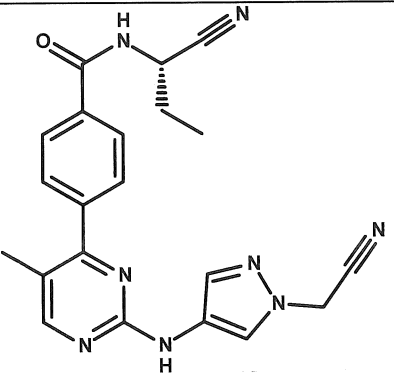
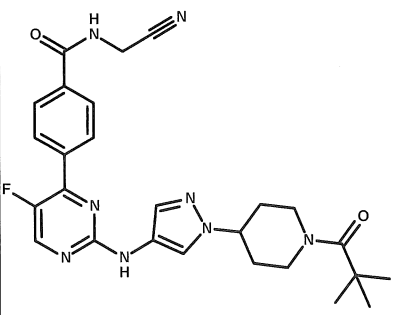
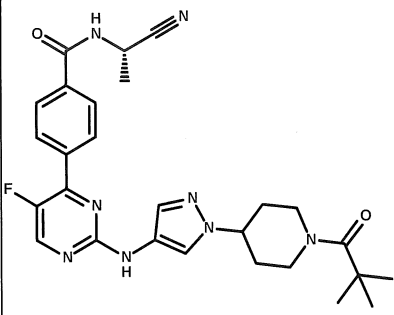
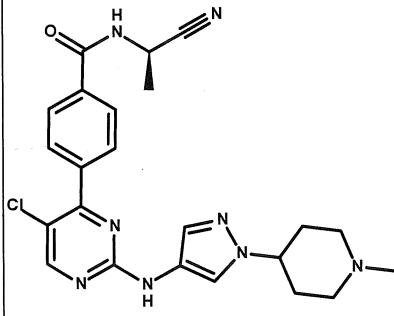
35		N-(xyanometyl)-3-flo-4-(2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid	351,34
36		N-(xyanometyl)-2-flo-4-(5-flo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid	369,33
37		N-((1-xyanoxyclopropyl)metyl)-4-(5-metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid	457,53
38		N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-(1-metylxcyclopropanacabonyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	498,58

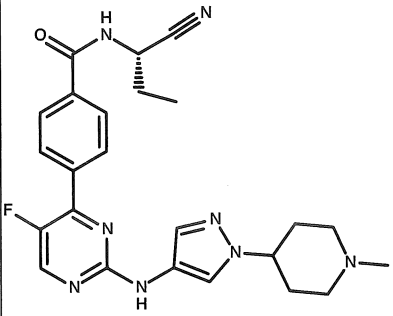
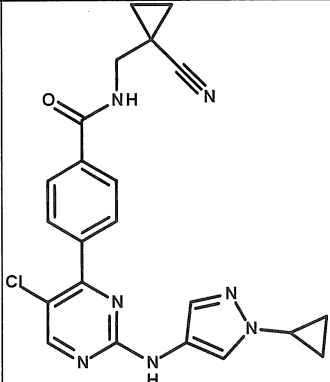
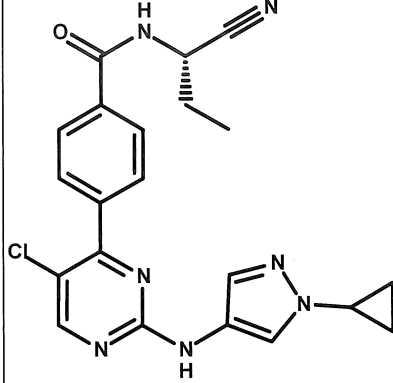
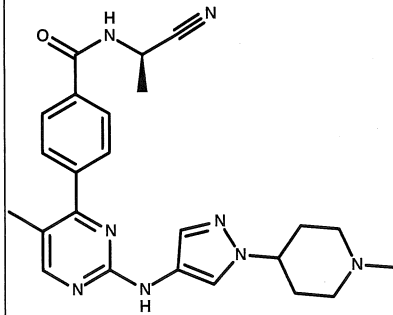
39		(S)-4-(5-clo-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin -4-yl)-N-(1-xyanoethyl) benzamit	451,91
40		(S)-N-(1-xyanoethyl)-4-(2-((1(xyano methyl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzamit	386,41
41		4-(5-clo-2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamit	392,80
42		4-(2-((1-(2-amino-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-clopyrimidin -4-yl)-N-(xyanometyl)benzamit	410,82

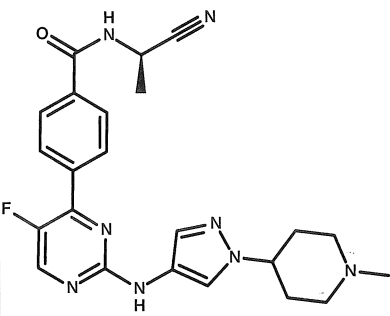
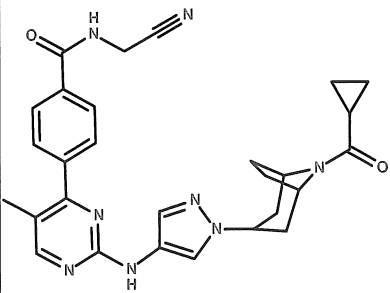
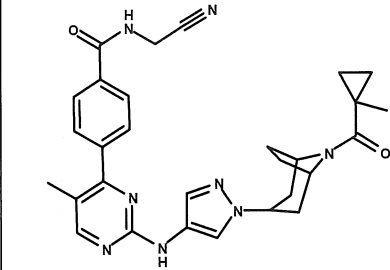
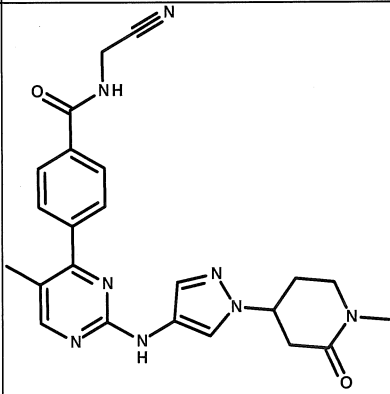
43		(S)-4-(5-clo-2-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid	464,95
44		4-(5-clo-2-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl) -N-(xyanometyl)benzamid	450,92
45		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(xyano metyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)benzamid	376,35
46		(S)-4-(5-clo-2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid	406,83

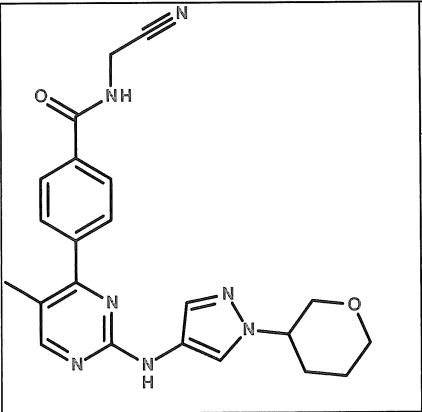
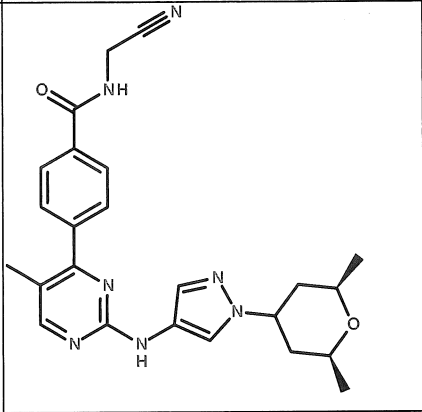
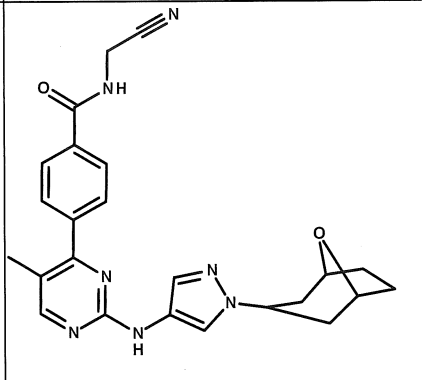
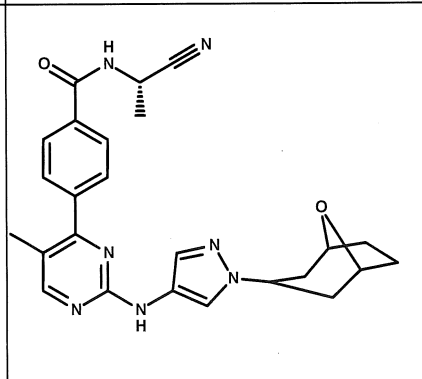
47		(S)-4-(2-((1-(2-amino-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-chloropyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamide	424,84
48		(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	444,53
49		N-(cyanomethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	430,50
50		(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(5-fluoro-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	448,50

51		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamid	502,57
52		(R)-N-(1-xvanoetyl)-4-(2-((1-(1-(2-hydroxy-2-metylpropanoyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl) benzamid	516,59
53		(S)-N-(1-xvanoetyl)-4-(2-((1-(xyano methyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)benzamid	390,37
54		(R)-N-(1-xvanoetyl)-4-(2-((1-(xyano methyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)benzamid	386,41

55		(S)-4-(2-((1-(xyanometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl) benzamit	400,44
56		N-(xanoemetyl)-4-(5-flo-2-((1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	504,56
57		(S)-N-(1-xanoethyl)-4-(5-flo-2-((1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzamid	518,58
58		(R)-4-(5-clo-2-((1-(1-metylpiperidin -4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xanoethyl) benzamid	464,95

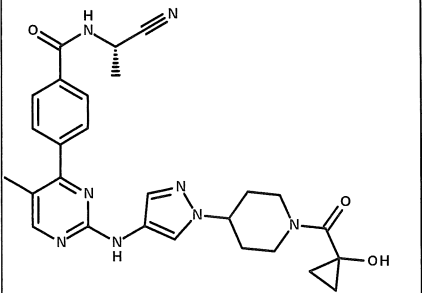
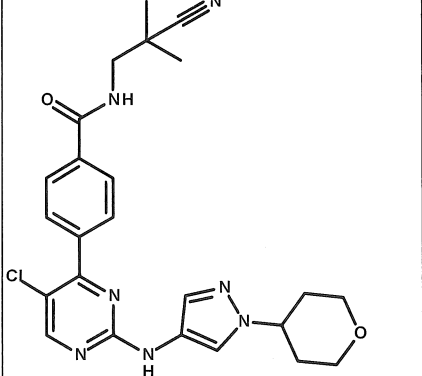
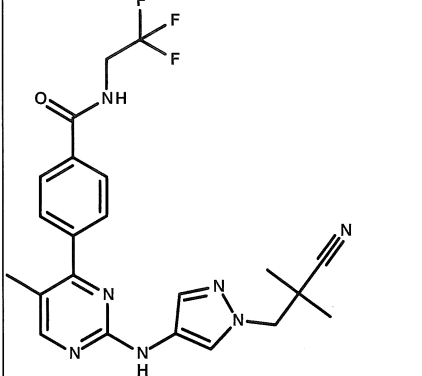
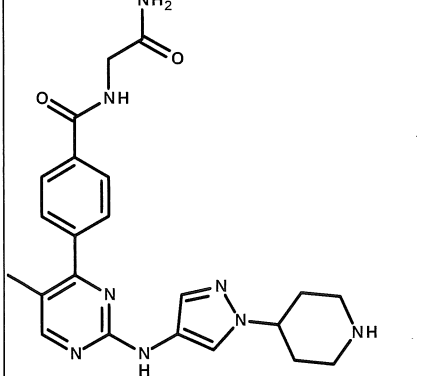
59		(S)-N-(1-cyanopropyl)-4-(5-fluoro-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	462,52
60		4-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-((1-cyanocyclopropyl)methyl)benzamide	433,89
61		(S)-4-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanopropyl)benzamide	421,88
62		(R)-N-(1-cyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	444,53

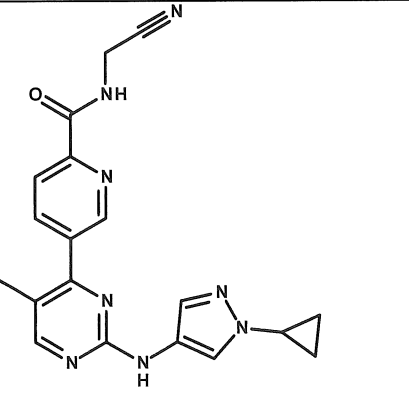
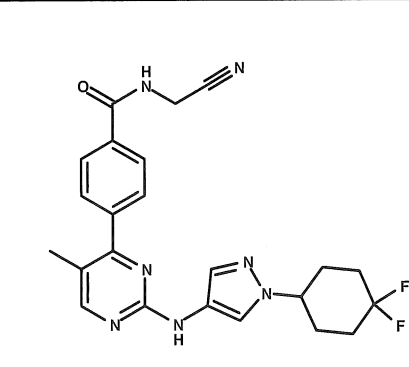
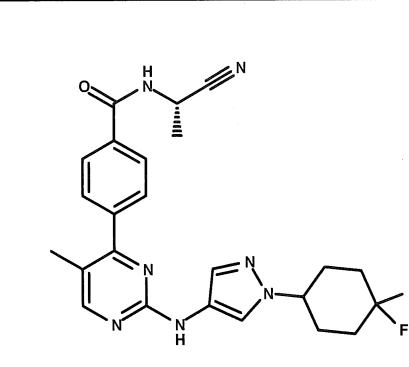
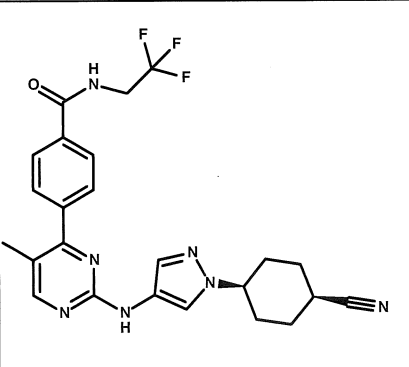
63		(R)-N-(1-xanoethyl)-4-(5-fluoro-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	448,50
64		N-(cyanomethyl)-4-(2-((1-((1R,3R,5S)-8-(cyclopropanecarbonyl)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	510,59
65		N-(cyanomethyl)-4-(5-methyl-2-((1-((1R,3R,5S)-8-(1-methylcyclopropanecarbonyl)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	524,62
66		N-(cyanomethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1-methyl-2-oxopiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	444,49

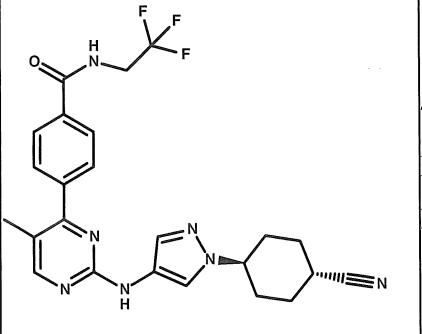
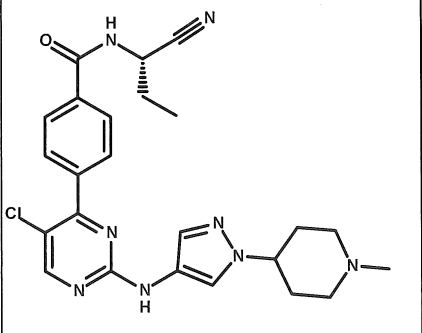
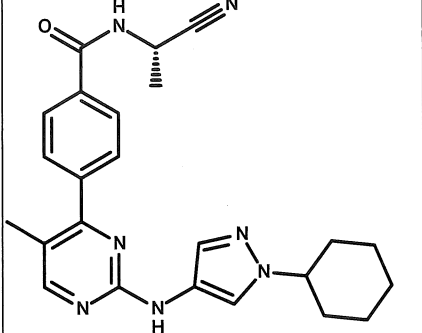
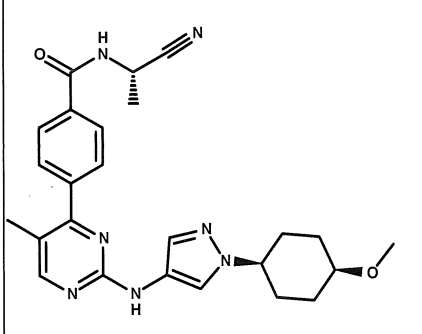
67		N-(xyanomethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzamit	417,46
68		N-(xyanomethyl)-4-(2-(1-cis-2,6-dimethyl tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl) benzamit	445,52
69		4-(2-(((1R,5S)-8-oxabixyclo [3,2,1] octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-(xyanomethyl) benzamit	443,50
70		4-(2-(((1R,5S)-8-oxabixyclo [3,2,1] octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-((S)-1-xynoethyl)benzamit	457,53

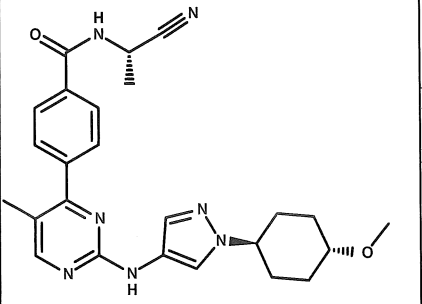
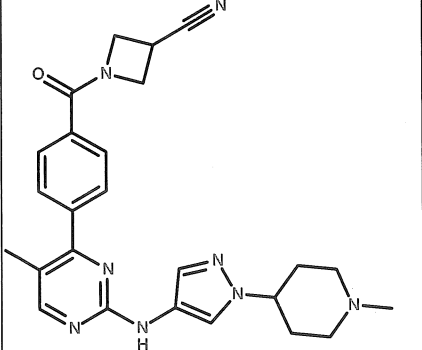
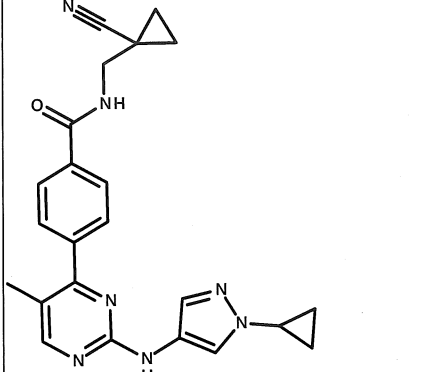
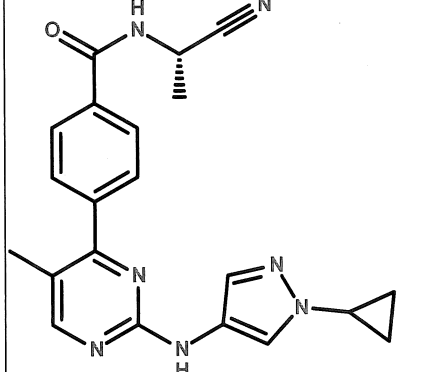
71		(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(2-((1-(1-cyclopropanecarbonyl)azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl)benzamide	470,53
72		N-(cyanomethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(2-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	431,49
73		N-((S)-1-cyanoethyl)-4-(2-((1-(cis-2,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	459,54
74		N-(cyanomethyl)-4-(2-((1-(1-(1-hydroxycyclopropan-1-carbonyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl)benzamide	500,55

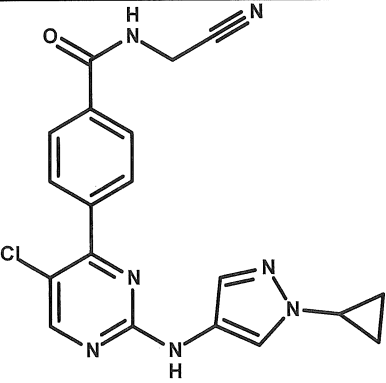
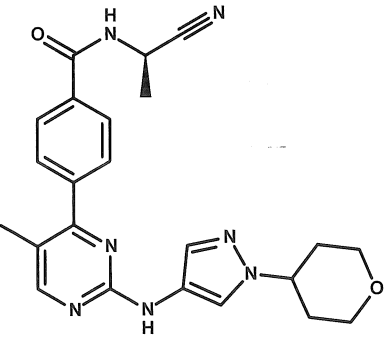
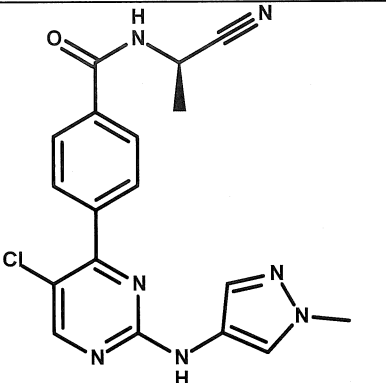
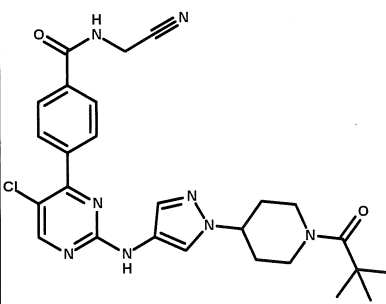
75		(S)-4-(5-methyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(1,1,1-triflopropan-2-yl)benzamid	474,48
76		4-(5-methyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifluoethyl) benzamid	460,45
77		4-(5-methyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(3,3,3-trifluoropropyl)benzamid	474,48
78		4-(5-chloro-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-((1-cyano-2-cyclopropyl)methyl) benzamid	477,95

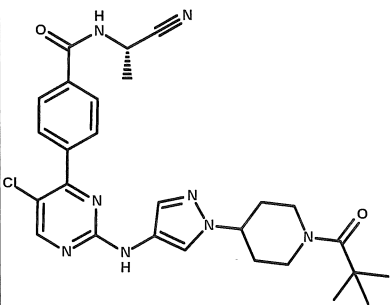
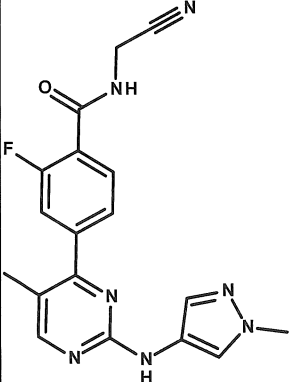
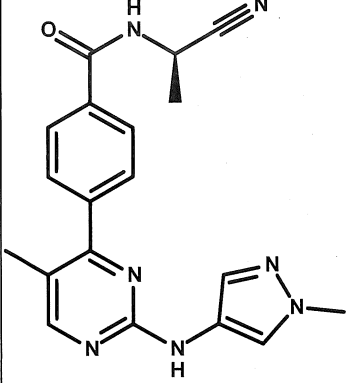
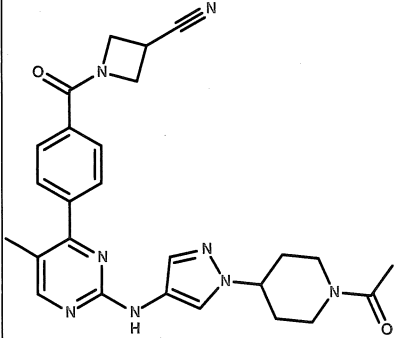
79		(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(2-((1-(1-(1-hydroxycyclopropan-1-carbonyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino) -5-methylpyrimidin-4-yl) benzamide	514,58
80		4-(5-chloro-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)-N-(2-cyano-2-methylpropyl)benzamide	479,96
81		4-(2-((1-(2-cyano-2-methylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide	457,45
82		N-(2-amino-2-oxoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	434,49

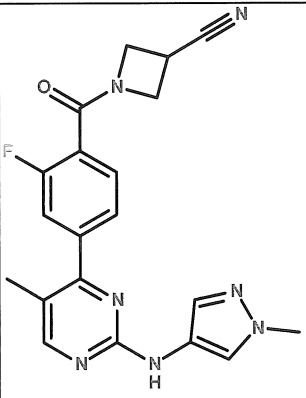
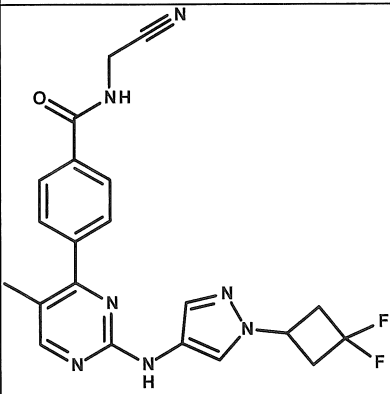
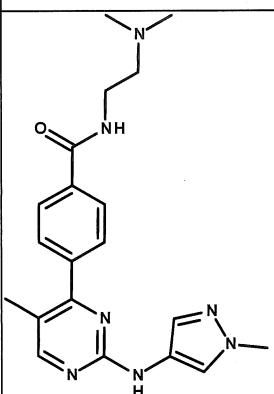
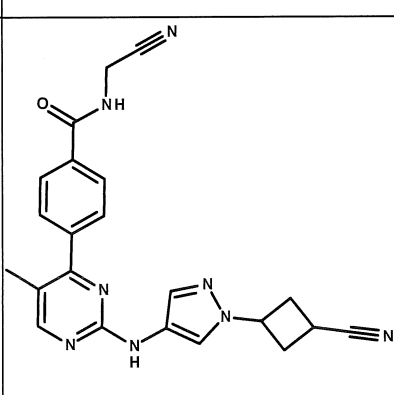
83		N-(xyanometyl)-5-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)picolinamit	374,40
84		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(4,4-difloxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamit	451,47
85		(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-(4,4-difloxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamit	465,50
86		4-(2-((1-(cis-4-xyanoxyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)benzamit	483,49

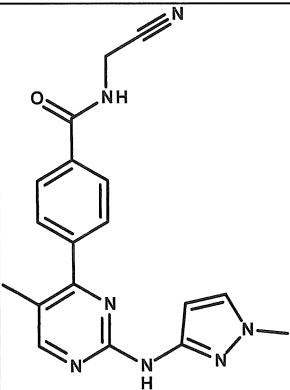
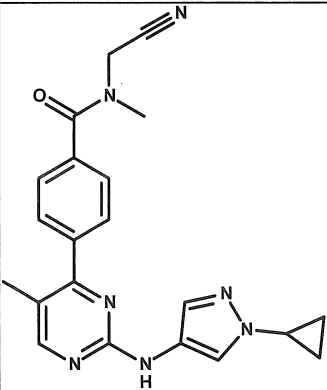
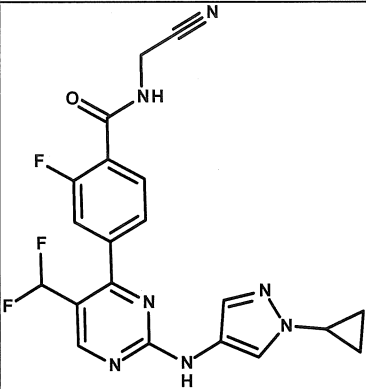
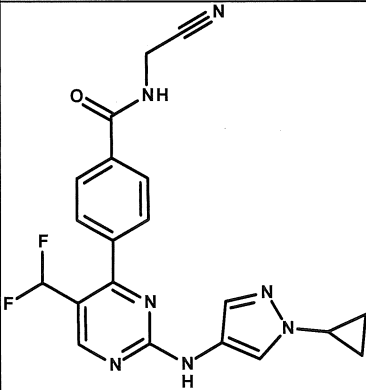
87		4-(2-((1-(trans-4-cyanoxyhexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl)-N-(2,2,2-trifluoethyl) benzamit	483,49
88		(S)-4-(5-chloro-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl) benzamit	478,98
89		(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(2-((1-cyclohexyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl)benzamid	429,52
90		N-((S)-1-cyanoethyl)-4-(2-((1-(cis-4-methoxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid	459,54

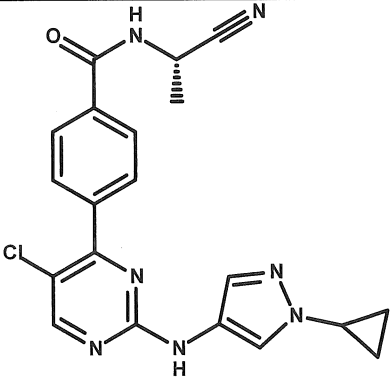
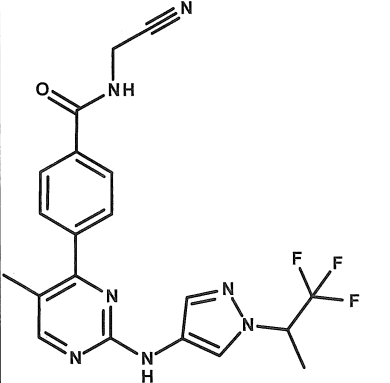
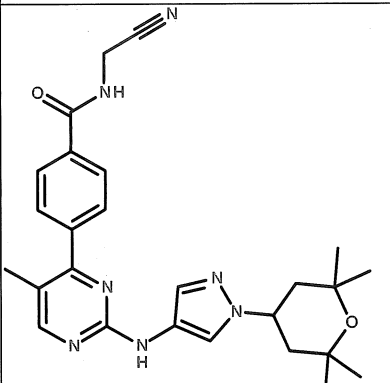
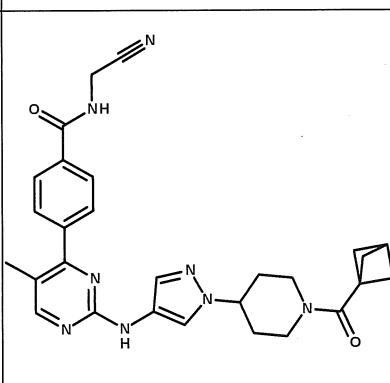
91		N-((S)-1-cyanoethyl)-4-(2-((1-(trans-4-methoxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	459,54
92		1-(4-(5-methyl-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoyl)azetidin-3-carbonitrile	456,54
93		N-((1-cyanocyclopropyl)methyl)-4-(2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	413,47
94		(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	387,44

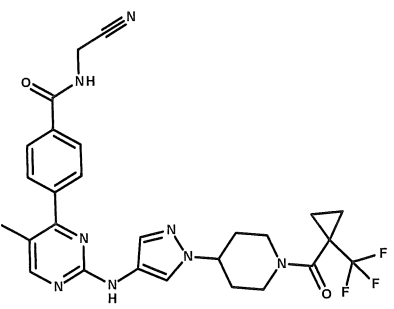
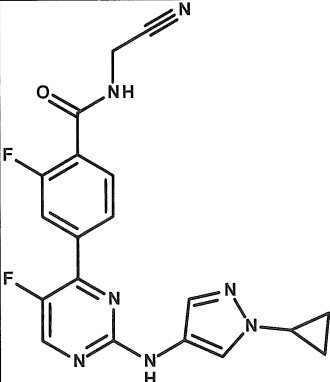
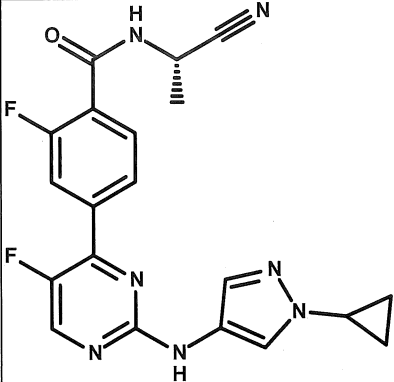
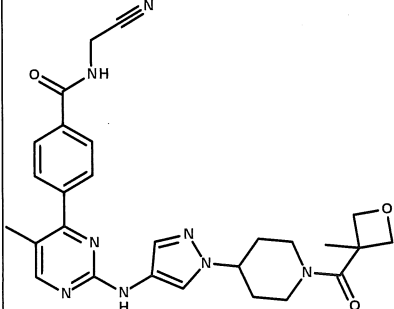
95		4-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(cyano methyl)benzamide	393,83
96		(R)-N-(1-cyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	431,49
97		(R)-4-(5-chloro-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamide	381,82
98		4-(5-chloro-2-((1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(cyanomethyl)benzamide	521,01

99		(S)-4-(5-chloro-2-((1-(1-pivaloyl piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamide	535,04
100		N-(cyanomethyl)-2-fluoro-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) amino) pyrimidin-4-yl)benzamide	365,36
101		(R)-N-(1-cyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl) amino) pyrimidin-4-yl)benzamide	361,40
102		1-(4-(2-((1-(1-acetylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzoyl) azetidin-3-carbonitrile	484,55

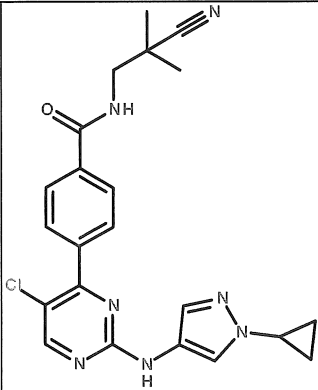
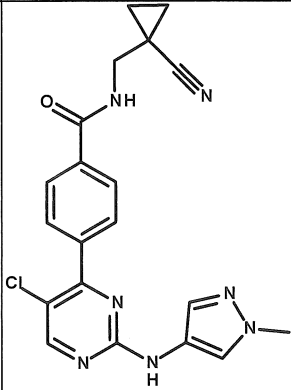
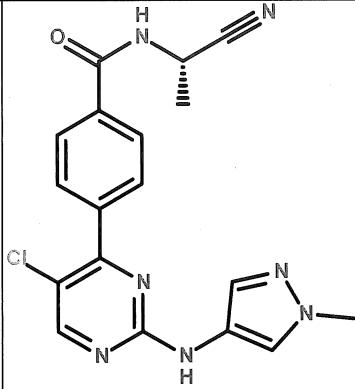
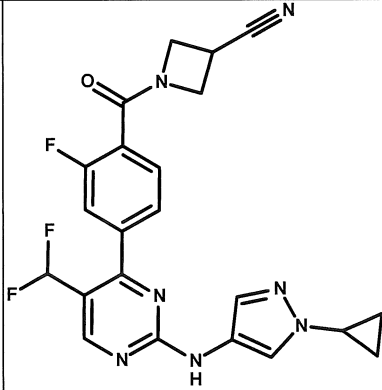
103		1-(2-fluoro-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoyl)azetidin-3-carbonitril	391,40
104		N-(cyanomethyl)-4-(2-((1-(3,3-difluorocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid	423,42
105		N-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	379,46
106		4-(2-((1-(3-cyanocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-(cyanomethyl)benzamid	412,45

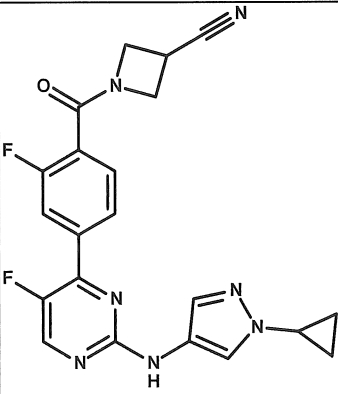
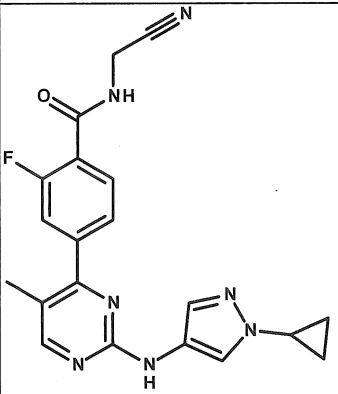
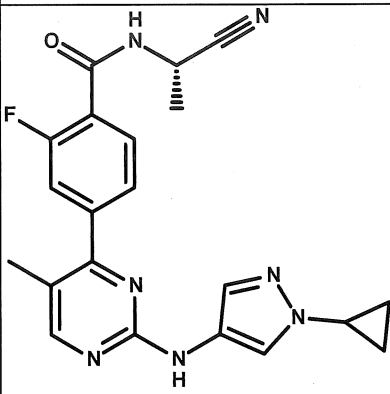
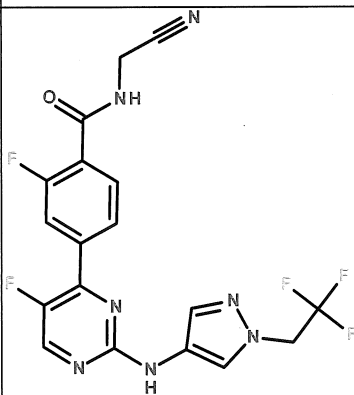
107		N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamid	347,37
108		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-xyclo propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-N-metyl benzamid	387,44
109		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-(diflometyl) pyrimidin-4-yl)-2-flobenzamid	427,38
110		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(diflometyl) pyrimidin-4-yl)benzamid	409,39

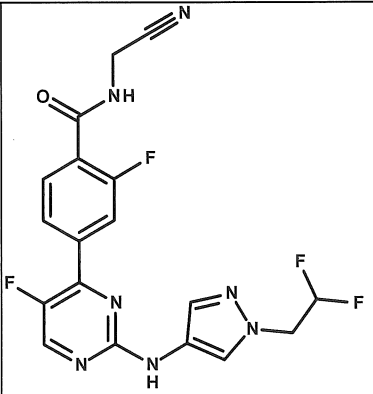
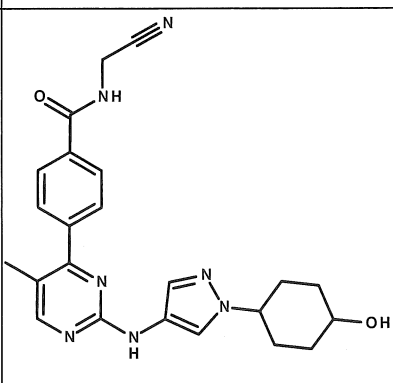
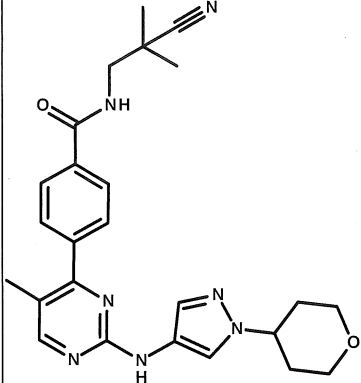
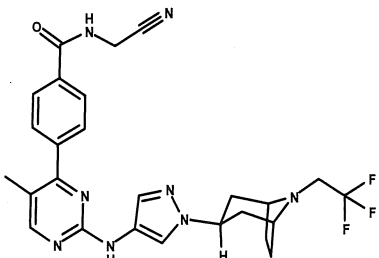
111		(S)-4-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamide	407,86
112		N-(cyanomethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1,1,1-trifluoroisopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	429,40
113		N-(cyanomethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	473,57
114		4-(2-((1-(1-(bicyclo[1,1,1]pentan-1-ylcarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-(cyanomethyl)benzamide	510,59

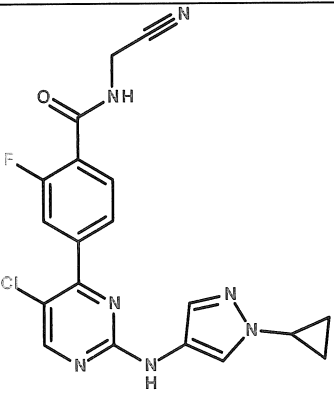
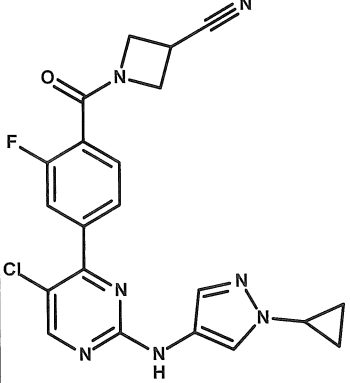
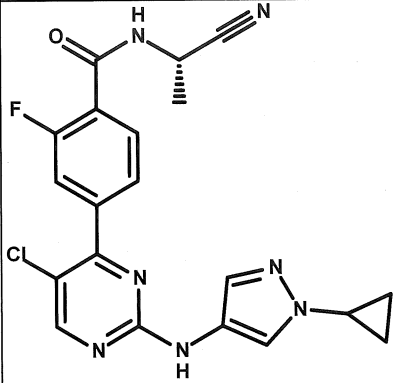
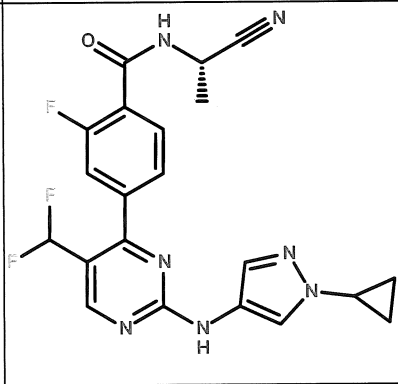
115		N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-(1-(triflometyl)xcyclopropan-1-cacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol -4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	552,55
116		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-xyclo propyl-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-flopyrimidin -4-yl)-2-flo benzamid	395,36
117		(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-2-flo benzamid	409,39
118		N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-(3-metyloxetan-3-cacbonyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	514,58

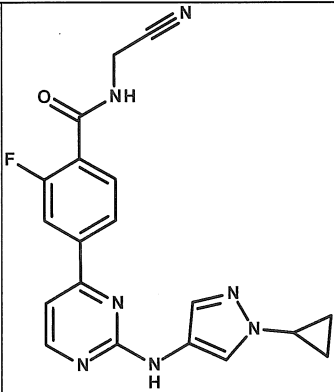
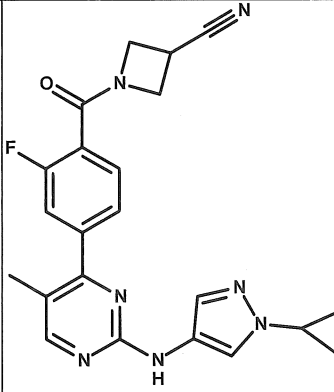
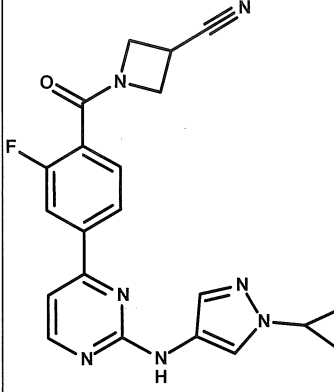
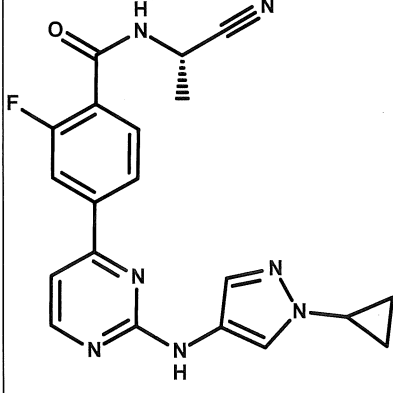
119		(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyacetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl)benzamid	488,54
120		5-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(cyanomethyl)picolinamid	394,82
121		(S)-5-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)picolinamid	408,84
122		4-(5-chloro-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(2-cyano-2-methylpropyl)benzamid	409,87

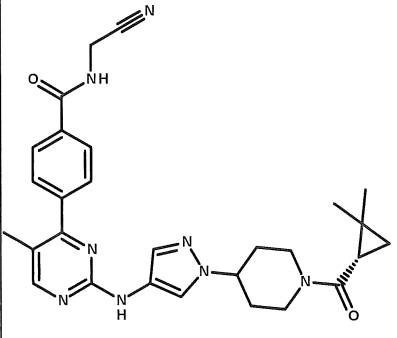
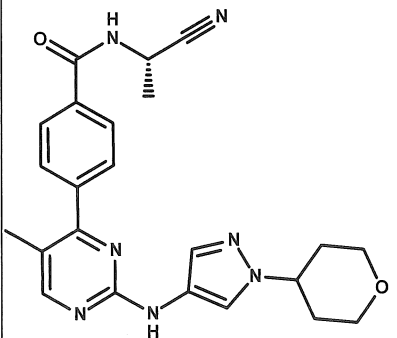
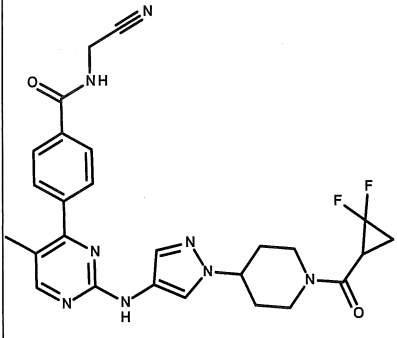
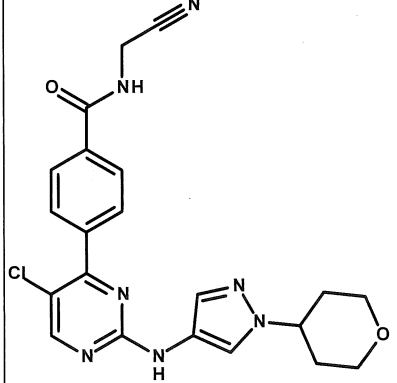
123		4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(2-xyano-2-metylpropyl)benzamit	435,91
124		4-(5-clo-2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-((1-xyano xyclopropyl)metyl)benzamit	407,86
125		(S)-4-(5-clo-2-((1-metyl-1H-pyrazol -4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamit	381,82
126		1-(4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(diflometyl) pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoyl) azetidin-3-cacbonitril	453,42

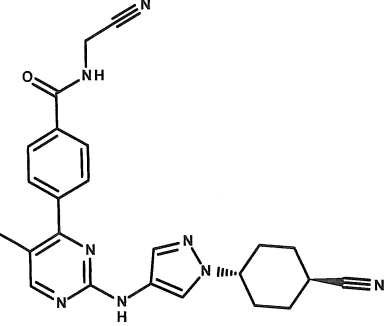
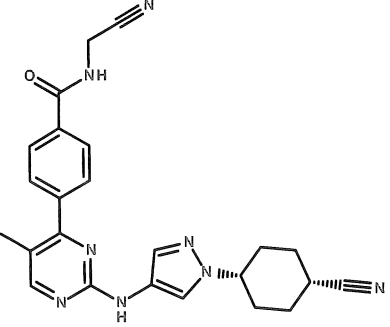
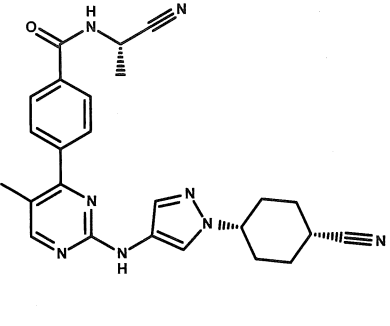
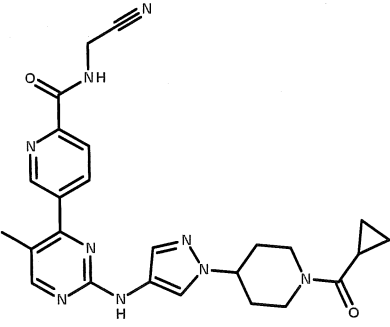
127		1-(4-(2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-2-flobenzoyl)azetidin-3-cacbonitril	421,40
128		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-xyclo propyl-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-2-flobenzamit	391,40
129		(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-xyclo propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)-2-flobenzamit	405,43
130		N-(xyanometyl)-2-flo-4-(5-flo-2-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit	437,33

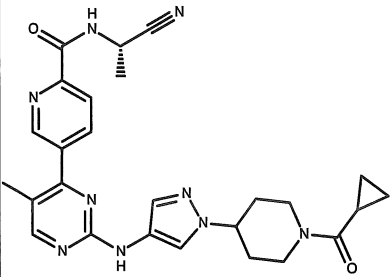
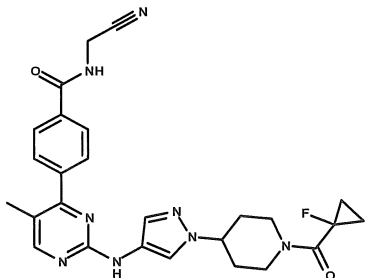
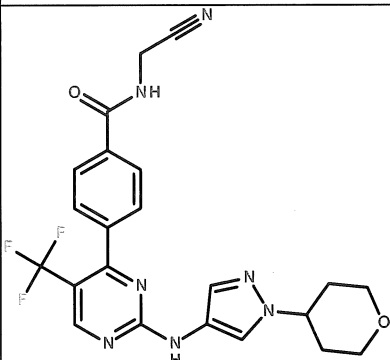
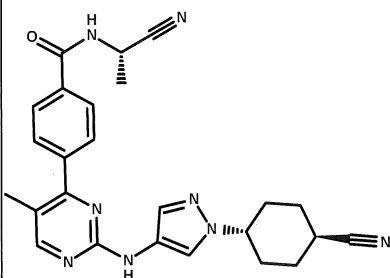
131		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-flopyrimidin-4-yl)-2-flobenzamit	419,34
132		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(4-hydroxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl) benzamit	431,49
133		N-(2-xyano-2-metylpropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamit	459,54
134		N-(xyanometyl)-4-(5-metyl-2-((1-((1R,3s,5S)-8-(2,2,2-trifloetyl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl) benzamit	524,54

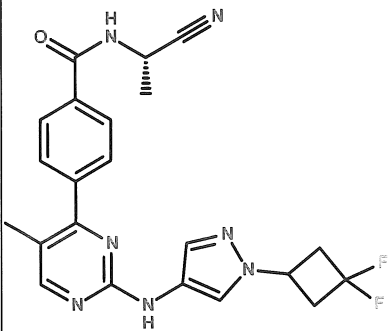
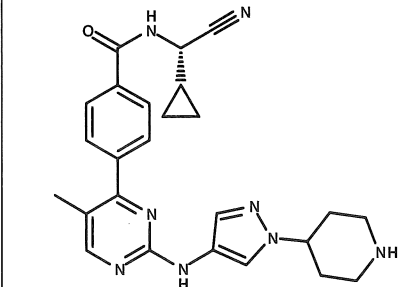
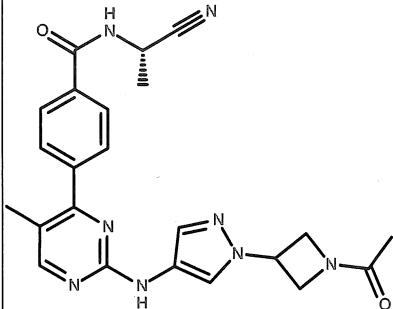
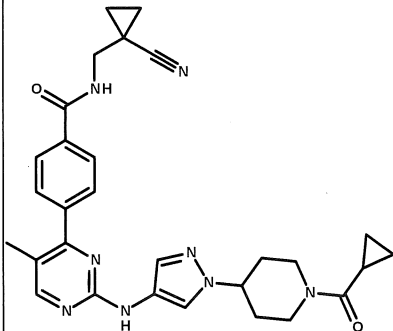
135		4-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(cyanomethyl)-2-fluorobenzamide	411,82
136		1-(4-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-fluorobenzoyl)azetidin-3-carbonitril	437,86
137		(S)-4-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)-2-fluorobenzamide	425,85
138		(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(difluoromethyl)pyrimidin-4-yl)-2-fluorobenzamide	441,41

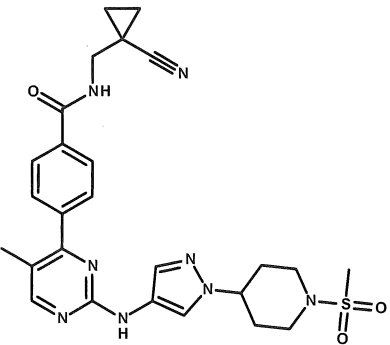
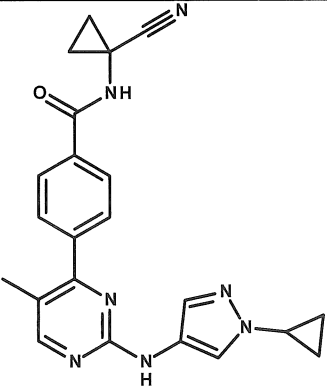
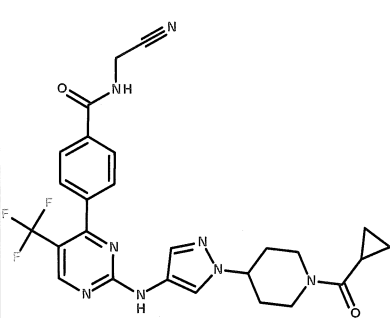
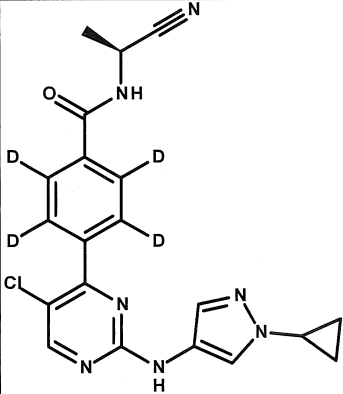
139		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-xyclo propyl-1H-pyrazol-4- yl) amino) pyrimidin-4-yl)-2-flobenzamit	377,37
140		1-(4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl) -2-flobenzoyl)azetidin-3-cacbonitril	417,44
141		1-(4-(2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-flo benzoyl)azetidin-3-cacbonitril	403,41
142		(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(2-((1-xyclo propyl-1H-pyrazol-4-yl) amino) pyrimidin-4-yl)-2-flobenzamit	391,40

143		(S)-N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(2,2-dimethylxyclopropan-1-cacbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamidit	512,60
144		(S)-N-(1-xyanoetyl)-4-(5-metyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit	431,49
145		N-(xyanometyl)-4-(2-((1-(1-(2,2-difloxypropan-1-cacbonyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamidit	520,53
146		4-(5-clo-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl) benzamidit	437,88

147		4-(2-((1-(trans-4-cyano-4-cyanomethyl)cyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-(cyanomethyl)benzamide	440,50
148		4-(2-((1-(cis-4-cyano-4-cyanomethyl)cyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-(cyanomethyl)benzamide	440,50
149		4-(2-((1-(cis-4-cyano-4-cyanomethyl)cyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-((S)-1-cyanoethyl)benzamide	454,53
150		N-(cyanomethyl)-5-(2-((1-(1-(cyclopropanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)picolinamide	485,54

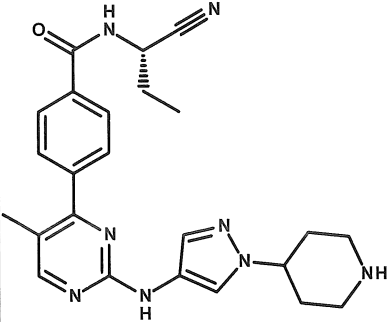
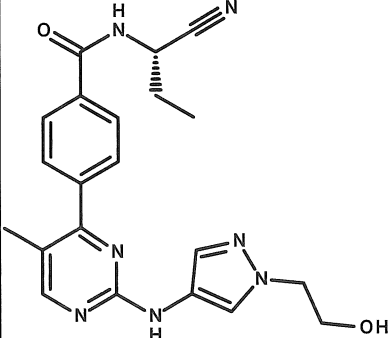
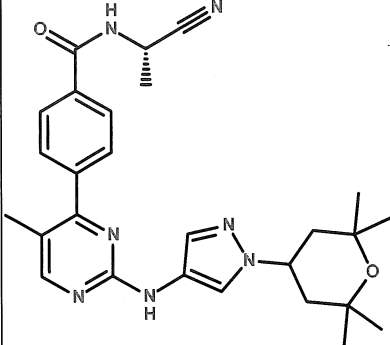
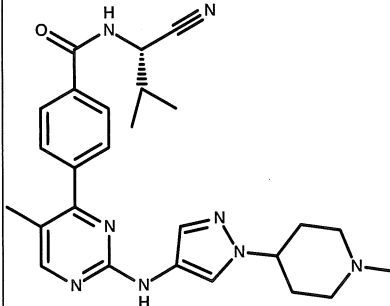
151		(S)-N-(1-cyanoethyl)-5-(2-((1-(1-cyclopropanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl)picolinamit	499,57
152		N-(cyanomethyl)-4-(2-((1-(1-(1-florocyclopropan-1-carbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid	502,54
153		N-(cyanomethyl)-4-(2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)benzamid	471,43
154		4-(2-((1-(trans-4-cyanocyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl)-N-((S)-1-cyanoethyl)benzamid	454,53

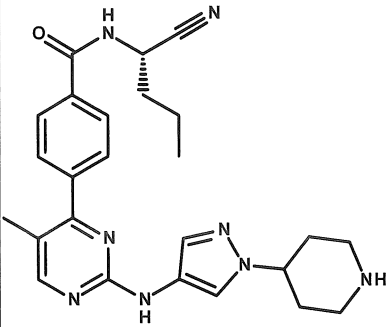
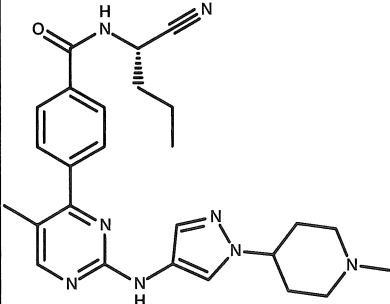
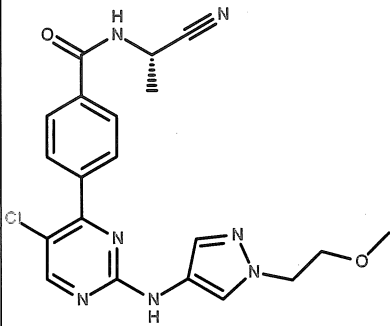
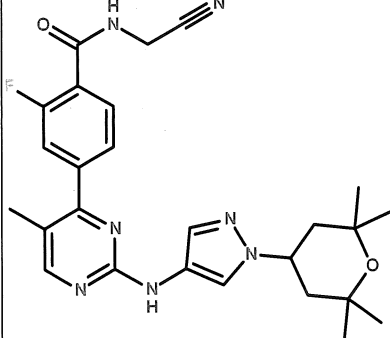
155		(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(2-((1-(3,3-difluorocyclobutyl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl) benzamid	437,44
156		(S)-N-(1-cyano(2-cyclopropyl)ethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	456,54
157		(S)-4-(2-((1-(1-acetylmethylazetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl) benzamid	444,49
158		N-(1-cyano-2-cyclopropylethyl)-4-(2-((1-(1-(cyclopropylcarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl) benzamid	524,62

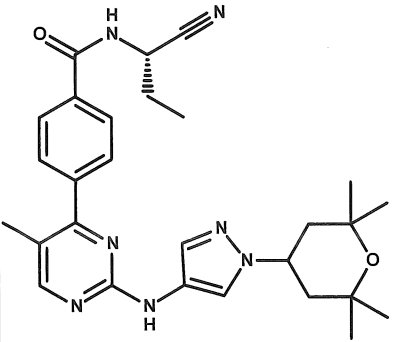
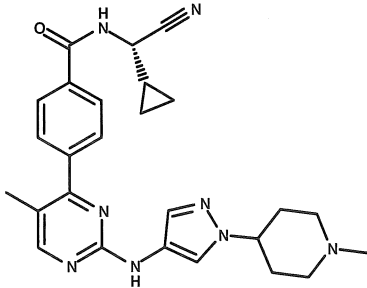
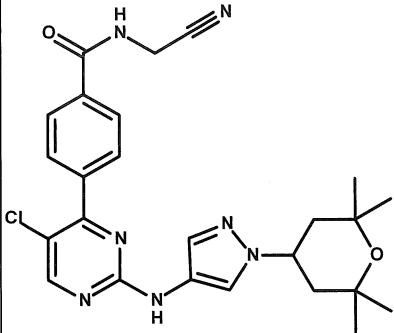
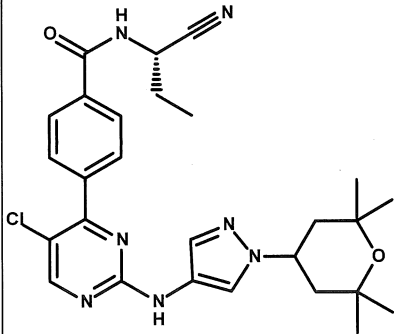
159		N-((1-cyanoxypropyl)methyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1-(methylsulfonyl) piperidin -4-yl)-1H-pyrazol-4-yl) amino) pyrimidin-4-yl)benzamid	534,63
160		N-(1-cyanoxypropyl)-4-(2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl) benzamid	399,45
161		N-(cyanomethyl)-4-(2-((1-(1-cyclopropylpropanecarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl)benzamid	538,52
162		(S)-4-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamid-2,3,5,6-d ₄	411,88

163		(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(2-((1-(1-cyclopropylcarbonyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl)benzamidit	498,58
164		(S)-N-(1-cyanoethyl)-5-(2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-methylpyrimidin-4-yl) picolinamidit	388,43
165		(S)-4-(5-chloro-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamidit	450,92
166		N-((S)-1-cyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamidit	443,42

167		(S)-4-(5-chloro-2-((1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamide	425,87
168		N-((S)-1-cyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-((S*)-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	443,42
169		N-((S)-1-cyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-((R*)-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	443,42
170		(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	430,50

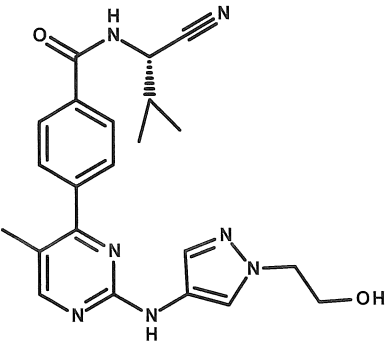
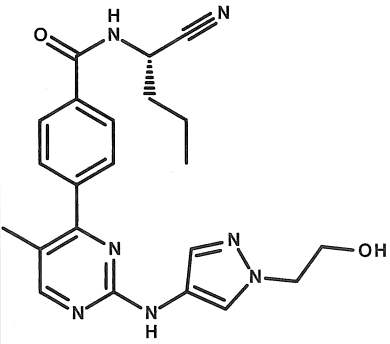
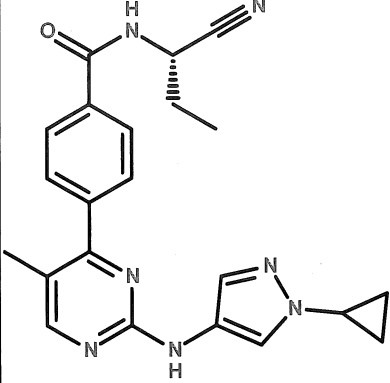
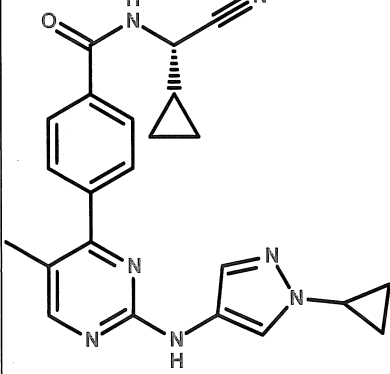
171		(S)-N-(1-cyano-2-methylpropyl)-4-(5-methyl-2-((1-(4-piperidin-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	444,53
172		(S)-N-(1-cyano-2-methylpropyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	405,45
173		(S)-N-(1-cyano-2-methylpropyl)-4-(5-methyl-2-((1-(2,2,6,6-tetramethyl-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	487,60
174		(S)-N-(1-cyano-2-methylpropyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	472,58

175		(S)-N-(1-cyanobutyl)-4-(5-methyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	458,56
176		(S)-N-(1-cyanobutyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	472,58
177		(S)-4-(5-chloro-2-((1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamide	425,87
178		N-(cyanomethyl)-2-fluoro-4-(5-methyl-2-((1-(2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	491,56

179		(S)-N-(1-cyanopropyl)-4-(5-methyl-2-((1-(2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	501,62
180		(S)-N-(1-cyanocyclopropyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	470,57
181		4-(5-chloro-2-((1-(2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanomethyl)benzamide	493,99
182		(S)-4-(5-chloro-2-((1-(2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanopropyl)benzamide	522,04

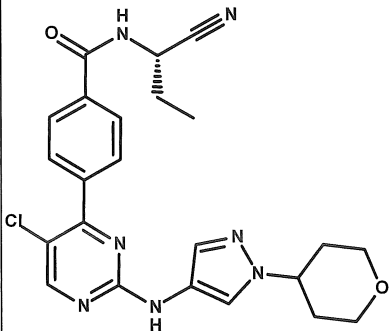
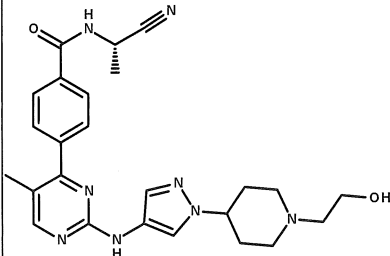
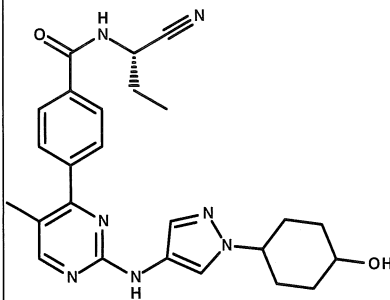
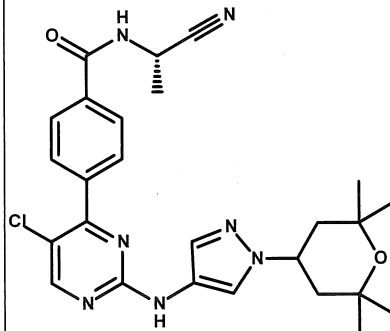
183		(S)-4-(5-clo-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamid	464,95
184		(S)-N-(1-xyanopropyl)-4-(5-metyl-2-((1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	458,56
185		(S)-4-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-clopyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamid	381,82
186		(S)-4-(5-clo-2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoetyl)benzamid	411,84

187		(R)-N-(1-cyano-2-methoxyethyl)-4-(2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamidit	417,46
188		(S)-4-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-chloropyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamidit	367,79
189		(S)-4-(5-chloro-2-((1-(2-cyanoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamidit	420,85
190		(S)-4-(5-chloro-2-((1-(2-cyanoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanopropyl)benzamidit	434,88

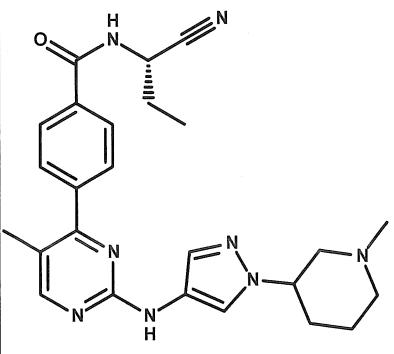
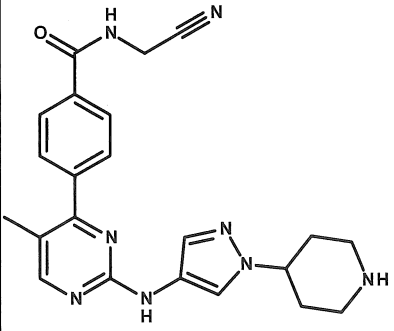
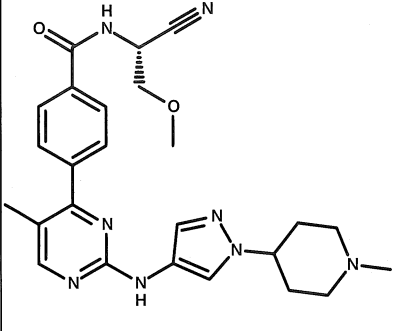
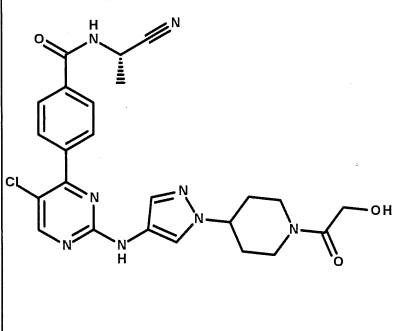
191		(S)-N-(1-cyano-2-methylpropyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	419,48
192		(S)-N-(1-cyanobutyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	419,48
193		(S)-N-(1-cyanopropyl)-4-(2-((1-(cyclopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	401,46
194		(S)-N-(1-cyano(cyclopropyl)methyl)-4-(2-((1-(cyclopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	413,47

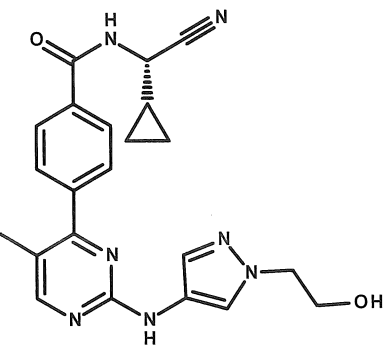
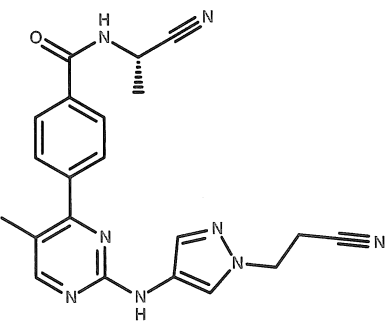
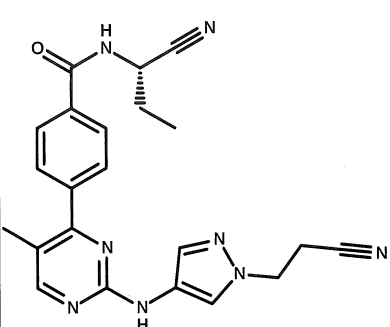
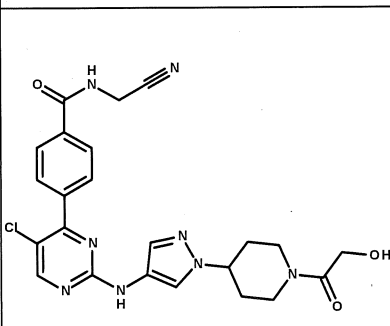
195		N-((S)-1-cyano-2-methylpropyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1,1,1-trifluoropropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	457,45
196		(R)-4-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamide	407,86
197		(S)-N-(1-cyano-2-methylpropyl)-4-(2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	415,49
198		(R)-N-(1-cyanoethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	487,60

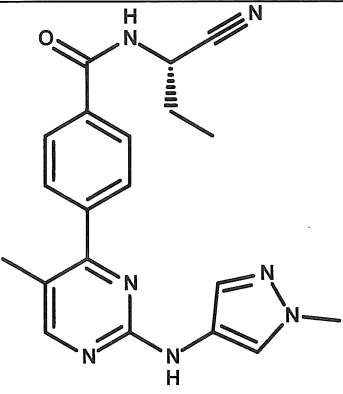
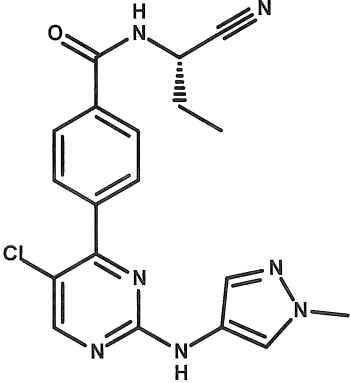
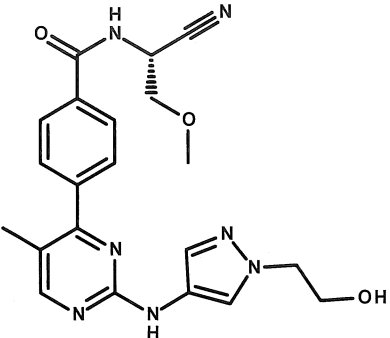
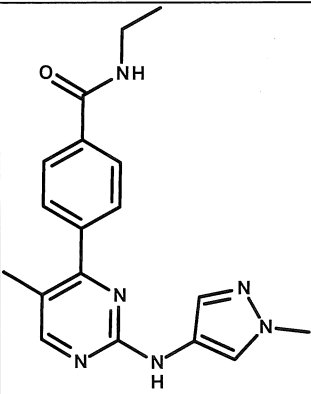
199		(S)-4-(2-((1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamid	347,37
200		(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid	391,43
201		(S)-N-(1-cyanopropyl)-4-(5-methyl-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	445,52
202		(S)-N-(1-cyanobutyl)-4-(2-((1-(cyclopropyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamid	415,49

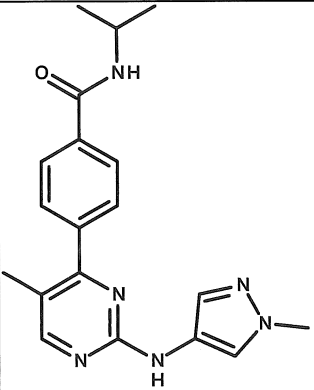
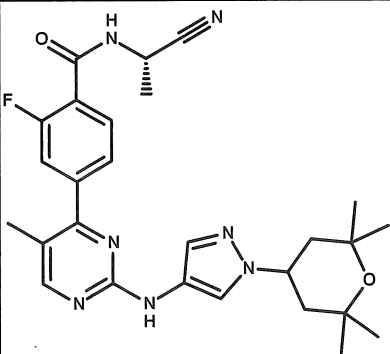
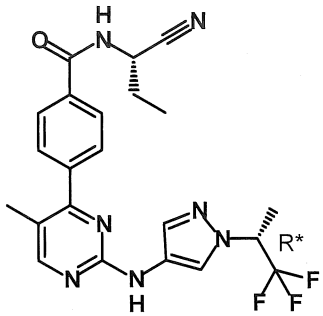
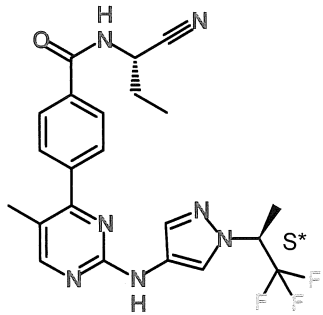
203		(S)-4-(5-chloro-2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamide	465,93
204		(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-ylbenzamide	474,56
205		(S)-N-(1-cyanoethyl)-4-(2-((1-(4-hydroxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	459,54
206		(S)-4-(5-chloro-2-((1-(2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamide	508,01

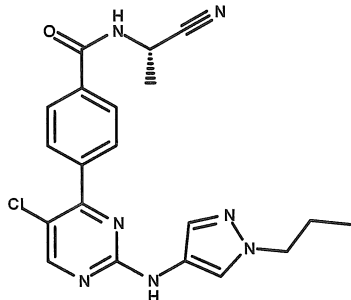
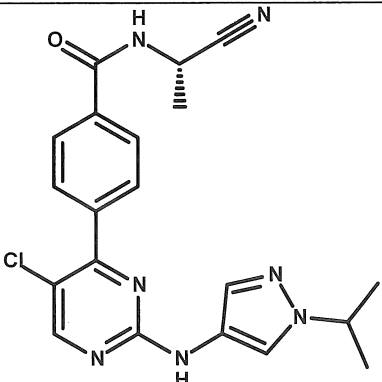
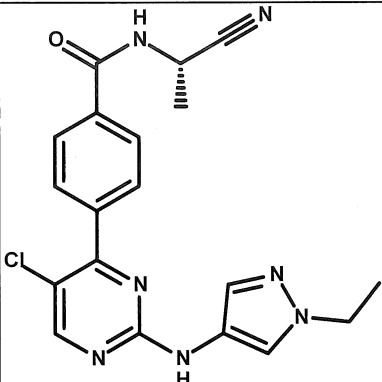
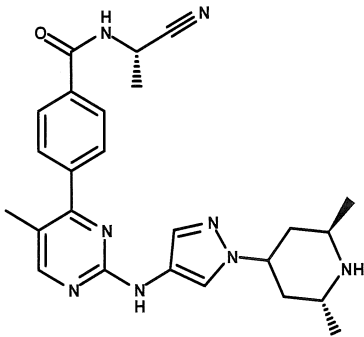
207		N-(xyanomethyl)-4-(2-((1-(1-(2-hydroxyxet-2-yl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl) benzamit	474,51
208		(R)-N-(1-xyanopropyl)-4-(5-methyl-2-((1-(2,2,6,6-tetramethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)benzamit	501,62
209		(S)-N-(1-xyanoethyl)-4-(2-((1-(4-hydroxycyclohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl) benzamit	445,52
210		N-((S)-1-xyanopropyl)-4-(5-methyl-2-((1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamit	444,53

211		N-((S)-1-cyanopropyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1-methylpiperidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	458,56
212		N-(cyanomethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	416,48
213		(R)-N-(1-cyano-2-methoxyethyl)-4-(5-methyl-2-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	474,56
214		(S)-4-(5-chloro-2-((1-(1-(2-hydroxyacetyl)piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamide	508,96

215		(S)-N-(xyano(xyclopropyl)metyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl) amino)-5-417,46 metylpyrimidin-4-yl)benzamit	
216		(S)-N-(1-xycanoetyl)-4-(2-((1-(2-xycanoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metylpyrimidin-4-yl)benzamit 400,44	
217		(S)-4-(2-((1-(2-xycanoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-metyl pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl) benzamit 414,46	
218		4-(5-clo-2-((1-(1-(2-hydroxyaxetyl) piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino) pyrimidin-4-yl)-N-(xyano metyl) benzamit 494,93	

219		(S)-N-(1-cyano-2-methylpropyl)-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	375,43
220		(S)-4-(5-chloro-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyano-2-methylpropyl)benzamide	395,84
221		(R)-N-(1-cyano-2-methoxyethyl)-4-(2-((1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	421,45
222		N-ethyl-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamide	336,39

223		N-isopropyl-4-(5-methyl-2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	350,42
224		(S)-N-(1-cyanoethyl)-2-fluoro-4-(5-methyl-2-((1-(2,2,6,6-tetramethyl tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	505,59
225		N-((S)-1-cyanopropyl)-4-(5-methyl-2-((1-((R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	457,45
226		N-((S)-1-cyanopropyl)-4-(5-methyl-2-((1-((S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)benzamid	457,45

227		(S)-4-(5-chloro-2-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamide	409,87
228		(S)-4-(5-chloro-2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamide	409,87
229		(S)-4-(5-chloro-2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)benzamide	395,84
230		N-((S)-1-cyanoethyl)-4-(2-((1-(trans-2,6-dimethylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methylpyrimidin-4-yl)benzamide	458,56

231		N-((S)-1-cyanoethyl)-4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-dimethylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl)benzamide	458,56
232		N-((S)-1-cyanoethyl)-4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-dimethylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5-methyl pyrimidin-4-yl)benzamide	458,56

Bảng 4 Tổng kết của IC₅₀ (nM)

Ví dụ	JAK1 (10 nM) (Km ATP)	JAK2 (0,25nM) (Km ATP)	TYK2 (10 nM) (Km ATP)	JAK1 (5 nM) (1mM ATP)	JAK2 (0,25nM) (1mM ATP)	J2V617F (2,5 nM) (1mM ATP)	TYK2 (2,5 nM) (1mM ATP)
1	1,79	0,42	0,84	-	1,34	37,77	-
2	-	1,77	-	33,6	57,22	-	-
3	-	<0,25	-	17,05	<0,25	5,26	-
4	1,73	2,04	-	8,75	43,04	109	62,9
5	-	16,58	-	-	-	-	-
6	-	8,4	-	75,37	-	668,9	-
7	-	10,1	-	-	-	-	-
8	-	14	-	-	-	-	-
9	-	17,19	-	-	-	-	-
10	-	30	-	>5000	>5000	>5000	>5000
11	3,32	1,3	-	19,58	46,53	114,9	83
12	-	3,2	-	37,5	95,48	-	-
13	-	2,7	-	34,3	78,7	-	-
14	-	14,27	-	-	-	-	-
15	-	8,6	-	-	-	-	-
16	-	13,6	-	124,5	-	795,5	-
17	-	5,15	-	-	-	-	-

18	-	0,85	-	10	-	53	49,59
19	1,92	0,65	-	-	-	-	-
20	-	0,25	-	-	0,3	13,75	-
21	2,22	<0,25	0,51	10,93	<0,25	3,55	17,42
22	2,37	0,43	-	-	1,59	46,13	-
23	-	2,9	-	-	-	-	-
24	-	<0,25	-	13,76	<0,25	2,53	-
25	1,34	0,69	-	11,17	20,87	47,49	-
26	-	0,33	-	14,12	1,03	31,12	-
27	-	1,97	-	-	50,21	103,9	-
28	-	2,73	-	-	82,18	193,4	-
29	-	5,49	-	-	-	-	-
30	-	11,47	-	-	-	-	-
31	-	2,07	-	234,8	71,68	131	-
32	-	5,15	-	52,99	165,3	-	-
33	-	41	-	-	-	-	-
34	-	0,7	-	11,78	24,36	-	98,43
35	-	34,88	-	-	-	-	-
36	-	22	-	-	-	-	-
37	-	0,54	-	28,78	4,17	50,48	-
38	-	-	-	13	<0,25	<0,25	-
39	-	-	-	18,69	-	5,37	-
40	-	-	-	19,13	-	15	92,34
41	-	-	-	6,45	31,81	-	71,16
42	-	-	-	-	-	90,81	-
43	-	-	-	11,22	0,57	45,16	29
44	-	-	-	6,55	0,54	5,11	78,74
45	-	-	-	59,6	256,1	-	251,2
46	-	-	-	5,55	25,19	53,47	42,66
47	-	-	-	5,67	36,62	-	50,6
48	-	-	-	3,83	1,02	31,71	10,61
49	-	-	-	7,13	0,81	57,19	38,22
50	-	-	-	91,23	110,5	185,9	218
51	-	-	-	8,7	-	0,51	-
52	-	-	-	10,72	-	0,86	-
53	-	-	-	69,75	293,4	658,1	198,4
54	-	-	-	34,3	210	-	304,2
55	-	-	-	4,33	48,71	-	48,23
56	-	-	-	166,9	-	52,61	-
57	-	-	-	132,3	-	39,06	-
58	-	-	-	34,77	42,23	-	272
59	-	-	-	23,61	83,43	135,9	111,1
60	-	-	-	15,33	30,64	-	-
61	-	-	-	5,81	4,73	34,83	52,78
62	-	-	-	23,09	70,96	-	215,4
63	-	-	-	293,1	-	842,4	-
64	-	-	-	33,65	-	40,94	-

65	-	-	-	27,24	-	4,54	-
66	-	-	-	18,27	-	51,75	69,99
67	-	-	-	17	-	27	-
68	-	-	-	30,42	-	9,07	-
69	-	-	-	14,3	-	21,95	-
70	-	-	-	12,38	-	7,22	-
71	-	-	-	26	-	42,83	-
72	-	-	-	28,01	-	33,63	-
73	-	-	-	34,41	-	8,15	74,36
74	-	-	-	14,37	-	4,18	-
75	-	-	-	12,9	-	8,91	-
76	-	-	-	7,47	-	6,93	-
77	-	-	-	43,45	-	76,31	-
78	-	-	-	37,79	-	45,29	-
79	-	-	-	-	-	0,44	-
80	-	-	-	22,72	0,58	7,74	370,2
81	-	-	-	-	-	113,7	-
82	-	7,53	-	300	202,1	-	-
83	-	-	-	20,02	30,85	67,82	45,25
84	-	-	-	11,09	-	13,21	-
85	-	-	-	11,12	-	2,17	-
86	-	-	-	14,31	1,21	4,91	-
87	-	-	-	9	<0,25	0,65	-
88	-	-	-	0,82	0,61	2,42	6,68
89	-	-	-	4,78	<0,25	10,12	-
90	-	-	-	13,05	0,47	34,3	-
91	-	-	-	12,01	0,35	15,81	-
92	-	3,6	-	253,1	113,6	-	-
93	-	1,39	-	20,06	44,33	102,5	-
94	-	-	-	5,17	10,57	33,26	31,36
95	-	-	-	7,29	4,48	25,33	58,88
96	-	-	-	51,54	-	84,2	-
97	-	-	-	11,27	-	147	218,5
98	-	-	-	17,77	-	1,3	-
99	-	-	-	23,63	-	1,32	-
100	-	4,34	-	-	-	-	-
101	-	4,5	-	75,11	-	361,7	-
102	-	2,6	-	-	-	-	-
103	-	11,96	-	-	-	-	-
104	-	-	-	280	-	1153	-
105	-	55,87	-	-	-	-	-
106	-	0,25	-	14,9	2,17	23,68	-
107	-	28,1	-	2309	1146	-	>5000
108	-	-	-	627,8	460,8	-	1147
109	-	-	-	-	456,5	-	-
110	-	-	-	152,4	-	555,8	-
111	-	-	-	8,64	2,79	31,38	43,3

112	-	-	-	6,43		79,04	119,2
113	-	-	-	10,45	<0,25	-	1,66
114	-	-	-	12,53	<0,25	0,46	-
115	-	<0,25	-	20,82	<0,25	2,06	-
116	-	10,6	-	-	-	-	-
117	-	19	-	-	-	-	-
118	-	<0,25	-	-	-	-	-
119	-	-	-	8,45	<0,25	0,96	5,15
120	-	-	-	39,77	-	131,4	-
121	-	-	-	67,4	-	245,4	-
122	-	1,1	-	19,25	-	73,93	-
123	-	-	-	19	13	55,96	-
124	-	-	-	21,99	47,06	-	-
125	-	1,48	-	18,89	41,22	-	145,6
126	-		-	1772	1589	-	-
127	-	53,5	-	-	-	-	-
128	-	1,5	-	-	-	-	-
129	-	1,6	-	39,9	48,98	118,2	-
130	-	58,1	-	-	-	-	-
131	-	26,2	-	-	-	-	-
132	-	-	-	6,44	<0,25	2,89	20,38
133	-	-	-	18,88	-	35,11	-
134	-	-	-	22,44	10,67	-	-
135	-	2,8	-	-	-	-	-
136	-	9,2	-	-	-	-	-
137	-	2,1	-	37,05	46,36	92,34	-
138	-	-	-	432,1	687,8	-	-
139	-	5,3	-	290,7	219,5	-	-
140	-	6,4	-	257,3	155,1	341,4	-
141	-	40,4	-	-	-	-	-
142	-	12,6	-	-	-	-	-
143	-	-	-	15,39	0,4	17,29	-
144	-	-	-	13,93	-	30,06	-
145	-	-	-	15,06	0,47	6,97	-
146	-	-	-	13,47	-	14,14	-
147	-	-	-	10,8	-	19,94	-
148	-	-	-	13,66	-	34,59	-
149	-	-	-	15,01	-	30,5	-
150	-	-	-	23,45	-	4,19	-
151	-	-	-	72,11	32,41		-
152	-	-	-	14,93	<0,25	0,67	-
153	-	-	-	235,2	-	282,8	-
154	-	-	-	12	-	4,5	-
155	-	-	-	480	-	1893	-
156	-	-	-	2,93	0,79	-	3,15
157	-	-	-	22,21	-	33,15	-
158	-	-	-	23,86	0,88	28,23	-

159	-	-	-	24,13	4,82	36,67	-
160	-	0,73	-	17,17	29,82	70,42	-
161	-	-	-	>5000	>5000	-	-
162	-	-	-	4,61	1,12	-	-
163	-	-	-	12	-	0,69	-
164	-	-	-	36,59	89,35	141,8	-
165	-	-	-	5,94	1,16	-	64,99
166	-	-	-	10,45	15,58	-	22,13
167	-	-	-	1,2	4,4	-	2,64
168	-	-	-	-	-	-	-
169	-	-	-	-	-	-	-
170	-	-	-	6,66	0,78	-	1,04
171	-	-	-	1,84	0,78	-	0,88
172	-	-	-	1,93	24,62	-	1,74
173	-	-	-	15,17	<0,25	-	1,07
174	-	-	-	1,28	0,86	-	1,33
175	-	-	-	1,48	0,51	-	2,22
176	-	-	-	1,35	0,85	-	1,1
177	-	-	-	13,52	2,74	43,95	-
178	-	-	-	-	-	-	-
179	-	-	-	6,03	0,43	-	<0,25
180	-	-	-	0,85	0,59	-	1,04
181	-	-	-	11,52	<0,25	-	-
182	-	-	-	8,65	<0,25	-	0,58
183	-	-	-	1,95	0,42	-	2,29
184	-	-	-	0,61	0,37	-	1,34
185	-	-	-	1,58	15,24	-	3,51
186	-	-	-	2,47	25,16	-	39,69
187	-	-	-	5,77	13,75	-	-
188	-	-	-	2,9	18,25	-	20,36
189	-	-	-	4,02	43,96	-	85,03
190	-	-	-	3,83	22,14	-	44,98
191	-	-	-	1,63	41,27	-	53,92
192	-	-	-	2,45	22,47	-	14,75
193	-	-	-	1,5	-	42,59	-
194	-	-	-	5,65	-	33,54	-
195	-	-	-	3,61	26,37	61,09	5,42
196	-	-	-	34,76	41,31	71,61	-
197	-	-	-	4,14	-	27,61	-
198	-	-	-	-	-	-	-
199	-	-	-	6,05	30,76	-	30,15
200	-	-	-	2,86	27,15	-	27,26
201	-	-	-	2,22	-	3,03	-
202	-	-	-	2,97	-	23,95	-
203	-	-	-	5,02	-	3,06	-
204	-	-	-	1,88	0,91	-	33,28
205	-	-	-	9,06	0,52	-	-

206	-	-	-	16,73	<0,25	-	0,55
207	-	-	-	15,19	<0,25	-	50,61
208	-	-	-			-	
209	-	-	-	14,35	<0,25	-	9,11
210	-	-	-	11,37	2,39	-	88,25
211	-	-	-	20,47	0,66	-	58,11
212	-	-	-	7,81	0,47	-	76,45
213	-	-	-	4,61	1,73	-	17,42
214	-	-	-	15,63	<0,25	-	59,56
215	-	-	-	5,7	41,05	-	28,05
216	-	-	-	4,88	40,93	-	73,98
217	-	-	-	2,71	39,82	-	40,89
218	-	-	-	12,98	<0,25	-	58
219	-	-	-	5,53	42,49	-	-
220	-	-	-	16,21	69,97	-	-
221	-	-	-	10,37	54,83	-	62,26
222	1889	149,3	-	>5000	4523	>5000	>5000
223	-	-	-	3941	1446	4539	>5000
224	-	-	-	98,38	0,49	-	-
225	-	-	-	8,95	42,62	-	66,94
226	-	-	-	4,24	32,19	-	57,25
227	-	-	-	4,08	3,14	17,58	-
228	-	-	-	5,89	0,39	21,96	-
229	-	-	-	3,68	1,68	14,05	-
230	-	-	-	14,17	0,71	-	24,19
231	-	-	-	80,63	1,63	-	244,7
232	-	-	-	9,9	0,43	-	2,97

Ví dụ 234. Thử nghiệm các hoạt tính FLT3, FLT3ITD và FLT3D835Y

Các hợp chất được thử nghiệm chống lại FLT3, FLT3ITD và FLT3D835Y.

Các định dạng thử nghiệm: hoạt tính FLT3 được xác định trong đệm phản ứng 50mM HEPES, 10 mM MgCl₂ và 2mM DTT bằng thử nghiệm vi lưu. Sự phosphoryl hóa của chất nền peptit được đánh dấu FAM được kiểm soát trong Caliper EZ Reader II (Perkin Elmer). Điều kiện thử nghiệm đối với mỗi mẻ enzym (Carna Biosciences) được tối ưu hóa để thu được 10% tỷ lệ chuyển đổi của chất nền peptit.

Các hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO đến nồng độ gốc của 10 mM. Các hợp chất được pha loãng nối tiếp 3 lần với nồng độ cao nhất của 5 μ M được ủ trước với FLT3, FLT3ITD hoặc FLT3D835Y khoảng 10 phút ở nhiệt độ môi trường. Nồng độ DMSO cuối cùng

của hỗn hợp thử nghiệm là 1%. Chất nền peptit được đánh dấu FAM (nồng độ cuối cùng 3 μ M) và ATP (Km nồng độ) được bổ sung lần lượt để bắt đầu phản ứng kinaza ở 28 °C. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 50 mM EDTA. Thời gian phản ứng đối với FLT3, FLT3ITD và FLT3D8335Y là 30 phút, 40 phút và 40 phút, tương ứng.

Giếng trong đĩa thử nghiệm mà không có enzym được xác định như là 100% sự ức chế. Và giếng mà không có hợp chất nhưng với DMSO tương đương được xác định như là không có sự ức chế. Phần trăm sự ức chế được tính toán bằng công thức sau.

$$\% \text{ Sự ức chế} = (\text{Sự chuyển đổi lớn nhất} - \text{Sự chuyển đổi mẫu}) / (\text{Sự chuyển đổi lớn nhất} - \text{Sự chuyển đổi phút}) * 100$$

Sự chuyển đổi lớn nhất có nghĩa là tỷ lệ sự chuyển đổi trong giếng dương tính mà không có sự bổ sung của hợp chất

Sự chuyển đổi phút có nghĩa là tỷ lệ sự chuyển đổi trong giếng mà không có sự bổ sung của enzym

Sự chuyển đổi mẫu có nghĩa là tỷ lệ sự chuyển đổi của các hợp chất thử nghiệm

Phản ứng đường cong liều (Phần trăm sự ức chế) được tạo sơ đồ và các giá trị IC50 được xác định bởi phần mềm GraphPad.

Các kết quả ví dụ được tóm tắt trong Bảng 5,

Bảng 5 IC50 trên hoạt tính enzyme FLT3 (nM)

Ví dụ	FLT3 WT (0,5 nM, ATP 174 mM)	FLT3 ITD (5 nM, ATP 97,2 mM)	FLT3 D835Y (0,25 nM, ATP 46,5 mM)
10	1200	1392	2041
13	-	11,13	57,43
34	10,88	9,93	15,48
38	-	3,75	7,87
61	3,36	2,8	11,53
95	5,35	-	-
111	6,73	4,88	11,95
125	23,61	18,32	43,75
222	1890	1859	4323
223	1104	773	2832

Ví dụ 235 Thử nghiệm sự ức chế CYPs:

Khả năng ức chế của các vật phẩm thử nghiệm trong các vi lap thể gan người được gộp

lại được đánh giá bằng phương pháp sử dụng dung dịch hỗn hợp thuốc của các chất nền CYP. 0,2 mg/mL các vi lập thể gan người được ủ trước trong 180 μ L hỗn hợp phản ứng, mà chứa 100 mM đệm kali photphat, các nồng độ khác nhau của các vật dụng thử nghiệm (các nồng độ cuối cùng của 0,1-100 μ M) hoặc các chất ức chế CYP điển hình, và hỗn hợp thuốc của năm chất nền thăm dò CYP (10 μ M Phenacetin, 5 μ M Diclofenac, 30 μ M S-mephenytoin, 5 μ M Dextromethorphan và 2 μ M Midazolam). Đối với giếng đối chứng, các vật dụng thử nghiệm được thay thế với 20 μ L đệm phản ứng. Sau 10 phút ủ trước ở 37 °C, 20 μ L 10 mM chất đồng yếu tố NADPH được bổ sung vào các hỗn hợp tiền phản ứng. Sau 10 phút ủ khác, phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 400 μ L dung dịch axetonitril trong đá lạnh chứa tolbutamit và labetalol được sử dụng như các chất chuẩn trong. Các hỗn hợp ủ được ly tâm ở 4000× g khoảng 20 phút, và sau đó các chất huyền phù được phân tích bởi LC–MS/MS sau khi pha loãng. SigmaPlot được áp dụng để vẽ sơ đồ % hoạt tính đối chứng với các nồng độ hợp chất được thử nghiệm, và đối với sự phân tích hồi quy phi tuyến tính của dữ liệu. Các giá trị IC₅₀ của các vật dụng thử nghiệm được xác định sử dụng 3-phương trình logistic tham số. Các giá trị IC₅₀ sẽ được báo cáo như là “>50 μ M” khi % sự ức chế ở nồng độ cao nhất (50 μ M) là ít hơn 50%.

Các kết quả ví dụ được tóm tắt trong Bảng 6,

Bảng 6 IC₅₀ trên CYPs (μ M)

Ví dụ	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4-M
1	>50	>50	>50	>50	>50
3	>50	16,4	14,5	19,9	16,8
4	45,8	>50	>50	>50	>50
11	>50	>50	>50	>50	>50
19	>50	>50	>50	>50	>50
20	>50	>50	>50	>50	>50
22	>50	29,3	28,1	37	>50
43	>50	>50	>50	>50	>50
46	>50	>50	>50	>50	>50
48	>50	>50	>50	>50	>50
50	>50	>50	>50	>50	>50
55	44,8	>50	>50	19	21,5
59	>50	>50	21,2	14,8	16
80	>50	1,54	4,14	17,9	>50
88	>50	45,3	24	41,9	32,1
111	9,2	10	15,3	9,14	41,2

113	>50	14,1	6,36	35,4	19,6
119	>50	>50	>50	>50	>50
132	24,5	5,93	10,4	1,76	31,5
165	>50	19	>50	>50	41,5
167	>50	38,1	>50	37,8	>50
170	>50	>50	>50	>50	>50
171	>50	14,8	>50	38,2	39,7
172	>50	>50	>50	>50	>50
175	>50	7,24	>50	21,5	17,9
183	>50	3,18	>50	42	18,2
184	>50	>50	>50	>50	>50
185	10,7	6,04	7,63	2,3	10,9
195	>50	>50	>50	30,7	>50
200	>50	>50	>50	>50	>50
213	>50	>50	>50	19,4	>50
215	>50	>50	>50	>50	>50

Ví dụ 236 Nghiên cứu vi lập thể gan

Các vi lập thể gan có bán sẵn trên thị trường (Nhà cung cấp MsLM: XENOTECH; RLM,DLM, MkL, Nhà cung cấp HLM: Corning) được sử dụng để nghiên cứu sự ổn định của pha 1 của các vật dụng thử nghiệm. Các vi lập thể được ủ trước với hợp chất thử nghiệm hoặc các hợp chất đối chứng khoảng 10 phút ở 37°C trong 100 mM đệm kali photphat, pH 7,4, 3,3 mM MgCl₂. Phản ứng được bắt đầu bằng sự bổ sung của 80 µL của hệ thống tái tạo NADPH tới 320 µL của mỗi hỗn hợp ủ cho mỗi thời điểm. Các điều kiện ủ cuối cùng được bao gồm 0,5 mg/mL protein vi lập thể, 1 µM vật dụng thử nghiệm/đối chứng dương tính, 1,3 mM NADP, 3,3 mM glucoza-6-phosphat, và 0,6 U/mL glucoza-6-phosphat dehydroaza. Các mẫu 0-phút được điều chế bằng cách bổ sung 80 µL ước số của mỗi hỗn hợp ủ thành 400 µL chất dập tắt để kết tủa các protein. Và sau đó 20 µL ước số của hệ thống tái tạo NADPH được bổ sung. Ở 10, 30, và 90 phút, Phản ứng sẽ bị ngừng bằng sự bổ sung của dung dịch axetonitril lạnh chứa tolbutamit và propanolol được xem như chất chuẩn bên trong. Các mẫu được lấy ở mọi thời điểm được ly tâm ở 4000×g khoảng 15 phút. 80 µL chất huyền phù được lấy vào các đĩa thử nghiệm 96 giếng được bổ sung trước với 160 µL nước siêu tinh khiết, và sau đó được phân tích bởi LC/MS/MS (Shimadzu LC30AD & API4000/API5000)). Các nồng độ của các vật dụng thử nghiệm, các hợp chất đối chứng trong các mẫu được xác định bởi sử dụng phương pháp LC/MS/MS). Vẽ biểu đồ sắc ký và các sự tích hợp khu vực đỉnh được thực hiện bằng Analyst (AB Sciex).

Trong việc xác định hằng số loại bỏ trong ống nghiệm, ke, của các hợp chất đối chứng, các

tỷ lệ diện tích đỉnh chuẩn bên trong/ chất gắn sẽ được chuyển thành phần trăm còn lại (% Còn lại) với phương trình sau:

% Duy trì

Tỷ lệ diện tích đỉnh của chất phân tích với IS ở mỗi điểm thời gian

Tỷ lệ diện tích đỉnh của chất phân tích đối với IS ở $t=0$

Độ dốc được đo lường bằng logarit tự nhiên phần trăm của hợp chất còn lại và thời gian, $T_{1/2}$ và CL_{int} được tính theo các công thức sau, V/M là bằng 1/nồng độ của protein.

$$T_{1/2} = \frac{\text{Độ dốc}}{-slope} \quad CL_{int} = \frac{0.693}{T_{1/2}} \cdot \frac{V}{M}$$

Các kết quả ví

dụ được tóm tắt trong Bảng 7.

Bảng 7

Ví dụ	HLM T1/2 (phút)	HLM Clint (uL/phút/ mg)	RLM T1/2 (phút)	RLM Clint (uL/phút/mg)	DLM T1/2 (phút)	DLM Clint (uL/phút/m g)
1	93,13	14,88	92,6	15	17,2	80,4
3	25,36	54,65	28,05	49,42	46,03	30,11
4	1135,53	1,22	84,59	16,38	190,18	7,29
6	208,5	6,6	536,8	2,58		
11	>145	<9,6	112,74	12,3	>145	<9,6
12	302,3	4,6	10,5	131,7		
13	909	1,5	11,5	120,1		
18	126,6	11	59,6	23,3		
19	41,1	33,7	28,2	49,2	11,7	118,5
20	>145	<9,6	>145	<9,6	>145	<9,6
21	4,9	282,3	10,72	129,25	9,5	145,9
22	35,2	39,4	17,3	80,1	29	47,8
24	26,3	52,8	25,9	53,6		
25	266,9	5,19	5,3	263,02		
26	148,4	9,3	80,9	17,14	182,1	7,6
34	112,7	12,3	43,9	31,6		
37	67	20,7	34	40,7		
38	18	77,2	22,7	61	16,5	84,1
39	25,3	54,8	50,4	27,5		
40	91,6	15,12	24,08	57,55		
41	150,7	9,2	73,6	18,8		
43	92,3	15	13,7	101		
44	71,21	19,46				

46	247,33	5,6	85,76	16,16		
48	298,84	4,64	40,2	34,5		
49	273,03	5,08				
50	155,35	8,92				
51	40,9	33,9	81,21	17,07		
55	> 90	NA				
59	98,91	14,01				
60	56,3	24,62	33,99	40,8		
62	131,2	10,56				
65	62,3	22,2	24,7	56,2		
68	9,8	141,15	6,07	228,32		
70	32,3	42,91	42,58	32,55		
73	5,2	268,3	5,34	259,4		
75	61,27	22,62				
76	77,46	17,89	16,99	81,6		
78	46,25	29,97	29,34	47,2		
80	53,5	25,9	31,9	43,42	71,67	19,34
83	>90	NA	53,07	26,12		
86	15,79	87,8	5,01	276,56		
87	177,74	7,8	8,72	158,89		
88	60,91	22,75	6,26	221,24		
89	5,27	262,84	11,02	125,77		
91	206,81	6,7	17,31	80,09		
93	51	27,2	1,5	900		
94	403,25	3,44	4,22	328,24	76,43	18,13
95	156,82	8,84	44,54	31,12		
97	578,87	2,39	82,19	16,86		
98	9,4	147,49				
99	12,28	112,86				
100	>145	<9,6	132,4	10,5	138,8	10
101	688,8	2	72,1	19,2		
106	125,3	11,1	36,1	38,4		
111	92,9	14,9	75,5	18,3	76,44	18,13
112	28,2	49,1	18,1	76,4		
113	6,8	202,9	18,8	73,9	24,06	57,6
114	6,8	204,4	14,8	93,6		
115	8,1	170,1	7,1	194		
120	85,7	16,2	29,2	47,5		
122	174,85	7,9	31,3	44,3		
123	39,3	35,2	17,9	77,3		
125	63,2	21,9	48,9	28,4		
129	102,7	13,5	1,4	1010,3		
134	1,2	1186,8	0,7	1951,4		

138	128,7	10,7	162,5	8,5		
140	151,7	9,1	2,2	628,04		
143	0,97	1432,9	2,3	599		
144	71,3	19,4	35,9	38,6		
145	19,5	71,1	17,1	80,9		
146	52,6	26,4	33,1	41,9		
150	24,6	56,4	17,2	80,8		
152	14,4	96	16,1	85,9		
154	94,1	14,7	20,1	69		
158	9,8	141,6	11,2	124		
160	82,2	16,9	12,5	110,5		
163	20,3	68,4	25,3	54,9		
164	289,13	4,79	14,5	95,9		
165	>90	NA	53,38	25,96	111,97	12,38
166	190,76	7,27	8,61	161,04		
167	196,31	7,06	95,98	14,44		
170	321,23	4,31	128,07	10,82		
171	231,08	6	68,75	20,16		
172	274,28	5,05	93,91	14,76	240,95	5,75
173	3,04	456,43	19,97	69,42		
174	30,32	45,72	12,03	115,22		
175	58,37	23,74	57,95	23,92		
176	32,42	42,75	8,96	154,71		
177	35,79	38,72				
179	5,44	254,55	9,21	150,53		
180	60,06	23,08	15,1	91,8		
182	7,71	179,73	26,71	51,9		
183	115,91	11,96	73,24	18,92	58,82	23,56
184	122,04	11,36	17,66	78,47	12,41	111,72

Ví dụ 237 Nghiên cứu động học ruột kết của chuột:

Mục đích của sáng chế này là để thu được động học của các vật dụng thử nghiệm trong các con chuột SD sau khi sử dụng qua đường uống. Các vật dụng thử nghiệm được phối chế trong 5%DMSO, 15% solutol HS 15, 80% muối như là dung dịch hòa tan. Các con chuột được tạo liều với 10 mg/kg (1 mg/ml) thông qua việc nhồi qua đường uống. Sau khi dùng thuốc, các mẫu máu và ruột kết được thu thập ở mỗi điểm thời điểm (thông thường 0,5, 1, 3, 6, 24 giờ). Máu được thu thập vào các ống được dán nhãn phù hợp chứa K₂EDTA dưới dạng chất chống đông máu. Huyết tương được thu trong một giờ lấy máu bằng các ly tâm ở 8000g, 4-10 °C khoảng 6 phút, và sau đó được giữ ở -20 °C đến tận khi được phân tích bởi LC-MS/MS để định lượng. Các mô ruột kết được thu thập từ các con chuột thiếu máu ở mỗi thời điểm. Mô ruột kết được thu thập được chia thành 2

phần. Một phần để đo lường các vật dụng thử nghiệm trong ruột kết được rửa 3 lần bằng cách PBS để loại bỏ hàm lượng phân trước khi đồng nhất. Phần khác được đồng nhất với hàm lượng phân của sự đo lường của các vật dụng thử nghiệm trong ruột kết và trong hàm lượng phân. Các mẫu ruột kết được đồng nhất trong 1:5 (khối lượng/thể tích) đệm phosphat (100 mM, pH 7,4). Các mẫu được đồng nhất được tách chiết với 3 lần thể tích của axetonitril và được định lượng chống lại đường chuẩn với hệ thống LC-MS/MS.

Các kết quả ví dụ được tóm tắt trong Bảng 8

Bảng 8

Ví dụ	Huyết tương C lớn nhất (ng/ml)	AUC huyết tương (h*ng/ml)	t _{1/2} (giờ)	AUC ruột kết (h*ng/g)	AUC ruột kết + Phân (h*ng/g)
4	68,8	96	1,6	6,623	545,501
43	1,6	0,4	-	3860	559,570
119	16	23,7	-	6898	1,629,181
170	3,6	7,7	-	18,919	1,479,799
184	9,3	8,9	0,5	3,961	827,222

Ví dụ 238 Nghiên cứu được động học qua da lợn nhỏ:

Mục đích của sáng chế này là để thu sự phân bố cục bộ của các vật dụng thử nghiệm trong lợn nhỏ sau khi sử dụng cục bộ. Các vật dụng thử nghiệm được phối chế trong 50% PEG400, 10% transcitol và 40% PEG3350 (50% trong nước), và sau đó được áp dụng đến các con lợn đực nhỏ Guangxi Bama (17-20 kg). 24 giờ trước khi dùng thuốc, lông của lợn nhỏ được cạo ở bên trái và bên phải của lưng. Hai vùng cách nhau ít nhất 5cm ở mỗi phía của lưng được lộ ra (tổng 4 vùng, mỗi vùng trong đó là khoảng 112 cm²). Ở thời điểm 0, vật dụng thử nghiệm được định liều với các da được tiếp xúc với 25 µL/m² ở 6 ml/mL. Sau khi dùng thuốc, các mẫu máu và da được thu thập ở 0,5, 1, 3, 6 giờ. Máu được lấy thông qua tĩnh mạch, và được thu thập vào các ống chứa Natri heparin dưới dạng chất chống đông máu. Da được phơi nhiễm được rửa với xà phòng và nước trước khi mẫu da được thu thập. Khi da được định liều sinh thiết bấm từ lớp biểu bì đến lớp cơ được lấy ở mỗi thời điểm. Biểu bì, hạ bì, lớp dưới da và cơ dưới da được phân tách nhanh chóng, được cân và được đông lạnh trong đá khô. Biểu bì và hạ bì được đồng nhất trong 1:3 (khối lượng/thể tích) muối thông thường. Các mẫu được đồng nhất được tách chiết với 3 lần thể tích của Axetonitril và được định lượng chống lại đường chuẩn với hệ thống LC-MS/MS.

Các kết quả ví dụ được tóm tắt trong Bảng 9

Bảng 9 PK da lợn nhỏ

Ví dụ	113	173
Huyết tương AUC _{0-kéo dài} (h*ng/mL)	NA	17,3
Hạ bì, AUC _{0-kéo dài} (h*ng/g)	5209,4	4729,8
Biểu bì AUC _{0-kéo dài} (h*ng/g)	107236,9	76056
Tỷ lệ Hạ bì/Huyết tương (AUC)	-	273X
Tỷ lệ Biểu bì/Huyết tương (AUC)	-	4396X

Ví dụ 239 Nghiên cứu dược động học trên chuột, chuột cống và chó:

Mẫu dược động học của các vật dụng thử nghiệm trong loài gặm nhấm được đánh giá trong chuột đực ICR được nhin ăn và các con chuột cống Sprague-Dawley. Các vật dụng thử nghiệm được phối chế thường xuyên trong 5%DMSO+15% Solutol HS 15+80% Muối như là dung dịch hòa tan. Thông thường, chuột được định liều với 2 mg/kg và 10 mg/kg bằng cách tiêm trong tĩnh mạch và bằng đường uống, tương ứng. Các con chuột được tạo liều với 1 mg/kg và 5 mg/kg bằng cách tiêm trong tĩnh mạch và bằng đường uống, tương ứng. Các con chó săn thỏ được định liều với 1 mg/kg và 5 mg/kg bằng cách tiêm trong tĩnh mạch và bằng đường uống, tương ứng. Sau khi dùng thuốc, các mẫu máu được thu thập ở mỗi thời điểm. Đối với nhóm tiêm IV, các thời điểm được đặt ở 5, 15, 30 phút, và sau đó 1, 2, 4, 8 và 24 giờ sau khi dùng thuốc. Đối với nhóm dùng qua đường uống, các thời điểm được đặt ở 15, 30 phút, và sau đó 1, 2, 4, 8, và 24 giờ. Máu được thu thập vào các ống được dán nhãn phù hợp chứa K₂EDTA dưới dạng chất chống đông máu. Huyết tương được thu trong 1 giờ lấy máu bằng các ly tâm ở 8000×g và 4 °C khoảng 6 phút, và sau đó được giữ ở -20 °C đến tận khi được phân tích bởi LC/MS/MS để định lượng. Các giá trị tham số PK, gồm, nhưng không cần được giới hạn ở, các nồng độ huyết tương lớn nhất (C_{max}), thời gian để đạt được các nồng độ lớn nhất (T_{max}), và khu vực dưới nồng độ huyết tương và đường cong thời gian (AUC) từ 0 giờ đến 24-giờ (AUC_{0-24h}) được xác định sử dụng chương trình WinNonlin.

Bảng 10 Các tham số dược động học trong các con chó săn thỏ bằng cách sử dụng qua đường uống

Ví dụ	Trạng thái cuối cùng	Liều lượng (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	T _{1/2} (giờ)	AUC (h*ng/mL)	F%
-------	----------------------	--------------------	--------------------------	------------------------	---------------	----

	của dạng phối chế					
4	dung dịch	20	58	0,439	57,2	1,8
119	dung dịch	5	37,9	1,66	93,6	4,6
165	dung dịch	5	11	NA	27,9	0,9
170	dung dịch	5	9,97	6,75	46,4	1,2
183	dung dịch	5	5,63	3,34	29,9	0,8
184	dung dịch	5	124,8	3,15	527,16	19,1

Bảng 11

Các tham số dược động học trong các con chuột cống Sprague-Dawley bằng cách dùng trong tĩnh mạch

Ví dụ	Trạng thái cuối cùng của dạng phối chế	Liều lượng (mg/kg)	AUC (h*ng/ml)	T1/2 (giờ)	Cl (mL/phút/Kg)	Vd (L/Kg)
4	dung dịch	1	854,8	0,22	19,4	0,37
12	dung dịch	1	623,7	0,44	27,1	0,98
13	dung dịch	1	880,5	0,36	18,9	0,6
18	dung dịch	1	503,6	0,48	33,1	1,4
21	dung dịch	1	2914,6	0,6	6,7	0,3
24	dung dịch	1	1971,4	0,63	8,4	0,43
25	dung dịch	1	607,2	0,2	29,8	0,6
26	dung dịch	1	1058,4	0,5	15,8	0,6
28	dung dịch	1	732,1	0,4	22,9	0,8
38	dung dịch	1	2882,4	0,56	6,3	0,28
39	dung dịch	1	951,2	0,46	17,5	0,7
111	dung dịch	1	1056,4	0,48	15,8	0,66
129	dung dịch	1	382,1	0,19	44,8	0,73

Bảng 12

Các tham số dược động học trong các con chuột cống Sprague-Dawley bằng cách sử dụng qua đường uống

Ví dụ	Trạng thái cuối cùng của dạng phối chế	Liều lượng (mg/kg)	Cmax (ng/ml)	T1/2 (giờ)	AUC (h*ng/ml)	F(%)
4	dung dịch	2	40,4	0,38	29,8	1,9
21	dung dịch	2	543,8	2,05	1102,6	19
38	dung dịch	5	923,9	1,4	1173,3	8,36
39	dung dịch	10	345,8	1,76	1091,1	11,99
111	dung dịch	2	81,6	2,41	276,1	14,4
129	dung dịch	2	20,43	0,35	25,2	3,3

Bảng 13

Các tham số dược động học trong chuột ICR bằng cách dùng trong tĩnh mạch

Ví dụ	Trạng thái cuối cùng của dạng phối chế	Liều lượng (mg/kg)	AUC (h*ng/ml)	T1/2 (giờ)	Cl (mL/phút/Kg)	Vd (L/Kg)
21	dung dịch	2	944,7	0,24	35,2	0,74
111	dung dịch	2	1007,1	0,21	33	0,59
113	dung dịch	1	278,8	0,13	59,5	0,67

Bảng 14

Các tham số dược động học trong ICR Mice bằng cách sử dụng qua đường uống

Ví dụ	Trạng thái cuối cùng của dạng phối chế	Liều lượng (mg/kg)	Cmax (ng/ml)	T1/2 (giờ)	AUC (giờ*ng/ml)	F(%)
111	dung dịch	5	788,7	1,26	1059,8	42,3
113	dung dịch	5	175	1,7	113,2	8,26

Sự bộc lộ của người nộp đơn được mô tả ở đây trong các phương án được ưu tiên với tham chiếu đến các hình vẽ, trong đó các con số như vậy đại diện cho các thành phần giống nhau hoặc tương tự. Sự tham khảo trong toàn bộ thông số kỹ thuật này “một phương án,” “phương án,” hoặc ngôn ngữ tương tự có nghĩa là đặc điểm cụ thể, cấu trúc, hoặc đặc điểm được mô tả trong sự kết nối với phương án được gồm trong ít nhất một phương án của sáng chế. Do đó, sự xuất hiện của các cụm từ “Trong một phương án,” “trong phương án,” và ngôn ngữ tương tự trong suốt bản mô tả này có thể, nhưng không cần thiết, tất cả đề cập đến phương án tương tự.

Các đặc tính mô tả, các cấu trúc, hoặc các đặc điểm của sự bộc lộ của người nộp đơn có thể được kết hợp trong bất kỳ cách thức phù hợp trong một hoặc nhiều các phương án. Trong sự mô tả, ở đây, nhiều chi tiết cụ thể được thuật lại để cung cấp sự hiểu biết thấu đáo của các phương án của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ công nhận, tuy nhiên, rằng thành phần và / hoặc phương pháp của Người nộp đơn có thể được thực hành mà không có một hoặc nhiều chi tiết cụ thể hoặc với các phương pháp, thành phần, vật liệu khác, v.v. Trong các trường hợp khác, cấu trúc, vật liệu hoặc hoạt động đã biết không được trình bày hoặc mô tả chi tiết để tránh che khuất các khía cạnh của sáng chế.

Trong đặc điểm kỹ thuật này và các yêu cầu bảo hộ bổ sung, các dạng số ít "a," "an" và "the" bao gồm tham chiếu số nhiều, trừ khi ngữ cảnh quy định rõ ràng khác.

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi một trong số người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Mặc dù bất kỳ phương pháp và vật liệu nào tương tự hoặc tương đương với

những phương pháp được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm của sáng chế, các phương pháp và vật liệu được ưa thích hiện đã được mô tả. Các phương pháp được nhắc ở đây có thể được thực hiện trong bất kỳ thứ tự nào mà có thể logic, ngoài ra thứ tự cụ thể được bộc lộ.

Sự kết hợp bằng cách tham chiếu

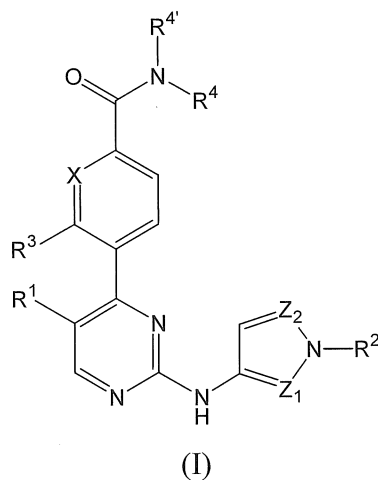
Các sự tham khảo và trích dẫn đến các tài liệu khác, như bằng sáng chế, đơn xin cấp bằng sáng chế, ấn phẩm bằng sáng chế, tạp chí, sách, giấy tờ, nội dung web, đã được đưa ra trong tiết lộ này. Tất cả các tài liệu như vậy đều được kết hợp tại đây bằng cách tham chiếu cho mọi mục tiêu. Bất kỳ tài liệu nào, hoặc một phần của nó, được cho là được kết hợp bằng cách tham chiếu ở đây, nhưng mâu thuẫn với các định nghĩa hiện có, tuyên bố hoặc tài liệu tiết lộ khác được quy định rõ ràng ở đây chỉ được kết hợp trong chừng mực mà không có xung đột phát sinh giữa vật liệu kết hợp và vật liệu chế tạo. Trong trường hợp có xung đột, xung đột phải được giải quyết theo hướng có lợi cho chế độ được ưu tiên tiết lộ.

Các sự tương đương

Các ví dụ đại diện nhằm giúp minh họa sáng chế, và không nhằm, cũng như không được hiểu là, giới hạn phạm vi của sáng chế. Thật vậy, các sửa đổi khác nhau của sáng chế và nhiều các phương án khác của chúng, Ngoài những phương án được chỉ ra và được mô tả ở đây, sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật từ các nội dung đầy đủ của tài liệu này, gồm các ví dụ và các tham chiếu đến bằng sáng chế và khoa học được gồm ở đây. Các ví dụ chứa thông tin bổ sung quan trọng, ví dụ và hướng dẫn có thể được điều chỉnh cho phù hợp với thực tiễn của sáng chế này trong các phương án khác và tương đương của chúng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức cấu tạo (I):



trong đó

X là N hoặc CR^x, trong đó R^x là R', halogen, CN hoặc OR';

mỗi trong số Z₁ và Z₂ độc lập được chọn từ N và CR', với điều kiện là một trong số Z₁ và Z₂ là N và khác là CR';

R¹ là Cl;

R² là C₃-C₆ alkyl vòng;

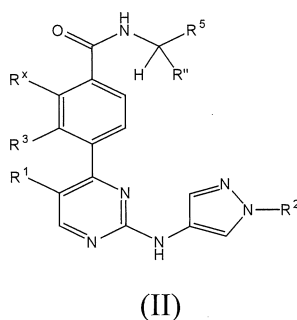
R³ là R', halogen hoặc CN;

R⁴ là H;

R⁴ là -CHR''-R⁵, trong đó R'' là H hoặc C₁-C₆ alkyl và R⁵ là CN hoặc CF₃; và

mỗi R' độc lập là hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế C₁-C₃, hoặc dạng được dụng hoặc dẫn xuất đồng phân của nó.

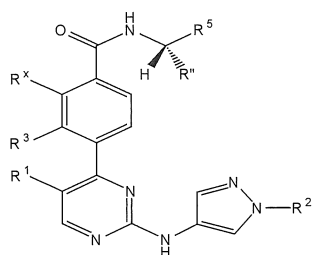
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là CR^x, Z₁ là CH và Z₂ là N, có công thức cấu tạo (II):



3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^x là hydro, halogen, alkyl hoặc alkoxy được thế hoặc không được thế C₁-C₆.

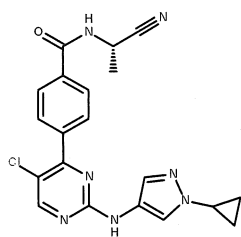
4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^x là H.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là N.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-5, trong đó R³ là H.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-5, trong đó R³ là F, CH₃ hoặc Cl.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-5, trong đó R³ là F.
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là CR^x, Z₁ là CH và Z₂ là N, có công thức cấu tạo (III):



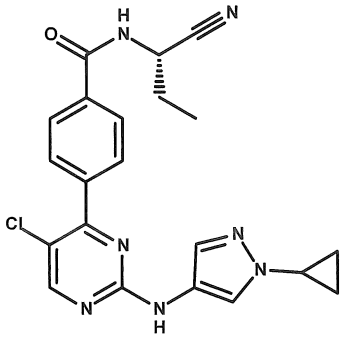
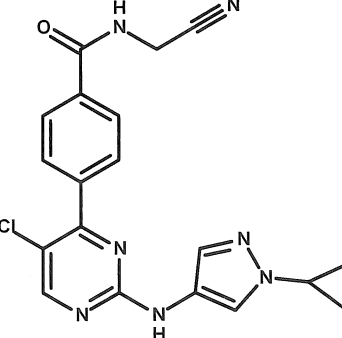
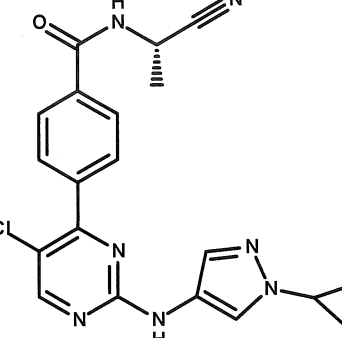
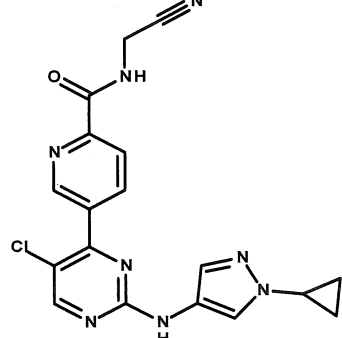
(III)

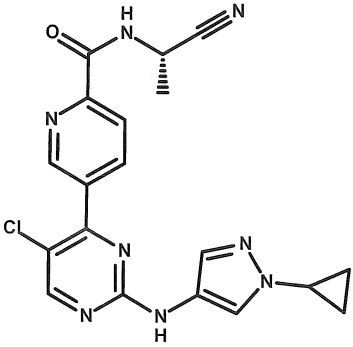
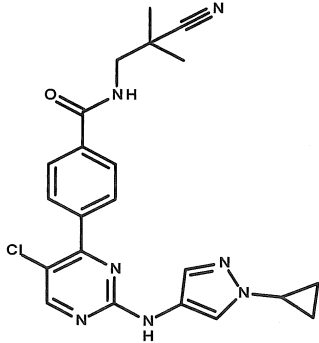
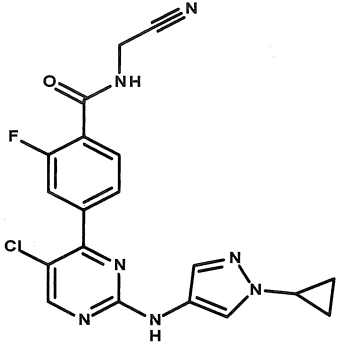
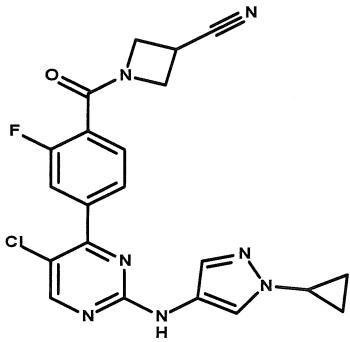
10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R^x là H, R⁶ là CH₃, R³ là H và R⁵ là CN.
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R² là xyclopropyl.
12. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:

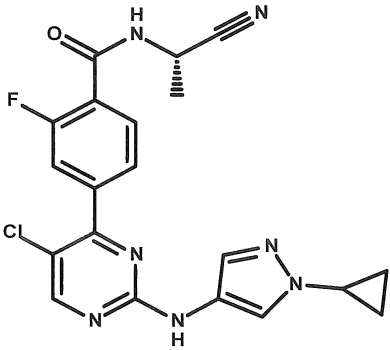
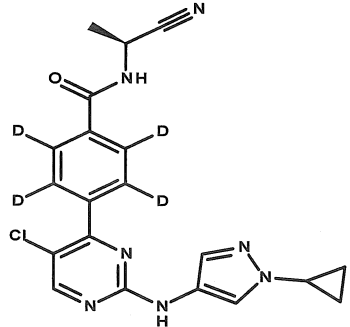
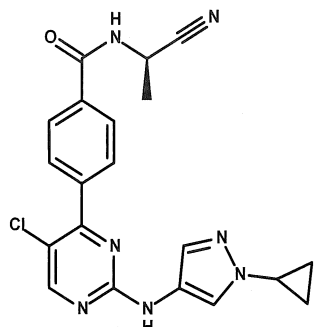


13. Hợp chất được chọn từ nhóm chỉ bao gồm:

Ví dụ	Cấu trúc	Tên IUPAC
60		4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-((1-xyanoxyclopropyl)metyl)benzamit

61		(S)-4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanopropyl)benzamidit
95		4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)benzamidit
111		(S)-4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xyanoethyl)benzamidit
120		5-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(xyanometyl)picolinamidit

121		(S)-5-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-cyanoethyl)picolinamidit
123		4-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(2-cyano-2-methylpropyl)benzamidit
135		4-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(cyanomethyl)-2-fluorobenzamidit
136		1-(4-(5-chloro-2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-fluorobenzoyl)azetidin-3-carbonitril

137		(S)-4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xcyanoethyl)-2-flobenzamit
162		(S)-4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xcyanoethyl)benzamit-2,3,5,6-d ₄
196		(R)-4-(5-clo-2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-N-(1-xcyanoethyl)benzamit

14. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-13, hiệu quả để điều trị hoặc giảm một hoặc nhiều bệnh hoặc rối loạn, ở động vật, gồm người, và tá dược dược dụng, chất mang, hoặc chất pha loãng.

15. Dược phẩm dạng liều đơn vị bao gồm dược phẩm theo điểm 14.