



(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) 
1-0021015

(51)⁷ **C07D 487/04, A61K 31/519, A61P**
37/00, C07D 519/00

(13) **B**

(21) 1-2015-03400

(22) 11.02.2014

(86) PCT/IB2014/058889 11.02.2014

(87) WO2014/128591 28.08.2014

(30) 61/767,947 22.02.2013 US

(45) 27.05.2019 374

(43) 25.12.2015 333

(73) Pfizer Inc. (US)

235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States of America

(72) BROWN, Matthew Frank (US), FENWICK, Ashley Edward (GB), FLANAGAN, Mark Edward (US), GONZALES, Andrea (US), JOHNSON, Timothy Allan (US), KAILA, Neelu (US), MITTON-FRY, Mark J. (US), STROHBACH, Joseph Walter (US), TENBRINK, Ruth E. (US), TRZUPEK, John David (US), UNWALLA, Rayomand Jal (US), VAZQUEZ, Michael L. (US), PARIKH, Mihir, D. (US)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) **HỢP CHẤT PYROLO[2,3-D]PYRIMIDIN DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ JANUS KINAZA, DƯỢC PHẨM VÀ THUỐC THÚ Y CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrolo{2,3-d}pyrimidin, dược phẩm và thuốc thú y chứa hợp chất này. Hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế Janus Kinase (JAK).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hoạt chất pyrolo[2,3-d]pyrimidin dùng trong dược phẩm và chất tương tự. Hợp chất này có thể dùng để ức chế kinaza Janus (JAK). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp điều chế hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza là các họ enzym xúc tác quá trình phosphoryl hóa các gốc đặc hiệu trong protein được phân loại chung thành tyrosin và serin/threonin kinaza. Hoạt tính kinaza không thích hợp do đột biến, biểu hiện quá mức, hoặc điều hòa không thích hợp, rối loạn điều hòa hoặc điều hòa giảm, cũng như sự sản sinh quá mức hoặc sản sinh dưới mức của yếu tố sinh trưởng hoặc cytokin được cho là có liên quan đến nhiều bệnh, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, bệnh dị ứng, bệnh hen và các bệnh hô hấp khác, bệnh tự miễn, bệnh viêm, bệnh về xương, rối loạn chuyển hóa, và rối loạn thần kinh và thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer. Hoạt tính kinaza không thích hợp gây ra các đáp ứng sinh học khác nhau của tế bào liên quan đến sự sinh trưởng tế bào, biến hóa tế bào, sống sót, chết tế bào theo chương trình, gây nguyên phân, kiểm soát chu trình tế bào, và sự di động của tế bào được cho là có liên quan đến các bệnh nêu trên và các bệnh liên quan.

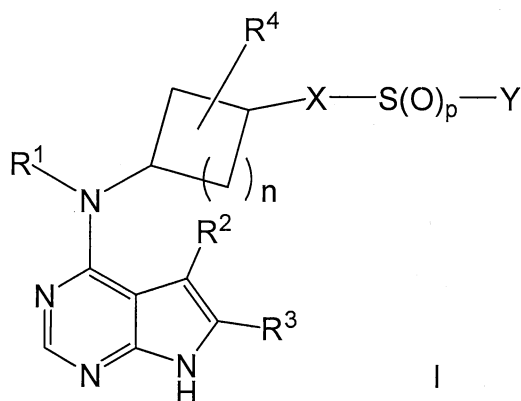
Do đó, các protein kinaza đã nổi lên như là một nhóm enzym quan trọng để làm đích can thiệp điều trị. Cụ thể, họ JAK của các protein tyrosin kinaza trong tế bào (JAK1, JAK2, JAK3, và Tyk2) đóng vai trò trung tâm trong quá trình truyền tín hiệu cytokin (Kisseleva et al., Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka et al. Genome Biology 2004, 5, 253)). Khi liên kết với các thụ thể của chúng, cytokin hoạt hóa JAK, sau đó JAK này phosphoryl hóa thụ thể cytokin, nhờ đó tạo ra các vị trí nổi cho các phân tử truyền tín hiệu, đặc biệt là các thành viên thuộc họ các phân tử truyền tín hiệu và hoạt hóa quá trình phiên mã (signal transducer and activator of transcription: STAT), cuối cùng dẫn tới sự biểu hiện gen. Nhiều cytokin được biết là hoạt hóa họ JAK. Các cytokin này bao gồm họ IFN (IFN-alpha, IFN-beta, IFN-omega, Limitin, IFN-gama, IL-10, IL-19, IL-

20, IL-22), họ gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, Leptin, IL-12, IL-23), họ gamma C (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), họ IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), họ mạch đơn (EPO, GH, PRL, TPO), tyrosin kinaza thụ thể (EGF, PDGF, CSF-1, HGF), và thụ thể liên kết với protein G (AT1).

Vẫn cần có hợp chất mới ức chế hữu hiệu và chọn lọc các enzym JAK đặc hiệu và JAK1 đặc hiệu so với JAK2. JAK1 là thành viên của họ protein kinaza Janus bao gồm JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2. JAK1 được biểu hiện ở mức khác nhau trong tất cả các mô. Nhiều thụ thể cytokin truyền tín hiệu qua các cặp kinaza JAK theo các tổ hợp sau: JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/TYK2 hoặc JAK2/JAK2. JAK1 là kinaza JAK được ghép cặp phổ biến nhất trong trường hợp này và là cần thiết để truyền tín hiệu nhờ các thụ thể cytokin có mạch γ chung (IL-2R γ), họ thụ thể IL-6, họ thụ thể Typ I, II và III và họ thụ thể IL-10. Các nghiên cứu trên động vật đã chứng minh rằng JAK1 là cần thiết đối với sự phát triển, chức năng và sự nội cân bằng của hệ miễn dịch. Việc điều biến hoạt tính miễn dịch thông qua việc ức chế hoạt tính của kinaza JAK1 có thể chứng tỏ là hữu ích trong việc điều trị các rối loạn miễn dịch khác nhau (Murray, P.J. J. Immunol., 178, 2623–2629 (2007); Kisseleva, T., et al., Gene, 285, 1–24 (2002); O'Shea, J. J., et al., Cell, 109, (suppl.) S121–S131 (2002)) trong khi tránh được sự truyền tín hiệu erythropoietin (EPO) và thrombopoietin (TPO) phụ thuộc JAK2 (Neubauer H., et al., Cell, 93(3), 397-409 (1998); Parganas E., et al., Cell, 93(3), 385-95 (1998)).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dùng của nó, trong đó R^1 là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó nhóm alkyl này còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl; mỗi nhóm R^2 và R^3 độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, amino, carboxy, aminocarbonyl, aryl, heteroaryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (dị vòng) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, (C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh)carbonyl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)amino-carbonylamino, hoặc (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocarbonyl; R^4 được chọn từ hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, và alkylaryl; X được chọn từ --NH-- và --CR_aR_b--, trong đó (a) R_a và R_b độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (dị vòng) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc (b) R_a và R_b cùng nhau tạo thành nhóm chứa --(CR_cR_d)_j--, trong đó R_c và R_d độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, halo, CN, CF_3 , hydroxyl, CONH₂, hoặc SO₂CH₃; Y là -A-R⁵, trong đó A là một liên kết, --(CH₂)_k-- hoặc --(CD₂)_k-- và R⁵ là C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, hoặc --NR_aR_b, hoặc là cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng không no, no hoặc no một phần chứa tổng cộng 5 đến 11 nguyên tử và có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó nhóm alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, hoặc cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng này còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halo, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, CN, hydroxyl, CF_3 , --OR_e, --NR_eR_f, --S(O)_pR_e và C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, CONH₂, và

SO₂CH₃, trong đó (a) R_a' và R_b' độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, hoặc (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R_c', hoặc (b) R_a' và R_b' cùng nhau tạo thành nhóm chứa $-(CR_cR_d)_j-$, trong đó R_c' và R_d' độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, halo, CN, hydroxyl, CF₃, CONH₂, --OR_e, --NR_eR_f, hoặc --S(O)_pR_e; trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, CF₃, và CONH₂; j bằng 2, 3, 4 hoặc 5; k bằng 1, 2, 3, hoặc 4; p bằng 0, 1 hoặc 2; và n bằng 1 hoặc 2.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế còn bộc lộ:

được phẩm chứa chất mang được dụng và hợp chất có công thức I;

phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn bao gồm bệnh viêm cơ, bệnh viêm mạch, bệnh pemphigut, bệnh Crohn, bệnh luput, bệnh viêm thận, bệnh vẩy nến, bệnh xơ cứng rải rác, rối loạn trầm cảm nặng, bệnh dị ứng, bệnh hen, bệnh Sjogren, hội chứng khô mắt, thải ghép, bệnh ung thư, bệnh viêm ruột, sốc nhiễm khuẩn, rối loạn chức năng tim phổi, bệnh hô hấp cấp tính, hoặc bệnh suy mòn bằng cách cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó;

phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn bao gồm bệnh viêm da cơ địa, bệnh eczema, bệnh vẩy nến, bệnh xơ cứng bì, bệnh luput, bệnh ngứa, các tình trạng ngứa khác, phản ứng dị ứng bao gồm bệnh viêm da dị ứng ở động vật có vú, bệnh dị ứng ở ngựa bao gồm quá mẫn do côn trùng đốt, bệnh eczema mùa hè, bệnh ngứa ở ngựa, bệnh thở gấp ở ngựa, bệnh viêm đường dẫn khí, tái phát hẹp đường dẫn khí, tăng đáp ứng đường dẫn khí, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính bằng cách cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó; và

phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế. Sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn từ phần mô tả sau đây chỉ bằng cách ví dụ. Sáng chế đề cập đến nhóm dẫn xuất pyro-

lo[2,3-d]pyrimidin. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất pyrolo[2,3-d]pyrimidin có thể dùng làm chất ức chế JAK, và cụ thể là JAK1. Các khía cạnh khác nhau của sáng chế sẽ được hiểu rõ qua phần bản luận và các ví dụ sau đây, mặc dù sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Thuật ngữ “alkyl”, một mình hoặc kết hợp để chỉ nhóm hydrocacbon no không vòng có công thức C_nH_{2n+1} , nhóm này có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ về các nhóm này bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-amyl và hexyl. Nếu không được chỉ rõ theo cách khác, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Số nguyên tử cacbon của gốc alkyl và các gốc chứa hydrocacbon khác nhau khác được chỉ rõ bằng tiền tố để chỉ số nguyên tử cacbon tối thiểu và tối đa trong gốc này, tức là tiền tố C_i-C_j để chỉ gốc có số nguyên “i” đến số nguyên “j” nguyên tử cacbon, kể cả i và j nguyên tử cacbon. Ví dụ, C_1-C_6 alkyl để chỉ alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, kể cả 1 và 6 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hydroxy” để chỉ gốc OH. Thuật ngữ “dị vòng” để chỉ nhóm dị vòng no hoặc no một phần (tức là không thơm), nhóm này có thể được gắn qua nguyên tử nitơ của vòng (nếu dị vòng này được gắn với nguyên tử cacbon) hoặc nguyên tử cacbon của vòng (trong tất cả các trường hợp). Nếu được thế, nhóm thế có thể nằm trên nguyên tử nitơ của vòng (nếu nhóm thế này được liên kết qua nguyên tử cacbon) hoặc nguyên tử cacbon của vòng (trong tất cả các trường hợp). Ví dụ cụ thể về chúng bao gồm oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, piperazinyl, azepanyl, oxepanyl, oxazepanyl và diazepinyl.

Thuật ngữ “aryl” để chỉ hydrocacbon thơm có một vòng hoặc hai vòng, nhóm này có thể được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng. Nếu được thế, nhóm thế có thể nằm trên nguyên tử cacbon của vòng. Ví dụ cụ thể về chúng bao gồm phenyl, toluylyl, xylyl, trimetylphenyl, và naphtyl. Ví dụ về nhóm thế aryl bao gồm alkyl, hydroxyl, halo, nitril, alkoxy, triflometyl, carboxamido, SO_2Me , benzyl, và benzyl được thế.

Thuật ngữ “heteroaryl” để chỉ dị vòng thơm, dị vòng này có thể được gắn qua nguyên tử cacbon của vòng (trong tất cả các trường hợp) hoặc nguyên tử nitơ của vòng có hóa trị thích hợp (nếu dị vòng này được gắn với nguyên tử cacbon). Tương tự, nếu được thế, nhóm thế có thể nằm trên nguyên tử cacbon của vòng (trong tất cả các trường hợp) hoặc nguyên tử nitơ của vòng có hóa trị thích hợp (nếu nhóm thế được

liên kết qua nguyên tử cacbon). Ví dụ cụ thể về chúng bao gồm thienyl, furanyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl và pyrazinyl. Thuật ngữ "xycloalkyl" để chỉ nhóm hydrocacbon no có một vòng có công thức C_nH_{2n-1} . Ví dụ về chúng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl. Nếu không được chỉ rõ theo cách khác, nhóm xycloalkyl chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "halo" và "halogen" để chỉ florua (F), clorua (Cl), bromua (Br) hoặc iodua (I).

Thuật ngữ "động vật có vú" để chỉ người, động vật nuôi hoặc động vật nuôi làm bầu bạn.

Thuật ngữ "động vật nuôi làm bầu bạn" để chỉ động vật nuôi để làm động vật cảnh hoặc động vật nuôi trong gia đình. Ví dụ về động vật nuôi làm bầu bạn bao gồm chó, mèo, và động vật gặm nhấm bao gồm chuột túi má, chuột lang, chuột nháy và động vật tương tự, thỏ, linh miêu và chim.

Thuật ngữ "động vật nuôi" để chỉ động vật được nuôi trong nông nghiệp để tạo ra sản phẩm như thực phẩm hoặc chất xơ, hoặc nuôi để lấy sức lao động. Theo một số phương án, động vật nuôi là thích hợp để tiêu thụ bởi động vật có vú, ví dụ người. Ví dụ về động vật nuôi bao gồm trâu bò, dê, ngựa, lợn, cừu, bao gồm cừu non, và thỏ, cũng như chim, như gà, vịt và gà tây.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" để chỉ việc làm giảm nhẹ các triệu chứng liên quan đến bệnh, rối loạn hoặc tình trạng, hoặc làm ngừng sự tiến triển thêm hoặc sự xấu thêm các triệu chứng này. Phụ thuộc vào bệnh và tình trạng của bệnh nhân, thuật ngữ "điều trị" như được sử dụng ở đây có thể bao gồm một hoặc nhiều phương án điều trị trong số điều trị chữa khỏi bệnh, điều trị làm thuyên giảm bệnh và điều trị phòng bệnh. Việc điều trị cũng có thể bao gồm việc sử dụng dược phẩm theo sáng chế kết hợp với các liệu pháp điều trị khác.

Thuật ngữ "hữu hiệu điều trị" để chỉ khả năng của một chất phòng ngừa, hoặc làm giảm mức độ nặng của rối loạn trong khi tránh được các tác dụng phụ có hại thường liên quan đến các liệu pháp điều trị lựa chọn. Thuật ngữ "hữu hiệu điều trị" cần được hiểu là tương đương với thuật ngữ "hữu hiệu để điều trị, phòng, hoặc làm thuyên giảm bệnh", và cả hai thuật ngữ này được dự định để chỉ lượng mỗi chất sử dụng trong

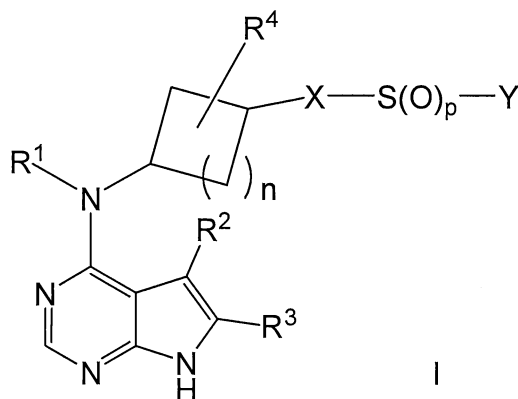
liệu pháp kết hợp để đạt được mục đích làm giảm mức độ nặng của bệnh ung thư, bệnh tim mạch, hoặc tình trạng đau và viêm và tần suất mắc bệnh so với khi chỉ điều trị bằng từng chất, trong khi tránh được các tác dụng phụ có hại thường liên quan đến các liệu pháp điều trị lựa chọn.

“Dược dụng” nghĩa là thích hợp để sử dụng ở động vật có vú, động vật nuôi làm bầu bạn hoặc động vật nuôi.

Nếu nhóm thế được mô tả là “độc lập được chọn” từ một nhóm thì mỗi nhóm thế này được chọn độc lập với nhau. Do đó, mỗi nhóm thế có thể là giống hoặc khác với (các) nhóm thế còn lại.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới là chất điều biến chọn lọc JAK1 có thể dùng để điều trị các bệnh và tình trạng liên quan đến sự mất điều hòa JAK1. Sáng chế cũng bộc lộ được phẩm chứa các chất điều biến JAK1 này cũng như phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh và tình trạng này. Sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức I:

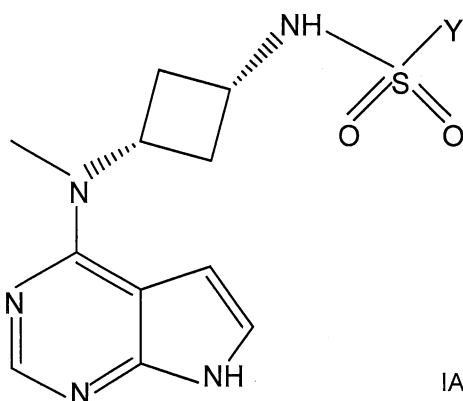


hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó nhóm alkyl này còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hydroxy, metoxy, amino, CF_3 , và C_3 - C_6 xycloalkyl; mỗi nhóm R^2 và R^3 độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_1 - C_6 perfloalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, halogen, xyano, hydroxyl, amino, carboxy, aminocarbonyl, aryl, heteroaryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc

mạch nhánh, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (dị vòng)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)dị vòng, (C₁-C₆ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh)carbonyl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)amino-carbonylamino, hoặc (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aminocarbonyl; R⁴ được chọn từ hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₁-C₆ perfloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, và alkylaryl; X được chọn từ --NH-- và --CR_aR_b--, trong đó (a) R_a và R_b độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, (aryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (dị vòng)C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc (b) R_a và R_b cùng nhau tạo thành nhóm chứa --(CR_cR_d)_j--, trong đó R_c và R_d độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, halo, CN, CF₃, hydroxyl, CONH₂, hoặc SO₂CH₃; Y là -A-R⁵, trong đó A là một liên kết, --(CH₂)_k-- hoặc --(CD₂)_k-- và R⁵ là C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, hoặc --NR_{a'}R_{b'}, hoặc là cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng không no, no hoặc no một phần chứa tổng cộng 5 đến 11 nguyên tử và có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó nhóm alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, hoặc cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng này còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halo, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, CN, hydroxyl, CF₃, --OR_e, --NR_eR_f, --S(O)_pR_e và C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, CONH₂, và SO₂CH₃, trong đó (a) R_{a'} và R_{b'} độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, hoặc (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R_{c'}, hoặc (b) R_{a'} và R_{b'} cùng nhau tạo thành nhóm chứa --(CR_{c'}R_{d'})_j--, trong đó R_{c'} và R_{d'} độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch

nhánh)heteroaryl, halo, CN, hydroxyl, CF₃, CONH₂, --OR_e, --NR_eR_f, hoặc --S(O)_pR_e; trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, CF₃, và CONH₂; *j* bằng 2, 3, 4 hoặc 5; *k* bằng 1, 2, 3, hoặc 4; *p* bằng 0, 1 hoặc 2; và *n* bằng 1 hoặc 2.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IA:

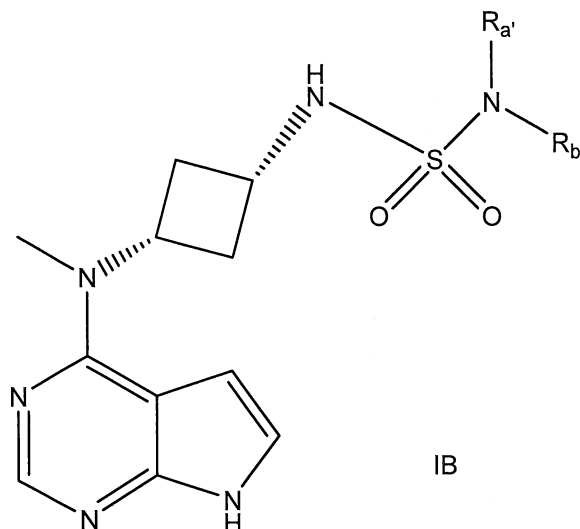


hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là -A-R⁵, A là một liên kết, --(CH₂)_k-- hoặc --(CD₂)_k-- và R⁵ là C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, hoặc --NR_{a'}R_{b'}, hoặc là cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng không no, no hoặc no một phần chứa tổng cộng 5 đến 11 nguyên tử và có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó nhóm alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, hoặc cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng này còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halo, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, CN, hydroxyl, CF₃, --OR_e, --NR_eR_f, --S(O)_pR_e và C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, CONH₂, và SO₂CH₃, trong đó (a) R_{a'} và R_{b'} độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, hoặc (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R_{c'}, hoặc (b) R_{a'} và R_{b'} cùng nhau tạo thành nhóm chứa --(CR_{c'}R_{d'})_j--, trong đó R_{c'} và R_{d'} độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, (C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc

mạch nhánh)heteroaryl, halo, CN, hydroxyl, CF₃, CONH₂, --OR_e, --NR_eR_f, hoặc --S(O)_pR_e; trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, đoteri, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C₃-C₆ xycloalkyl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, CF₃, và CONH₂; *j* bằng 2, 3, 4 hoặc 5; *k* bằng 1, 2; 3, hoặc 4; và *p* bằng 0, 1 hoặc 2.

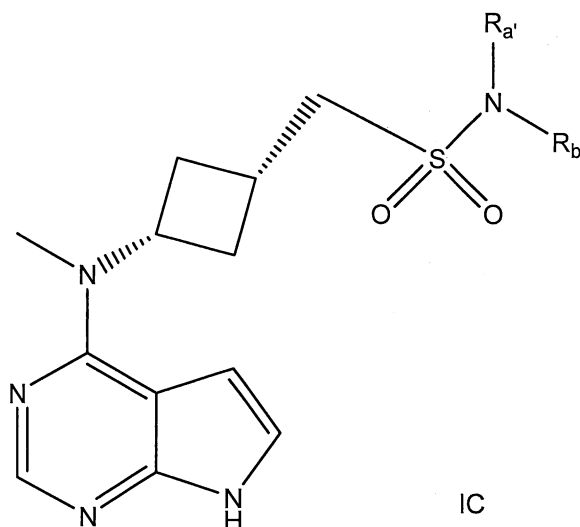
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IA trong đó A là một liên kết và R⁵ là C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C₃-C₆ xycloalkyl hoặc aryl. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IA trong đó A là một liên kết hoặc --(CH₂)_k--, và R⁵ là C₃-C₆ xycloalkyl trong đó nhóm C₃-C₆ xycloalkyl này còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và CN trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, CONH₂, và SO₂CH₃; trong đó *k* bằng 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IA trong đó A là một liên kết hoặc --(CH₂)_k--, và R⁵ là cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng không no, no hoặc no một phần chứa tổng cộng 5 đến 11 nguyên tử và có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó nhóm alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, aryl, hoặc cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng này còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halo, C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, CN, hydroxyl, CF₃, --NR_aR_b, --OR_e, --S(O)_pR_e và C₃-C₆ xycloalkyl; trong đó *k* bằng 1, 2, hoặc 3.

Sáng chế bộc lộ hợp chất có công thức IB:



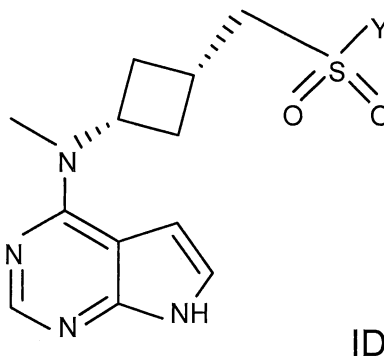
hoặc muối được dụng của nó, trong đó (a) $R_{a'}$ và $R_{b'}$ độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, hoặc (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R_c , hoặc (b) $R_{a'}$ và $R_{b'}$ cùng nhau tạo thành nhóm chứa $-(CR_cR_{d'})_j-$, trong đó R_c và $R_{d'}$ độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, halo, CN, hydroxyl, CF_3 , $CONH_2$, $-OR_e$, $-NR_eR_f$, hoặc $-S(O)_pR_e$; trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, CF_3 , và $CONH_2$; hoặc, (c) $R_{a'}$ và $R_{b'}$ cùng nhau tạo thành cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng không no. no hoặc no một phần chứa tổng cộng 5 đến 11 nguyên tử và có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng này còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halo, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, CN, hydroxyl, CF_3 , $-NR_{a'}R_{b'}$, $-OR_e$, $-S(O)_pR_e$ và C_3 - C_6 xycloalkyl; j bằng 2, 3, 4 hoặc 5; và p bằng 0, 1 hoặc 2.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất có công thức IC:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó (a) $R_{a'}$ và $R_{b'}$ độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, hoặc (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R_c , hoặc (b) $R_{a'}$ và $R_{b'}$ cùng nhau tạo thành nhóm chứa $-(CR_c'R_d')_j-$, trong đó R_c' và R_d' độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, halo, CN, hydroxyl, CF_3 , $CONH_2$, $-OR_e$, $-NR_eR_f$, hoặc $-S(O)_pR_e$; trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, CF_3 , và $CONH_2$; hoặc, (c) $R_{a'}$ và $R_{b'}$ cùng nhau tạo thành cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng không no, no hoặc no một phần chứa tổng cộng 5 đến 11 nguyên tử và có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng này còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halo, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, CN, hydroxyl, CF_3 , $-NR_{a'}R_{b'}$, $-OR_e$, $-S(O)_pR_e$ và C_3 - C_6 xycloalkyl; j bằng 2, 3, 4 hoặc 5; và p bằng 0, 1 hoặc 2.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất có công thức ID:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Y là $-\text{AR}^5$, trong đó A là một liên kết hoặc $-(\text{CH}_2)_k-$, và R^5 là C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, hoặc là cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng không no, no hoặc no một phần chứa tổng cộng 5 đến 11 nguyên tử và có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó nhóm alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, hoặc cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng này còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halo, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, CN, hydroxyl, CF_3 , $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{OR}_e$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_e$ và C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, CONH_2 , và SO_2CH_3 , trong đó (a) R_a và R_b độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, (aryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, heteroaryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, (heteroaryl) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (dị vòng) C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R_c , hoặc (b) R_a và R_b cùng nhau tạo thành nhóm chứa $-(\text{CR}_c\text{R}_d)_j-$, trong đó R_c và R_d độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, halo, CN, hydroxyl, CF_3 , CONH_2 , $-\text{OR}_e$, $-\text{NR}_e\text{R}_f$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_e$; trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, CF_3 , và CONH_2 ; j bằng 2, 3, 4 hoặc 5; k bằng 1, 2, hoặc 3; và p bằng 0, 1 hoặc 2.

Sáng chế cũng bộc lộ hợp chất có công thức ID, trong đó R^5 là C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức có công thức ID, trong đó A là một liên kết hoặc $-(CH_2)_k-$, và R^5 là cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng không no, no hoặc no một phần chứa tổng cộng 5 đến 11 nguyên tử có 1 đến 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó nhóm alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, hoặc cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng này còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halo, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, CN, hydroxyl, CF_3 , $-NR_aR_b$, $-OR_e$, $-S(O)_pR_e$ và C_3 - C_6 xycloalkyl; trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó nhóm alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, CF_3 , và $CONH_2$; k bằng 1, 2, hoặc 3; và p bằng 0, 1 hoặc 2. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó R^5 là cấu trúc vòng không no chứa tổng cộng 5 đến 11 nguyên tử và có một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, và lưu huỳnh. Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, trong đó R^5 là furyl, thiofuryl, pyrolyl, pyrazolyl, oxazolyl, azetidiny, piperidiny hoặc thiazolyl, tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

4-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-pyridin-2-sulfonamit;

2,2,2-triflo-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-etansulfonamit;

2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-propan-1-sulfonamit;

N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}propan-1-sulfonamit;

1-xyclopropyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-metansulfonamit;

- 3-xyano-N-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-azetidin-1-sulfonamit;
- (1R,5S)-N-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-6-oxa-3-azabixyclo[3,1,1]heptan-3-sulfonamit;
- (3R)-3-xyano-N-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}-pyrolidin-1-sulfonamit;
- (3S)-3-xyano-N-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}-pyrolidin-1-sulfonamit;
- 1-(3,3-difloxy-clobutyl)-N-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}metan-sulfonamit;
- trans-3-(xyanometyl)-N-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}xyclo-butansulfonamit;
- cis-3-(xyanometyl)-N-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}xyclobutan-sulfonamit;
- (1S,5S)-1-xyano-N-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-sulfonamit;
- (1R,5R)-1-xyano-N-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-sulfonamit;
- 3,3-diflo-N-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-xyclobutan-sulfonamit;
- cis-3-(xyanometyl)-3-metyl-N-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-xyclobutansulfonamit;
- trans-3-(xyanometyl)-3-metyl-N-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}xyclobutansulfonamit;
- N-(2-xyanoetyl)-N-metyl-N'-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}sulfuric diamit;
- 3-(2-hydroxypropan-2-yl)-N-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}benzen-sulfonamit;
- N-(xyclopropylmetyl)-N'-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}sulfuric diamit;
- N-{ cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-4-(1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-sulfonamit;

2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-2,6-dihydropyrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-sulfonamit;

và

2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-1,3-thiazol-5-sulfonamit; hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

1-(3,3-difloxy-cyclobutyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclo-butyl}metansulfonamit;

trans-3-(xyanometyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}xyclo-butansulfonamit;

N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}propan-1-sulfonamit;

3,3-diflo-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-xyclobutan-sulfonamit; và

hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(3R)-3-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}pyrolidin-1-sulfonamit;

(1R,5S)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-sulfonamit;

(1S,5S)-1-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamit;

N-(2-xyanoetyl)-N-metyl-N'-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}sulfuric diamit; và

2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-2,6-dihydropyrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-sulfonamit; hoặc muối được dụng của nó.

Các phương án được đặc biệt ưu tiên bao gồm 2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-1,3-thiazol-5-sulfonamit, N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-propan-1-sulfonamit; 1-

(3,3-difloxybutyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-metansulfonamit; 3,3-diflo-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}xyclobutansulfonamit; trans-3-(xyanometyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-xyclobutansulfonamit; và (1S,5S)-1-xiano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-3-azabi-xyclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamithoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm hoặc thuốc thú y chứa hợp chất có công thức IA hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp điều trị rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến sự mất điều hòa của JAK, và cụ thể là sự mất điều hòa của JAK1, ở đối tượng bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức cấu trúc I, IA, IB, IC hoặc ID, hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án nhất định, rối loạn hoặc bệnh được điều trị bằng phương pháp này được chọn từ among bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm cơ, bệnh viêm mạch, bệnh pemphigut, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột kết mạn loét, bệnh Alzheimer, bệnh luput, bệnh viêm thận, bệnh vẩy nến, bệnh viêm da cơ địa, rối loạn tuyến giáp tự miễn, bệnh xơ cứng rải rác, rối loạn trầm cảm nặng, bệnh dị ứng, bệnh hen, bệnh Sjogren, hội chứng khô mắt, thải ghép cơ quan, ghép khác loài, bệnh đái tháo đường typ I và các biến chứng của bệnh đái tháo đường, bệnh ung thư, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho tế bào T, bệnh bạch cầu tế bào T ở người lớn tương tự tế bào B được bất hoạt như u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh viêm ruột, sốc nhiễm khuẩn, rối loạn chức năng tim phổi, rối loạn tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh hô hấp cấp tính, và bệnh suy mòn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, IA, IB, IC hoặc ID. Theo một số phương án nhất định, lượng hữu hiệu điều trị được sử dụng theo phương pháp này nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg thể trọng/ngày đến 100 mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác, lượng hữu hiệu điều trị được sử dụng theo phương pháp này là lượng hữu hiệu điều trị nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg thể trọng/ngày đến 10 mg/kg thể trọng/ngày. Khi thực hành phương pháp này, tốt hơn nếu hợp chất có công thức I được chọn từ N-{cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-propan-1-sulfonamit, N-{cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-1-oxetan-3-

ylmetansulfonamit; 1-(3,3-difloxybutyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-metansulfonamit; 3,3-diflo-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}xyclobutan-sulfonamit; trans-3-(xyano-metyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]xyclobutyl}-xyclobutan-sulfonamit; (1S,5S)-1-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}-3-azabi-xyclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamit; và (3S)-1-[(cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl)metyl]-sulfonylpyrolidin-3-carbonitril; hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng rối loạn hoặc bệnh được chọn từ bệnh viêm da cơ địa, eczema, bệnh xơ cứng bì, bệnh ngứa, các tình trạng ngứa khác, phản ứng dị ứng bao gồm bệnh viêm da dị ứng ở động vật có vú, bệnh dị ứng ở ngựa bao gồm quá mẫn do côn trùng đốt, bệnh eczema mùa hè, bệnh ngứa ở ngựa, bệnh thở gấp ở ngựa, bệnh viêm đường dẫn khí, tái phát hẹp đường dẫn khí, và tăng đáp ứng đường dẫn khí bằng cách cho động vật có vú cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức I, IA, IB, IC hoặc ID, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án nhất định của phần bộc lộ nêu trên, lượng hữu hiệu điều trị được sử dụng theo phương pháp này nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg thể trọng/ngày đến 100 mg/kg thể trọng/ngày. Theo các phương án khác, lượng hữu hiệu điều trị được sử dụng theo phương pháp này là lượng hữu hiệu điều trị nằm trong khoảng 0,1 mg/kg thể trọng/ngày đến 10 mg/kg thể trọng/ngày. Theo phương pháp này, động vật có vú được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế được chọn từ động vật nuôi làm bầu bạn, chó, và gia súc. Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức I, IA, IB, IC hoặc ID, hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng theo phương pháp theo sáng chế qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa hoặc đường khu trú.

Khi thực hành phương pháp nêu trên, tốt hơn nếu hợp chất có công thức I được chọn từ N-{cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-propan-1-sulfonamit; N-{cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-1-oxetan-3-ylmetansulfonamit; 1-(3,3-difloxybutyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}metansulfonamit; 3,3-diflo-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}xyclobutansulfonamit; trans-3-(xyano-

metyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-xyclobutan-sulfonamit; (1S,5S)-1-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}-3-azabi-xyclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamit; và (3S)-1-[(cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl)metyl]sulfonyl]pyrrolidin-3-carbonitril; hoặc muối được dụng của nó.

Hợp chất có công thức phân tử giống nhau nhưng khác nhau về bản chất hoặc trình tự liên kết của các nguyên tử của chúng hoặc về sự sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là "chất đồng phân". Các chất đồng phân khác nhau về sự sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là "chất đồng phân lập thể". Chuyên gia trong lĩnh vực này cần hiểu rằng hợp chất có công thức I, IA, IB, IC hoặc ID có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân không đối quang không đối xứng *cis* và *trans*.

Hợp chất được mô tả theo sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân (ví dụ, chất đồng phân *cis*, *trans*, hoặc chất đồng phân không đối quang) của riêng hợp chất được mô tả ở đây cũng như hỗn hợp bất kỳ. Tất cả các dạng này, bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, solvat (bao gồm hydrat), tautome, và hỗn hợp của chúng, đều thuộc phạm vi của hợp chất được mô tả. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể, ví dụ, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, có thể được tách thành các chất đồng phân tương ứng của chúng theo cách đã biết bằng cách dùng phương pháp tách thích hợp. Ví dụ, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành chất đồng phân không đối quang riêng rẽ của chúng bằng cách kết tinh phân đoạn, sắc ký, phân bố trong dung môi, và quy trình tương tự. Quá trình tách này có thể xảy ra ở cấp độ một trong số các hợp chất ban đầu hoặc ở chính hợp chất có công thức I, IA, IB, IC hoặc ID. Chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng cách tạo muối đồng phân không đối quang, ví dụ bằng cách tạo muối với axit không đối quang tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh, hoặc bằng cách sắc ký, ví dụ bằng phương pháp HPLC, bằng cách sử dụng nền sắc ký có phối tử không đối xứng.

Khi dùng trong điều trị để điều trị rối loạn ở động vật có vú, hợp chất theo sáng chế hoặc được phẩm chứa chúng có thể được sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, khu trú, trực tràng, qua niêm mạc, hoặc qua đường ruột. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm gián tiếp để tạo ra tác dụng toàn thân hoặc tiêm trực tiếp

cho vùng bị bệnh. Việc sử dụng khu trú bao gồm điều trị cho da hoặc cơ để hấp thụ thuốc bằng cách sử dụng khu trú, ví dụ, mắt hoặc tai. Việc sử dụng khu trú cũng bao gồm cung cấp thuốc qua chân bì để tạo ra tác dụng toàn thân. Việc sử dụng qua đường trực tràng bao gồm sử dụng ở dạng thuốc đạn. Đường sử dụng được ưu tiên là đường miệng và ngoài đường tiêu hóa.

Muối được dụng của hợp chất có công thức I, IA, IB, IC hoặc ID bao gồm muối cộng axit và muối bazơ của nó. Muối cộng axit thích hợp được tạo ra từ axit tạo muối không độc. Ví dụ về chúng bao gồm muối axetat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bicarbonat/carbonat, bisulphat/sulphat, borat, camsylat, xitrat, xyclamat, edisylat, esylat, format, fumarat, gluxepat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulfat, naphtylat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, pyroglutamat, sacarat, stearat, succinat, tanat, tartrat, tosylat, trifloaxetat và xinofloat.

Muối bazơ thích hợp được tạo ra từ các bazơ tạo muối không độc. Ví dụ về chúng bao gồm muối nhôm, arginin, benzathin, canxi, cholin, dietylamin, diolamin, glyxin, lysin, magie, meglumin, olamin, kai, natri, tromethamin và muối kẽm.

Nửa muối của axit và bazơ cũng có thể được tạo ra, ví dụ, muối hemisulphat và hemicanxi. Xem phần tổng quan về các muối thích hợp trong tài liệu: Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley-VCH, 2002).

Muối được dụng của hợp chất có công thức I, IA, IB, IC hoặc ID có thể lần lượt được điều chế bằng một hoặc nhiều phương pháp trong ba phương pháp sau: (i) cho hợp chất có công thức I, IA, IB, IC hoặc ID phản ứng với axit hoặc bazơ mong muốn; (ii) loại bỏ nhóm bảo vệ không bền axit hoặc bazơ ra khỏi tiền chất thích hợp của hợp chất có công thức I, IA, IB, IC hoặc ID hoặc mở vòng tiền chất vòng thích hợp, ví dụ, lacton hoặc lactam, bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ mong muốn; hoặc (iii) chuyển hóa một muối của hợp chất có công thức I, IA, IB, IC hoặc ID thành muối khác bằng phản ứng với axit hoặc bazơ thích hợp hoặc bằng cách dùng cột trao đổi ion thích hợp. Cả ba phản ứng này thường được thực hiện trong dung dịch. Muối tạo ra có thể kết tủa và được thu hồi bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung

môi. Mức độ ion hóa trong muối tạo ra có thể thay đổi từ ion hóa hoàn toàn đến gần như không ion hóa.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng cách trộn thông thường, hòa tan, tạo hạt, tạo viên bao đường, tán thành bột mịn, nhũ hóa, bao nang, hãm thuốc, quy trình sấy đông khô nhanh hoặc sấy phun.

Dược phẩm để sử dụng theo sáng chế có thể được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang dược dụng bao gồm tá dược và chất phụ trợ, để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình bào chế hoạt chất thành chế phẩm có thể sử dụng trong dược phẩm. Việc bào chế thích hợp phụ thuộc vào đường sử dụng được chọn. Chất mang và tá dược được dụng thường là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này và do đó được đưa vào sáng chế. Chất mang và tá dược này được mô tả trong tài liệu: "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991). Dược phẩm theo sáng chế có thể được thiết kế để tác dụng trong thời gian ngắn, giải phóng nhanh, tác dụng kéo dài, và giải phóng kéo dài. Do đó, dược phẩm cũng có thể được bào chế để giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng chậm.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm dược phẩm trong đó lượng hoạt chất là đủ để đạt được mục đích dự định, tức là kiểm soát hoặc điều trị rối loạn hoặc bệnh. Cụ thể hơn, lượng hữu hiệu điều trị để chỉ lượng hợp chất hữu hiệu để phòng ngừa, làm giảm nhẹ hoặc làm thuyên giảm triệu chứng/dấu hiệu của bệnh hoặc kéo dài thời gian sống của đối tượng được điều trị.

Lượng hoạt chất là hợp chất theo sáng chế, trong dược phẩm và dạng liều đơn vị của nó, có thể thay đổi hoặc được điều chỉnh trong phạm vi rộng phụ thuộc vào cách sử dụng, hiệu lực của hợp chất cụ thể và nồng độ mong muốn. Việc xác định lượng hữu hiệu điều trị là thuộc khả năng của chuyên gia trong lĩnh vực này. Nói chung, lượng hoạt chất sẽ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 99% trọng lượng của dược phẩm.

Nói chung, lượng hữu hiệu điều trị của liều hoạt chất sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn là khoảng 0,1 đến 10 mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn nữa là khoảng 0,3 đến 3 mg/kg thể trọng/ngày, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng 0,3 đến 1,5 mg/kg thể trọng/ngày. Cần hiểu rằng liều lượng có thể thay đổi phụ thuộc vào yêu cầu của mỗi đối tượng và mức độ nặng của rối loạn hoặc bệnh được điều trị.

Liều mong muốn có thể được trình bày một cách thuận tiện ở dạng liều đơn hoặc các liều chia nhỏ được sử dụng ở các thời khoảng thích hợp, ví dụ, dưới dạng hai, ba, bốn hoặc nhiều phân liều/ngày. Chính phân liều này có thể được chia nhỏ tiếp, ví dụ, thành nhiều lần sử dụng riêng biệt cách nhau; như nhiều lần hít từ bình xịt hoặc bằng cách nhỏ nhiều giọt vào mắt.

Ngoài ra, cần hiểu rằng liều ban đầu được sử dụng có thể tăng lên nằm ngoài giới hạn trên nêu trên để nhanh đạt được nồng độ mong muốn trong huyết tương. Mặt khác, liều ban đầu có thể nhỏ hơn liều tối ưu và liều hằng ngày có thể được tăng dần trong quá trình điều trị tùy thuộc vào tình hình cụ thể. Nếu cần, liều hằng ngày cũng có thể được chia thành nhiều liều để sử dụng hai đến bốn lần/ngày chẳng hạn.

Hợp chất theo sáng chế là hợp chất pyrolo[2,3-d]pyrimidin có thể dùng làm chất ức chế Janus kinase (Janus Kinase inhibitor: JAK-i). Chúng có thể dùng làm chất điều trị để điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn hoặc bệnh được chọn từ bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm cơ, bệnh viêm mạch, bệnh pemphigut, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột kết mạn loét, bệnh Alzheimer, bệnh luput, bệnh viêm thận, bệnh vẩy nến, bệnh viêm da cơ địa, rối loạn tuyến giáp tự miễn, bệnh xơ cứng rải rác, rối loạn trầm cảm nặng, bệnh dị ứng, bệnh hen, bệnh Sjogren, hội chứng khô mắt, thải ghép cơ quan, ghép khác loài, bệnh đái tháo đường typ I và các biến chứng của bệnh đái tháo đường, bệnh ung thư, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho tế bào T, bệnh bạch cầu tế bào T ở người lớn tương tự tế bào B được hoạt hóa, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh viêm ruột, sốc nhiễm khuẩn, rối loạn chức năng tim phổi, rối loạn tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh hô hấp cấp tính, bệnh suy mòn, và các chỉ định điều trị khác trong đó cần ức chế miễn dịch/điều biến miễn dịch, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế.

Rất cần chất an toàn và hiệu quả để kiểm soát rối loạn liên quan đến JAK, như bệnh viêm da cơ địa, cả ở người và động vật. Thuốc có bán trên thị trường hiện nay để điều trị bệnh viêm da cơ địa ở động vật chủ yếu là corticosteroid, chất này gây kiệt sức và các tác dụng phụ không mong muốn ở động vật, cụ thể là động vật nuôi làm bầu bạn như chó. Chất kháng histamin cũng được sử dụng nhưng hiệu quả kém. Chế phẩm xyclo-sporin dùng cho chó (ATOPICA™) hiện đang được bán trên thị trường để điều trị bệnh viêm da cơ địa, nhưng thuốc này đắt tiền và bắt đầu tác dụng chậm. Ngoài ra, ATOPICA™ có vấn đề về khả năng dung nạp qua đường dạ dày-ruột. Hợp chất theo

sáng chế là chất ức chế JAK có hiệu quả và chọn lọc đối với JAK1. Các hợp chất này được mong đợi là cách thay thế cho việc sử dụng steroid và là cách giải quyết tình trạng ngứa và viêm mạn tính vẫn dai dẳng trong bệnh viêm da cơ địa hoặc thoái triển từ từ sau khi loại bỏ dị ứng nguyên hoặc tác nhân gây bệnh, như bội nhiễm trong bệnh viêm da dị ứng do bội nhiễm.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dược dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất bổ sung có tác dụng điều biến hệ miễn dịch của động vật có vú hoặc kết hợp với chất kháng viêm. Các chất này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cyclosporin A (ví dụ, Sandimmune™ hoặc Neoral™, rapamycin, FK-506 (tacrolimus), leflunomide, deoxyspergualin, mycophenolat (ví dụ, Cellcept™), azathioprin (ví dụ, Imuran™), daclizumab (ví dụ, Zenapax™), OKT3 (ví dụ, Orthocolone™), AtGam, aspirin, acetaminophen, ibuprofen, naproxen, piroxicam, và thuốc kháng viêm steroid (ví dụ, prednisolon hoặc dexamethason). Các chất này có thể được sử dụng dưới dạng cùng một dạng liều hoặc các dạng liều riêng biệt, bằng đường sử dụng giống nhau hoặc khác nhau, và theo chế độ sử dụng giống nhau hoặc khác nhau theo thực hành được chuẩn mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết.

Do đó, sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, tình trạng hoặc rối loạn liên quan đến JAK ở đối tượng, như người hoặc động vật có vú không phải người, bao gồm việc cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây. Các đối tượng thích hợp có thể được điều trị bao gồm động vật nuôi hoặc động vật hoang dã, động vật nuôi làm bầu bạn, như chó, mèo, ngựa và động vật tương tự; động vật nuôi bao gồm bò và các động vật nhai lại khác, lợn, gia cầm, thỏ và động vật tương tự; động vật linh trưởng, ví dụ khỉ, như khỉ rhesus và khỉ *Cynomolgus* (còn được gọi là khỉ móm cua hoặc khỉ đuôi dài), khỉ sóc, khỉ nhỏ đuôi dài Nam Mỹ, hắc tinh tinh, khỉ macaca và động vật tương tự; và động vật gặm nhấm, như chuột, chuột nhắt, chuột nhảy, chuột lang và động vật tương tự. Theo một phương án, hợp chất được sử dụng ở dạng dược dụng, tùy ý trong chất mang dược dụng.

Các tình trạng trong đó việc hướng đích chọn lọc con đường JAK hoặc điều biến kinase JAK, cụ thể là JAK1, được dự định là có thể dùng để điều trị bao gồm bệnh viêm khớp, bệnh hen, bệnh tự miễn, bệnh ung thư hoặc khối u, bệnh đái tháo đường, một số bệnh, rối loạn hoặc tình trạng về mắt, bệnh viêm, bệnh viêm ruột, bệnh

dị ứng hoặc tình trạng dị ứng, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh vẩy nến, và thải ghép. Các tình trạng có thể có lợi từ việc ức chế chọn lọc JAK1 được bàn luận chi tiết hơn dưới đây.

Do đó, hợp chất có công thức I, IA, IB, IC hoặc ID, hoặc muối được dụng của nó, và dược phẩm chứa chúng có thể được sử dụng để điều trị các tình trạng hoặc bệnh khác nhau như các bệnh sau:

Bệnh viêm khớp, bao gồm bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp tuổi thiếu niên, và bệnh viêm khớp vẩy nến;

Bệnh hoặc rối loạn tự miễn bao gồm các bệnh được cho là rối loạn tự miễn kiểu đơn cơ quan hoặc đơn tế bào, ví dụ bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn, viêm teo dạ dày tự miễn trong bệnh thiếu máu ác tính, bệnh viêm não tủy tự miễn, bệnh viêm tinh hoàn tự miễn, bệnh Goodpasture, bệnh giảm lượng tiểu cầu tự miễn, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh nhược cơ, bệnh Graves, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh viêm gan xâm lấn mạn tính, bệnh viêm ruột kết mạn loét và bệnh tiểu cầu thận màng, các bệnh được cho là liên quan đến rối loạn tự miễn toàn thân, ví dụ bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, hội chứng Reiter, bệnh viêm đa cơ-viêm da cơ, bệnh xơ cứng toàn thân, bệnh viêm đa động mạch kết nốt, bệnh xơ cứng rải rác và bệnh pemphigut bong nước, và bệnh tự miễn khác có thể dựa trên tế bào O (thể dịch) hoặc tế bào T, bao gồm hội chứng Cogan, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, bệnh u hạt Wegener, bệnh rụng tóc tự miễn, bệnh đái tháo đường typ I hoặc bệnh đái tháo đường khởi phát tuổi thiếu niên, hoặc bệnh viêm tuyến giáp;

Bệnh ung thư hoặc khối u, bao gồm bệnh ung thư đường tiêu hóa/dạ dày-ruột, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư da bao gồm khối u dưỡng bào và bệnh caxinom tế bào vảy, bệnh ung thư vú và tuyến vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, u lympho, bệnh bạch cầu, bao gồm bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính và bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư cơ, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, u melanin bao gồm u melanin miệng và di căn, bệnh sacôm Kaposi, bệnh u tủy bao gồm đa u tủy, rối loạn tăng sinh tủy, bệnh vồng mạc đái tháo đường giai đoạn tăng sinh, hoặc rối loạn liên quan đến tạo mạch bao gồm khối u rắn;

Bệnh đái tháo đường, bao gồm bệnh đái tháo đường typ I hoặc các biến chứng của bệnh đái tháo đường;

Bệnh, rối loạn hoặc tình trạng về mắt bao gồm bệnh tự miễn ở mắt, bệnh viêm kết giác mạc, bệnh viêm kết mạc mùa xuân, bệnh viêm màng mạch nho bao gồm bệnh viêm màng mạch nho liên quan đến bệnh Behcet và bệnh viêm màng mạch nho do kính áp tròng, bệnh viêm giác mạc, bệnh viêm giác mạc do ecpet, bệnh viêm giác mạc hình chớp, chứng loạn dưỡng biểu mô giác mạc, sẹo đục giác mạc, bệnh pemphigut mắt, bệnh loét Mooren, bệnh viêm củng mạc, bệnh mắt Grave, hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada, bệnh viêm kết giác mạc khô (bệnh khô mắt), bệnh mụn rộp giác mạc, bệnh viêm móng mắt-thể mi, bệnh sáo, bệnh mắt nội tiết, bệnh viêm mắt giao cảm, bệnh viêm kết mạc dị ứng, hoặc tân sinh mạch máu ở mắt;

Bệnh viêm ruột, bệnh dị ứng hoặc tình trạng viêm ruột bao gồm bệnh Crohn và/hoặc bệnh viêm ruột kết mạn loét, bệnh viêm ruột, bệnh tiêu chảy mỡ, bệnh viêm trực tràng, bệnh viêm dạ dày-ruột ái toan, hoặc bệnh dưỡng bào;

Bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh neuron vận động, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Huntington, bệnh thiếu máu cục bộ não, hoặc bệnh thoái hóa thần kinh gây bởi tổn thương do chấn thương, đánh đập, gây độc thần kinh do glutamat hoặc giảm oxy mô; tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái tưới máu trong bệnh đột quỵ, thiếu máu cục bộ cơ tim, thiếu máu cục bộ thận, cơn đau tim, phì đại tim, bệnh vữa xơ động mạch và bệnh xơ cứng động mạch, thiếu oxy cơ quan, hoặc kết tập tiểu cầu;

Các bệnh, tình trạng hoặc rối loạn về da bao gồm bệnh viêm da cơ địa, bệnh eczema, bệnh vẩy nến, bệnh xơ cứng bì, bệnh ngứa hoặc các tình trạng ngứa khác.

Phản ứng dị ứng bao gồm bệnh viêm da dị ứng ở động vật có vú (bao gồm bệnh dị ứng ở ngựa như quá mẫn do côn trùng đốt), bệnh eczema mùa hè, bệnh ngứa ở ngựa, bệnh thở gấp ở ngựa, bệnh viêm đường dẫn khí, tái phát hẹp đường dẫn khí, tăng đáp ứng đường dẫn khí, hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính;

Bệnh hen và các bệnh tắc nghẽn đường dẫn khí khác, bao gồm bệnh hen mạn tính hoặc lâu năm, bệnh hen muộn, bệnh viêm phế quản, bệnh hen phế quản, bệnh hen dị ứng, bệnh hen nội tại, bệnh hen ngoại lai, hoặc bệnh hen do bụi;

Thải ghép, bao gồm thải ghép tiểu đảo tụy, thải ghép tủy xương, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, thải ghép cơ quan và tế bào như tủy xương, sụn, giác mạc, tim,

đĩa gian sống, tiểu đảo, thận, chi, gan, phổi, cơ, nguyên bào cơ, dây thần kinh, tụy, da, ruột non, hoặc khí quản, hoặc ghép khác loài; và

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế chọn lọc enzym JAK1 bao gồm cho enzym JAK tiếp xúc với lượng không có tác dụng điều trị hoặc lượng hữu hiệu điều trị của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Phương pháp này có thể xảy ra *in vivo* hoặc *in vitro*. Việc cho tiếp xúc *in vitro* có thể liên quan đến thử nghiệm sàng lọc để xác định hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất đối với enzym được chọn với lượng hoặc nồng độ khác nhau. Việc cho tiếp xúc *in vivo* với lượng hữu hiệu điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có thể liên quan đến việc điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng đã nêu hoặc ngăn ngừa tình trạng thải ghép cơ quan ở động vật trong đó sự tiếp xúc xảy ra. Tác dụng của một hoặc nhiều hợp chất đối với enzym JAK và/hoặc động vật chủ cũng có thể được xác định. Phương pháp xác định hoạt tính của JAK bao gồm các phương pháp được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế cũng như các phương pháp được bộc lộ trong WO99/65908, WO 99/65909, WO01/42246, WO02/00661, WO02/096909, WO2004/046112 và WO2007/012953.

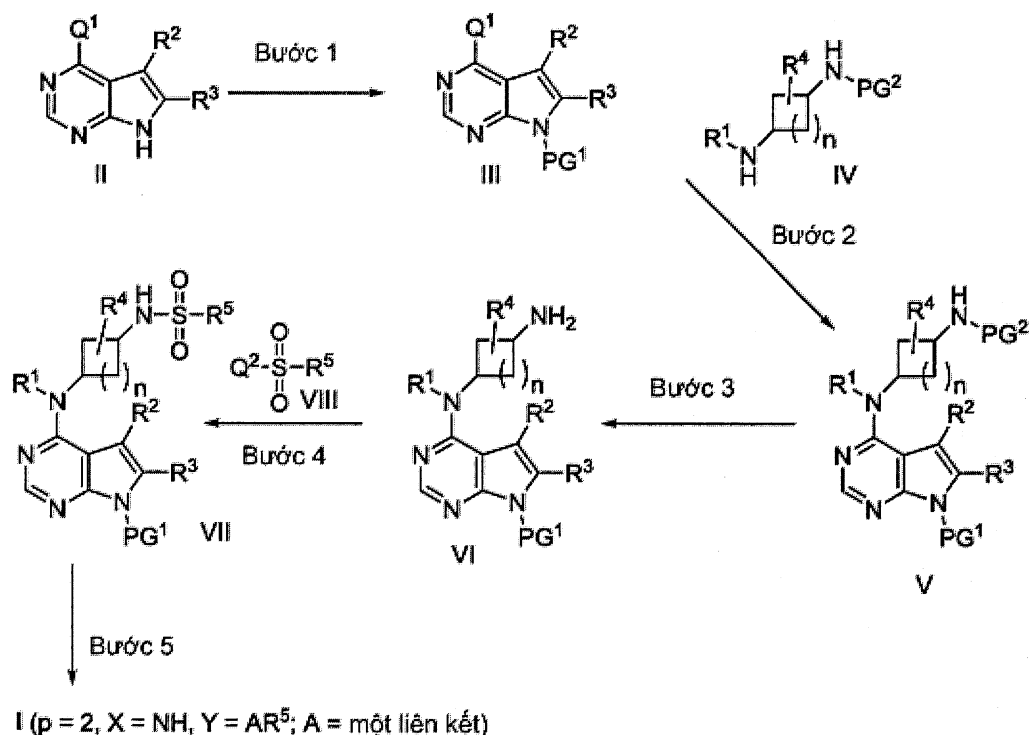
Tổng hợp hóa học

Các sơ đồ và phân mô tả sau đây cung cấp thông tin chi tiết về việc điều chế hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất sulfonamid

Hợp chất có công thức I, trong đó p bằng 2, X là NH, Y là AR⁵ và A là một liên kết, có thể được điều chế theo Sơ đồ 1.

Sơ đồ 1



Chuyên gia trong lĩnh vực này cần hiểu rằng các nhóm chức nhạy cảm (PG) có thể cần được bảo vệ và loại nhóm bảo vệ trong quá trình điều chế hợp chất theo sáng chế. Việc bảo vệ và loại nhóm bảo vệ có thể đạt được bằng các phương pháp thông thường như được mô tả trong tài liệu: “Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999), và các tài liệu tham khảo trong đó. Do đó, trên Sơ đồ 1, bước 1, hợp chất có công thức II trong đó Q^1 là halogen được xử lý bằng chất bảo vệ để tạo ra hợp chất có công thức III, trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ cho nhóm arylsulfonyl như benzensulfonyl, hoặc tốt hơn là *para*-toluensulfonyl (“tosyl”). Nhóm bảo vệ có thể được đưa vào bằng cách cho hợp chất có công thức II phản ứng với arylsulfonyl clorua, tốt hơn là tosyl clorua, với sự có mặt của bazơ như dung dịch natri hydroxit trong nước và dung môi hữu cơ như axeton. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ 0°C đến 50°C , tốt hơn là ở nhiệt độ khoảng 23°C (nhiệt độ trong phòng). Theo cách khác, các bazơ như natri hydrua và kali tert-butoxit có thể được sử dụng, và sử dụng dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit hoặc tetrahydrofuran. Một số hợp chất có công thức II là đã biết trong tài liệu chuyên ngành và đã được điều chế bằng các phương pháp nêu trên. Ví dụ, việc điều chế hợp chất có

công thức II, trong đó Q^1 là Cl và R^2 và R^3 là hydro đã được thông báo, ví dụ trong WO 2007 012953.

Trên Sơ đồ 1, bước 2, hợp chất có công thức III được bảo vệ được kết hợp với 1-2 đương lượng amin có công thức IV với sự có mặt của 1-3 đương lượng bazơ và dung môi proton để thu được hợp chất có công thức V. Bazơ thích hợp bao gồm triethylamin, diisopropyletylamin, và kali carbonat trong khi dung môi thích hợp bao gồm metanol, etanol, rượu diisopropyl và nước hoặc hỗn hợp của chúng. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 23°C đến 150°C, tốt hơn là khoảng 75°C. Cần lưu ý rằng amin có công thức IV chứa nhóm amino thứ hai được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ PG^2 , nhóm này có thể được loại bỏ trong điều kiện không làm mất nhóm PG^1 . Nhóm bảo vệ PG^2 thích hợp bao gồm t-butoxycarbonyl (“Boc”) và (“Cbz”), tốt hơn là benzyl-oxycarbonyl.

Trên Sơ đồ 1, bước 3, nhóm bảo vệ PG^2 được loại bỏ ra khỏi hợp chất có công thức V trong điều kiện không làm mất nhóm PG^1 để thu được amin bậc nhất (hoặc muối của nó) có công thức VI. Nếu PG^2 là benzyloxycarbonyl, nhóm bảo vệ benzyloxy-carbonyl này có thể được loại bỏ bằng cách hydro phân, trong đó hợp chất có công thức V được tiếp xúc với hydro hoặc chất phản ứng chuyển hydro như xyclohexen với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa như paladi hydroxit bằng cách sử dụng dung môi như metanol, axit axetic hoặc, tốt hơn là etanol. Theo cách khác, nếu PG^2 là benzyloxycarbonyl, nhóm bảo vệ benzyloxycarbonyl này có thể được loại bỏ bằng cách xử lý hợp chất có công thức V bằng dung dịch chứa hydro bromua (khoảng 6 đương lượng) trong axit axetic tùy ý với sự có mặt của dung môi thích hợp như etyl axetat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 40°C, tốt hơn là thấp hơn 25°C. Phương pháp loại nhóm bảo vệ này là được ưu tiên trong đó n bằng 1, R^2 , R^3 và R^4 là hydro, R^1 là metyl, PG^1 là tosyl và PG^2 là benzyloxycarbonyl và tạo ra amin có công thức VI dưới dạng muối dihydro-bromua. Nếu PG^2 là t-butoxycarbonyl, nhóm bảo vệ t-butoxycarbonyl này có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng lượng dư axit như axit clohydric hoặc axit trifloaxetic trong dung môi như diclometan hoặc 1,4-dioxan.

Trên Sơ đồ 1, bước 4, amin bậc nhất có công thức VI (hoặc muối của nó) được chuyển hóa thành dẫn xuất sulfonamid có công thức VII bằng cách xử lý bằng dẫn xuất axit sulfonic hoạt hóa có công thức VIII, trong đó Q^2 là halogen, O-alkyl hoặc O-aryl với sự có mặt của bazơ. Thông thường nhất là hợp chất có công thức VIII là dẫn xuất

sulfonyl clorua trong đó Q^2 là Cl. Nhiều hợp chất sulfonyl clorua có thể thu được từ nguồn trên thị trường. Ngoài ra, một số phương pháp điều chế hợp chất sulfonyl clorua đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ và được mô tả trong các tài liệu như “Advanced Organic Chemistry”, J. March, John Wiley & Sons (1985). Thông thường, amin có công thức VI được xử lý bằng dẫn xuất sulfonyl clorua có công thức VIII, trong đó Q^2 là Cl với sự có mặt của ít nhất một đương lượng bazơ như triethylamin hoặc diisopropylamin trong dung môi thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran hoặc axetonitril. Nếu muối của amin được sử dụng, một đương lượng bazơ nữa được sử dụng đối với mỗi đương lượng axit tạo muối này. Ví dụ, khi sử dụng muối dihydrobromua, 2 đương lượng bazơ nữa được sử dụng. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 50°C , tốt hơn là bắt đầu phản ứng ở nhiệt độ khoảng 0°C và sau đó để ấm hỗn hợp phản ứng đến 23°C (nhiệt độ trong phòng).

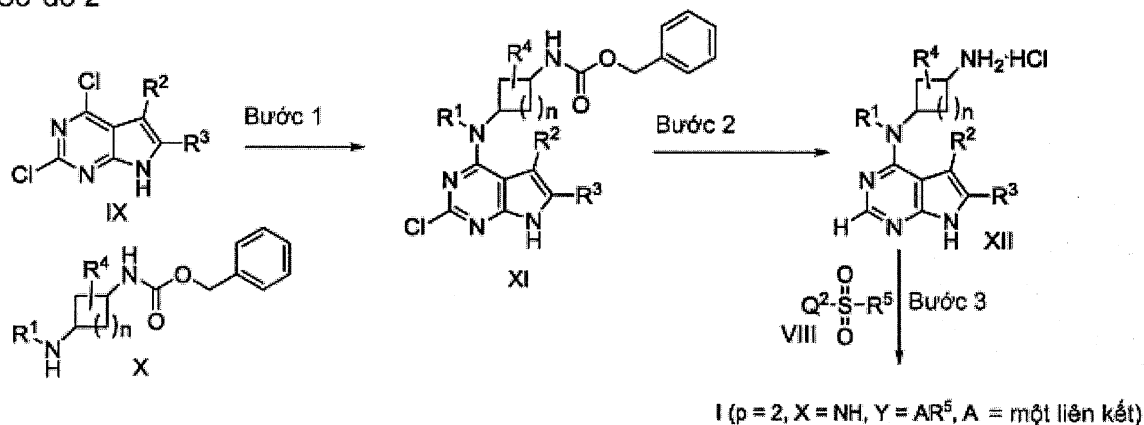
Cuối cùng, trên Sơ đồ 1, bước 5, dẫn xuất sulfonamid có công thức VII được loại nhóm bảo vệ để thu được hợp chất có công thức 1, trong đó p bằng 2, X là NH, Y là AR^5 và A là một liên kết. Hai phương pháp thường được sử dụng, việc lựa chọn phương pháp được quyết định bởi sự phù hợp của điều kiện phản ứng với các nhóm chức khác trên phân tử. Phương pháp thứ nhất liên quan đến việc cho hợp chất có công thức VII tiếp xúc với bazơ như lithi hydroxit hoặc natri hydroxit với lượng dư (khoảng 4 đương lượng). Phản ứng này được thực hiện trong hỗn hợp dung môi chứa nước và rượu như metanol hoặc etanol. Cũng có thể thực hiện phản ứng này trong hỗn hợp của nước và tetrahydrofuran, và tùy ý rượu như metanol hoặc etanol. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 23°C đến 100°C , thường là khoảng 60°C . Phương pháp thứ hai là được ưu tiên trong trường hợp nhóm chức nhạy cảm với hydroxit như nitril có mặt trong phân tử, phương pháp này bao gồm cho hợp chất có công thức VII phản ứng với lượng dư tetrabutylamonium florua (4-25 đương lượng) trong dung môi như 1,2-dimethoxyetan hoặc tốt hơn là tetrahydrofuran. Việc loại nhóm bảo vệ được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C , tốt hơn là khoảng 23°C .

Hợp chất có công thức II, trong đó Q^1 là halogen, là có bán trên thị trường hoặc đã biết trong tài liệu hóa học. Ví dụ, 4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin, trong đó Q^1 là Cl và R^2 và R^3 đều là hydro, là hợp chất dễ kiếm trên thị trường.

Hợp chất có công thức IV là đã biết trong tài liệu hóa học hoặc có thể được điều chế bằng các phản ứng hóa học chuẩn mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết rõ.

Một phương pháp khác để điều chế hợp chất theo sáng chế, trong đó p bằng 2, X là NH, Y là AR⁵, A là một liên kết được thể hiện trên Sơ đồ 2.

Sơ đồ 2



Trên Sơ đồ 2, bước 1, hợp chất có công thức IX được kết hợp với dẫn xuất benzyloxycarbamat có công thức X với sự có mặt của bazơ (1-5 đương lượng) để tạo ra dẫn xuất benzyloxycarbamat có công thức XI. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi như nước hoặc rượu như etanol, tùy ý bổ sung chất đồng dung môi có thể trộn lẫn như tetrahydrofuran. Bazơ thích hợp bao gồm kali carbonat, xesi carbonat, triethylamin và diisopropyletylamin. Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 23°C đến 100°C. Nếu n bằng 1, R², R³ và R⁴ là hydro, và R¹ là metyl, điều kiện phản ứng được ưu tiên là thực hiện phản ứng trong nước, sử dụng kali carbonat (3 đương lượng) làm bazơ, bắt đầu phản ứng ở nhiệt độ khoảng 23°C và tiếp đó gia nhiệt đến 95°C.

Trên Sơ đồ 2, bước 2, dẫn xuất benzyloxycarbamat có công thức XI được loại nhóm bảo vệ bằng cách cho tiếp xúc với hydro hoặc chất phản ứng chuyển hydro như xyclohexen với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa như paladi hydroxit. Đồng thời, trong điều kiện loại nhóm bảo vệ, nguyên tử clo ở vị trí 2 của vòng 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin được thay bằng hydro để tạo ra muối amin hydroclorua có công thức XII. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi như metanol hoặc etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C. Nếu R², R³ và R⁴ là hydro, và R¹ là metyl, điều kiện phản ứng được ưu tiên là thực hiện phản ứng trong etanol ở nhiệt độ khoảng 78°C

bằng cách sử dụng paladi hydroxit làm chất xúc tác, và xyclohexen (khoảng 20 đương lượng) làm chất phản ứng chuyển hydro.

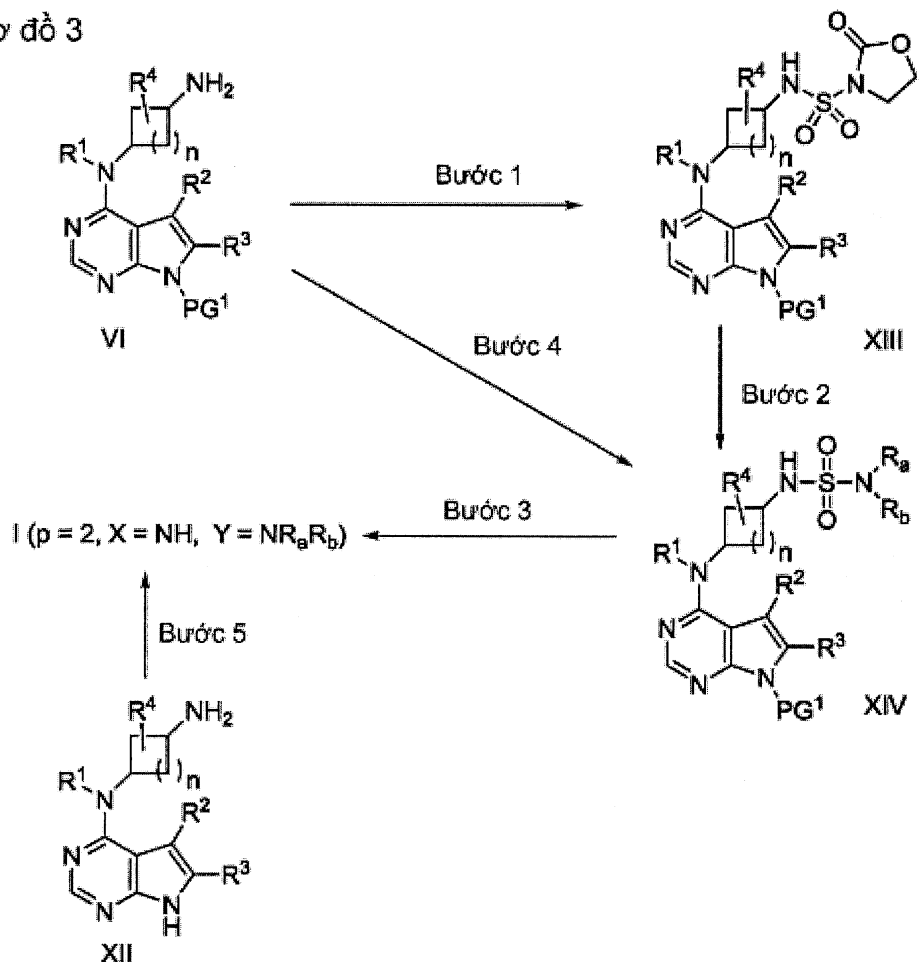
Cuối cùng, trên Sơ đồ 2, bước 3, amin hydroclorua có công thức XII được chuyển hóa thành sulfonamit có công thức I, trong đó p bằng 2, X là NH, Y là AR^5 , A là một liên kết bằng phản ứng với dẫn xuất axit sulfonic hoạt hóa có công thức VIII, trong đó Q^2 là halogen, O-alkyl hoặc O-aryl với sự có mặt của ít nhất hai đương lượng bazơ. Thông thường nhất là hợp chất có công thức VIII là dẫn xuất sulfonyl clorua trong đó Q^2 là Cl. Bazơ thích hợp bao gồm trietylamin, diisopropyletylamin và kali carbonat. Dung môi thích hợp bao gồm N,N-dimetylformamit, và hỗn hợp của tetrahydrofuran và nước. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-20^{\circ}C$ đến $50^{\circ}C$, tốt hơn là ở nhiệt độ khoảng $23^{\circ}C$. Theo cách khác, amin hydroclorua có công thức XII trước hết được xử lý bằng khoảng 2 đương lượng trimethylclosilan với sự có mặt của khoảng 2-3 đương lượng bazơ như lithi bis(dimetylsilyl)amit hoặc natri bis(dimetylsilyl)amit trong dung môi không proton thích hợp như tetrahydrofuran. Tiếp đó, sau khoảng 1 giờ, 1,2 đương lượng sulfonyl clorua có công thức VIII, trong đó Q^2 là Cl được bổ sung vào để tạo ra sulfonamit có công thức I sau khi xử lý, trong đó p bằng 2, X là NH, Y là AR^5 , A là một liên kết. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-20^{\circ}C$ đến $50^{\circ}C$, tốt hơn là ở nhiệt độ khoảng $23^{\circ}C$.

Hợp chất có công thức IX, là có bán trên thị trường hoặc là đã biết trong tài liệu hóa học. Ví dụ, 2,4-diclo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin, trong đó R^2 và R^3 đều là hydro, là có bán trên thị trường. Phương pháp điều chế chúng được mô tả trong WO2007/012953.

Hợp chất sulfamit

Hợp chất có công thức I, trong đó p bằng 2, X là NH, và Y là NR_aR_b , có thể được điều chế theo Sơ đồ 3.

Sơ đồ 3



Trên Sơ đồ 3, bước 1, amin có công thức VI (hoặc muối của nó), trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ cho nhóm arylsulfonyl như benzensulfonyl, hoặc tốt hơn là tosyl, được chuyển hóa thành dẫn xuất oxazolidinon có công thức XIII. Trước hết, dung dịch chứa N-closulfonylisoxyanat (1 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 2-bromoetanol (1 đương lượng) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 10°C , tốt hơn là khoảng 0°C . Sau đó, sau 0,5 đến 2 giờ, dung dịch chứa amin có công thức VI (1 đương lượng) và bazơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin (khoảng 3 đương lượng, và 1 đương lượng đối với mỗi mol axit tạo muối) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến 23°C trong thời gian từ 10 đến 24 giờ. Dung môi thích hợp cho phản ứng bao gồm clorofom hoặc tốt hơn là diclometan.

Trên Sơ đồ 3, bước 2, dẫn xuất oxazolidinon có công thức XIII được cho phản ứng với 1-3 đương lượng amin có công thức HNR_aR_b , với sự có mặt của bazơ (2-5 đương lượng) để thu được dẫn xuất sulfamit có công thức XIV. Bazơ thích hợp bao gồm trietylamin và diisopropyletylamin. Tốt hơn nếu phản ứng này được thực hiện

bằng cách gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90°C đến 150°C trong bình gia áp bằng cách sử dụng dung môi thích hợp như N,N-dimetylformamit hoặc axetonitril.

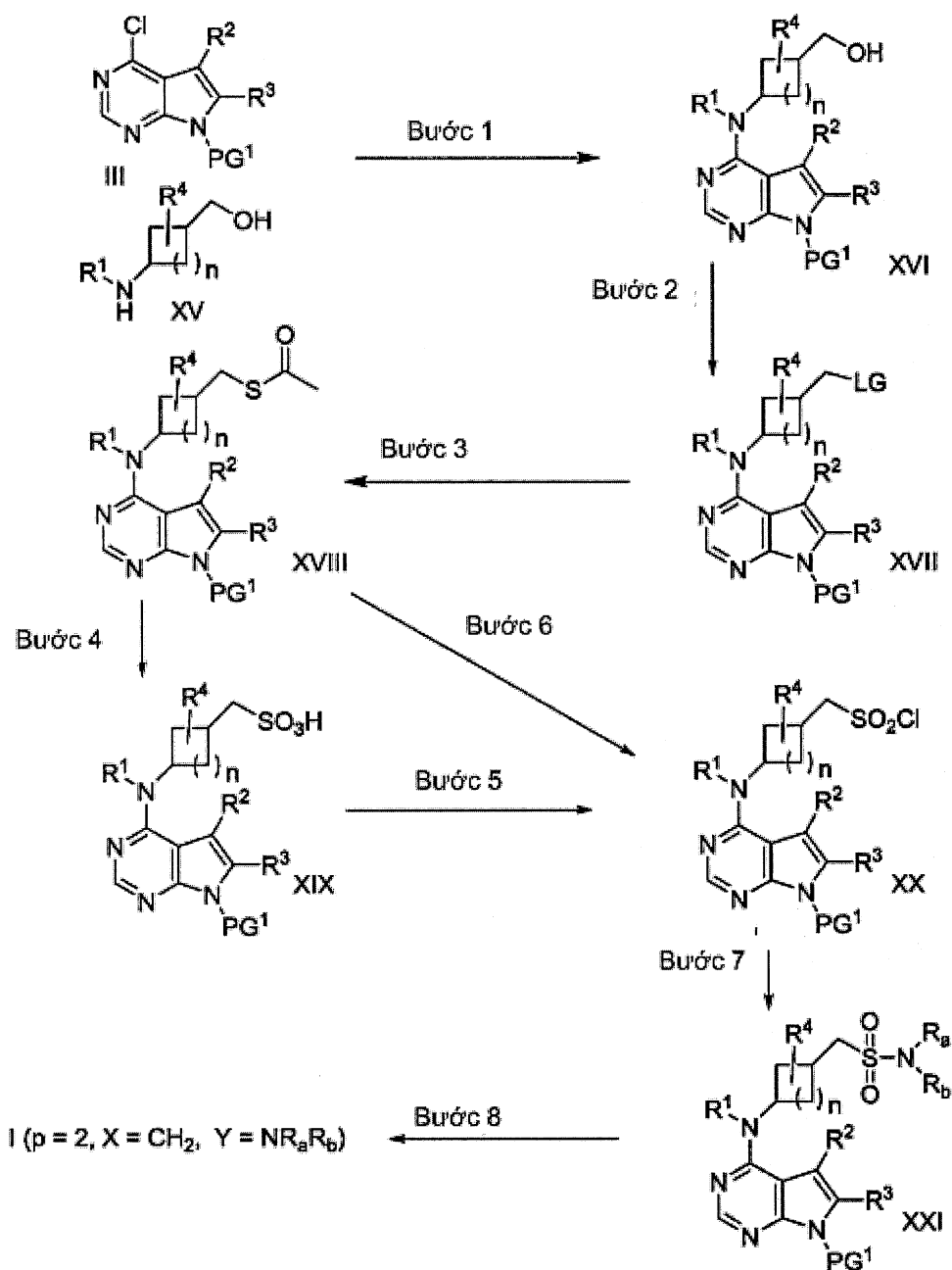
Trên Sơ đồ 3, bước 3, hợp chất có công thức XIV được loại nhóm bảo vệ để loại bỏ nhóm bảo vệ arylsulfonyl PG¹ để tạo ra dẫn xuất sulfamit có công thức 1, trong đó p bằng 2, X là NH, và Y là NR_aR_b. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng một trong hai phương pháp chung đã mô tả đối với Sơ đồ 1, bước 5. Việc chọn phương pháp loại nhóm bảo vệ được quyết định bởi sự phù hợp của điều kiện phản ứng với các nhóm chức khác trên phân tử. Theo cách khác, sulfamit có công thức XIV có thể được điều chế trực tiếp từ amin có công thức VI (hoặc muối của nó). Do đó, trên Sơ đồ 3, bước 4, amin có công thức VI (hoặc muối của nó) được xử lý bằng sulfamoyl clorua có công thức Cl-SO₂NR_aR_b và bazơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin như đã mô tả đối với Sơ đồ 1, bước 4. Đến lượt mình, sulfamoyl clorua có công thức Cl-SO₂NR_aR_b có thể được điều chế từ amin có công thức HNR_aR_b theo quy trình nêu trong tài liệu: W. R. Bowman and R. J. Marmon, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Volume 2", Pergamon (1995).

Hợp chất có công thức I, trong đó p bằng 2, X là NH, và Y là NR_aR_b cũng có thể được điều chế trực tiếp từ amin có công thức XII (hoặc muối của nó). Do đó, trên Sơ đồ 3, bước 5, amin có công thức XII (hoặc muối của nó) được xử lý bằng sulfamoyl clorua có công thức Cl-SO₂NR_aR_b và bazơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin như đã mô tả đối với Sơ đồ 1, bước 4. Amin có công thức XII được điều chế như đã mô tả đối với Sơ đồ 2. Amin có công thức XII (hoặc muối của nó) có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ arylsulfonyl PG¹ của hợp chất có công thức VI (theo Sơ đồ 1). Việc loại nhóm bảo vệ có thể được thực hiện bằng một trong hai phương pháp chung để loại nhóm bảo vệ được mô tả đối với Sơ đồ 1, bước 5. Việc chọn phương pháp loại nhóm bảo vệ được quyết định bởi sự phù hợp của điều kiện phản ứng với các nhóm chức khác trên phân tử.

Hợp chất sulfonamit ngược

Hợp chất có công thức I, trong đó p bằng 2, X là CH₂, và Y là NR_aR_b có thể được điều chế theo Sơ đồ 4.

Sơ đồ 4



Trên Sơ đồ 4, bước 1, hợp chất có công thức III (theo Sơ đồ 1), được kết hợp với rượu amino có công thức XV với sự có mặt của bazơ và dung môi phân cực để thu được hợp chất có công thức XVI. Bazơ thích hợp bao gồm triethylamin và diisopropyletylamin trong khi dung môi thích hợp bao gồm metanol, rượu diisopropyl và axeton. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 23°C đến 70°C. Tốt hơn nếu lượng có tác dụng xúc tác (khoảng 1%mol) của kali iodua được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng.

Trên Sơ đồ 4, bước 2, hợp chất có công thức XVI được chuyển hóa thành hợp chất có công thức XVII, trong đó LG là nhóm rời chuyển như bromo, iodo, metan-sulfonat hoặc tốt hơn là *para*-toluensulfonat. Phương pháp đưa nhóm rời chuyển này vào là đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ và được mô tả trong các tài liệu như “Advanced Organic Chemistry”, J. March, John Wiley & Sons (1985). Trong trường hợp LG là *para*-toluensulfonat, hợp chất có công thức XVI được xử lý bằng *para*-toluensulfonyl clorua với sự có mặt của bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin hoặc N,N-dimetylaminopyridin trong dung môi không proton như diclometan hoặc tetrahydrofuran. Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C, tốt hơn là bắt đầu ở nhiệt độ khoảng 0°C và để ấm hỗn hợp phản ứng đến 23°C.

Trên Sơ đồ 4, bước 3, hợp chất có công thức XVII được kết hợp với muối của axit thioaxetic, tốt hơn là kali thioaxetat để thu được dẫn xuất thioeste có công thức XVIII. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit hoặc N-metylpyrrolidin, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 23°C đến 80°C, tốt hơn là ở nhiệt độ khoảng 55°C.

Trên Sơ đồ 4, bước 4, dẫn xuất thioeste có công thức XVIII được chuyển hóa thành dẫn xuất axit sulfonic có công thức XIX bằng phản ứng với dung dịch hydro peroxit trong nước, thường là 30% trọng lượng. Phản ứng này được thực hiện trong dung môi axit như axit formic hoặc axit axetic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C, tốt hơn là ở nhiệt độ khoảng 23°C.

Trên Sơ đồ 4, bước 5, dẫn xuất axit sulfonic có công thức XIX được chuyển hóa thành dẫn xuất sulfonyl clorua có công thức XX. Một số phương pháp để biến đổi nhóm chức này là đã biết trong tài liệu chuyên ngành. Phương pháp được ưu tiên là xử lý hợp chất có công thức XIX bằng lượng dư (3-15 đương lượng) thionyl clorua với sự có mặt của lượng có tác dụng xúc tác của N,N-dimetylformamit trong dung môi không proton như diclometan hoặc clorofom. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C, tốt hơn là bắt đầu phản ứng ở nhiệt độ khoảng 0°C, và sau đó làm ấm đến 75°C.

Theo cách khác, trên Sơ đồ 4, bước 6, dẫn xuất thioeste có công thức XVIII có thể được chuyển hóa trực tiếp thành dẫn xuất sulfonyl clorua có công thức XX bằng cách xử lý bằng chất clo hóa. Một số phương pháp để biến đổi nhóm chức này là đã

biết trong tài liệu chuyên ngành. Chất clo hóa bao gồm khí clo và N-closucxinimit, và phản ứng này thường được thực hiện với sự có mặt của axit như axit clohydric hoặc axit axetic. Các hệ dung môi nước hỗn hợp thường được sử dụng, như nước và diclometan và nước và axetonitril.

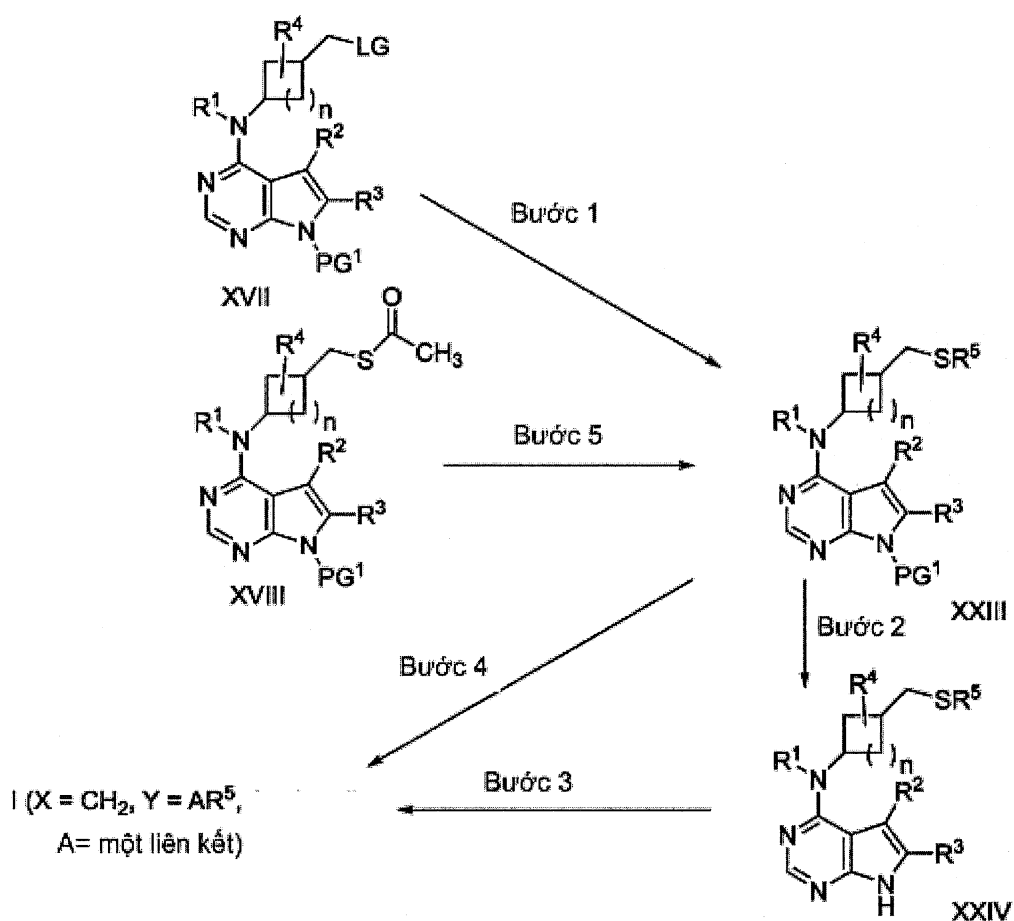
Trên Sơ đồ 4, bước 7, dẫn xuất sulfonyl clorua có công thức XX được kết hợp với 1-3 đương lượng amin có công thức HNR_aR_b để tạo ra dẫn xuất sulfonamit có công thức XXI. Phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của ít nhất một đương lượng bazơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 50°C , tốt hơn là bắt đầu phản ứng ở nhiệt độ khoảng 0°C và để ấm hỗn hợp phản ứng đến 23°C . Phản ứng này được thực hiện trong dung môi không proton như tetrahydrofuran hoặc diclometan.

Cuối cùng trên Sơ đồ 4, bước 8, nhóm bảo vệ arylsulfonyl PG^1 được loại bỏ để thu được hợp chất có công thức I, trong đó p bằng 2, X là CH_2 , và Y là NR_aR_b . Phản ứng này có thể được thực hiện bằng một trong hai phương pháp chung để loại nhóm bảo vệ được mô tả đối với Sơ đồ 1, bước 5. Việc lựa chọn phương pháp loại nhóm bảo vệ được quyết định bởi sự phù hợp của điều kiện phản ứng với các nhóm chức khác trên phân tử. Rượu amino có công thức XV là đã biết trong các tài liệu hóa học hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết rõ.

Hợp chất sulfon, sulfoxit và thioete

Hợp chất có công thức I, trong đó p bằng 0, 1, hoặc 2, X là CH_2 , Y là AR^5 và A là một liên kết, có thể được điều chế theo Sơ đồ 5.

Sơ đồ 5



Trên Sơ đồ 5, bước 1, hợp chất có công thức XVII (theo Sơ đồ 4) được xử lý bằng 1-2 đương lượng thiol có công thức R^5SH với sự có mặt của 1-2 đương lượng bazơ để thu được sulfua có công thức XXIII. Bazơ thích hợp bao gồm natri hydrua, natri bis(trimetylsilyl)amit, 1,5-diazabixyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) và tốt hơn là 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undex-7-en (DBU). Phản ứng này được thực hiện trong dung môi như N,N-dimetylformamit hoặc N-metylpyrrolidinon ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến $50^\circ C$, tốt hơn là ở nhiệt độ khoảng $23^\circ C$.

Trên Sơ đồ 5, bước 2, hợp chất có công thức XXIII được loại nhóm bảo vệ để loại bỏ nhóm bảo vệ arylsulfonyl PG^1 để thu được hợp chất có công thức XXIV. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng một trong hai phương pháp chung để loại nhóm bảo vệ được mô tả đối với Sơ đồ 1, bước 5. Việc lựa chọn phương pháp loại nhóm bảo vệ được quyết định bởi sự phù hợp của điều kiện phản ứng với các nhóm chức khác trên phân tử.

Trên Sơ đồ 5, bước 3, hợp chất sulfua có công thức XXIV được oxy hóa để thu được sulfon có công thức I, trong đó p bằng 2, X là CH_2 , Y là AR^5 và A là một liên kết. Một số phương pháp là đã biết trong tài liệu chuyên ngành và tất cả các phương pháp này đều liên quan đến việc sử dụng chất oxy hóa như axit meta-cloperbenzoic, hydro peroxit, hoặc kali peroxymonosulfat (Oxone®). Phương pháp được ưu tiên là xử lý hợp chất có công thức XXIV bằng 2 đương lượng kali peroxymonosulfat (Oxone®) trong hỗn hợp dung môi gồm tetrahydrofuran, etanol và nước ở nhiệt độ 23°C. Hợp chất sulfua có công thức XXIV cũng có thể được oxy hóa trong điều kiện êm dịu hơn, ví dụ bằng cách sử dụng 1 đương lượng axit meta-clobenzoic trong dung môi như di-clometan ở nhiệt độ khoảng 0°C để thu được sulfoxit có công thức I, trong đó p bằng 1, X là CH_2 , Y là AR^5 và A là một liên kết.

Cần lưu ý rằng thứ tự của các bước 2 và 3 trên Sơ đồ 5 có thể được đảo ngược sao cho bước oxy hóa được thực hiện trước bước loại nhóm bảo vệ.

Hợp chất có công thức I, trong đó p bằng 0, X là CH_2 , Y là AR^5 và A là một liên kết được điều chế trên Sơ đồ 5, bước 4 bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ aryl-sulfonyl PG^1 của hợp chất có công thức XXIII. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng một trong hai phương pháp chung để loại nhóm bảo vệ được mô tả đối với Sơ đồ 1, bước 5. Việc chọn phương pháp loại nhóm bảo vệ cũng được quyết định bởi sự phù hợp của điều kiện phản ứng với các nhóm chức khác trên phân tử.

Trên Sơ đồ 5, bước 5, hợp chất có công thức XXIII được điều chế theo cách khác từ dẫn xuất thioaxetat có công thức XVIII. Trước hết, thioaxetat có công thức XVIII được hòa tan trong dung môi như etanol, metanol, hoặc nước (hoặc hỗn hợp của chúng). Bazơ thích hợp như kali carbonat hoặc xesi carbonat (khoảng 2 đương lượng) được bổ sung vào và nitơ được sục qua dung dịch để loại bỏ oxy. Sau đó, chất alkyl hóa có công thức $\text{R}^5\text{-LG}$ được bổ sung vào, trong đó LG là nhóm rời chuyển như bromo, iodo, metansulfonat hoặc, para-toluen-sulfonat. Phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 30°C. Tốt hơn là phản ứng này bắt đầu ở nhiệt độ khoảng 0°C và tiếp đó để ấm đến 23°C.

Nhiều thiol có công thức R^5SH và chất alkyl hóa có công thức $\text{R}^5\text{-LG}$ có thể thu được từ nguồn trên thị trường. Ngoài ra, một số phương pháp điều chế hợp chất này là đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ và được mô tả trong các tài liệu như: "Advanced Organic Chemistry", J. March, John Wiley & Sons (1985).

Cần lưu ý rằng một số hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách biến đổi nhóm chức ở giai đoạn cuối của quá trình tổng hợp, ví dụ, bằng cách biến đổi hóa học các nhóm R^4 hoặc R^5 sau khi thực hiện bước 4 hoặc 5 trên Sơ đồ 1, bước 3 trên Sơ đồ 2, bước 2, 3 hoặc 4 trên Sơ đồ 3, bước 7 hoặc 8 trên Sơ đồ 4 và bước 2, 3, 4 hoặc 5 trên Sơ đồ 5. Quá trình biến đổi nhóm chức này có thể bao gồm một bước hoặc nhiều bước, ví dụ, khử este thành rượu, oxy hóa lại thành aldehyt, bổ sung chất phản ứng hữu cơ-magie để tạo thành rượu bậc hai, oxy hóa lại thành keton và cuối cùng, bổ sung chất phản ứng hữu cơ-magie để thu được rượu bậc ba.

Khi thực hiện quá trình điều chế hợp chất theo sáng chế, chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng cần lấy mẫu và phân tích hỗn hợp phản ứng trước khi xử lý để theo dõi diễn biến của phản ứng và quyết định có nên tiếp tục phản ứng hay phản ứng đã sẵn sàng xử lý để thu được sản phẩm mong muốn. Phương pháp thông thường để phân tích hỗn hợp phản ứng bao gồm sắc ký lớp mỏng (thin-layer chromatography: TLC), sắc ký lỏng/phổ khối (LCMS), và cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance: NMR).

Chuyên gia trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu được rằng hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân dị hình (ví dụ, thể cis và trans trên vòng xycloalkan). Các chất đồng phân này có thể được tách bằng các kỹ thuật sắc ký chuẩn, như sắc ký pha thường trên silicagel, sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha hoặc sắc ký chất lỏng siêu tới hạn. Chuyên gia trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu được rằng một số hợp chất theo sáng chế là hợp chất không đối xứng và do đó có thể được điều chế dưới dạng hỗn hợp racemic hoặc scalemic của chất đồng phân đối ảnh. Một số phương pháp có thể áp dụng và đã biết rõ đối với chuyên gia trong lĩnh vực này để tách chất đồng phân đối ảnh. Phương pháp được ưu tiên để tách chất đồng phân đối ảnh là phương pháp sắc ký chất lỏng siêu tới hạn sử dụng pha tĩnh không đối xứng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, các phản ứng được thực hiện trong môi trường nitơ. Phương pháp sắc ký trên silicagel được thực hiện bằng cách sử dụng silicagel loại có cỡ hạt đi qua rây 250-400, dùng nitơ gia áp (khoảng 10-15 psi (6,9-

10,35KPa)) để đưa dung môi qua cột (“sắc ký nhanh”). Nếu được chỉ rõ, dung dịch và hỗn hợp phản ứng được cô bằng cách làm bay hơi kiểu quay trong chân không.

Ví dụ 1: 2,2,2-triflo-*N*-{*cis*-3-[metyl(7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}etansulfonamid

Bước 1: Benzyl [*cis*-3-(metylamino)xyclobutyl]carbamat và benzyl [*trans*-3-(metylamino)xyclobutyl]carbamat

Dung dịch metylamin 33% (1000ml, 9,13mol) trong etanol tuyệt đối được bổ sung vào hỗn hợp của benzyl (3-oxoxyclobutyl)carbamat (WO2012/75381 A1 và WO2012/09678 A1) (200g, 0,913mol) và axit axetic (88ml), khuấy trong etanol (1000ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ và tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lithi bohryua (41g, 2,05mol) được bổ sung làm nhiều lần vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -70°C. Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ và tiếp đó để ấm tới nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (400ml), và cô trong chân không để loại bỏ etanol. Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric đặc tới độ pH=2, rửa bằng etyl axetat (2 x 1000ml), bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit 10% tới độ pH =9-10 và tiếp đó chiết bằng diclometan (3 x 1000ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (1000ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất lỏng màu nâu nhạt. Chất này được hòa tan trong diclometan (400ml) và làm lạnh tới 0°C. Dung dịch thu được được bổ sung dung dịch HCl 4M trong dioxan (300ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, và tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn còn lại được tái kết tinh bằng hỗn hợp của metanol và metyl *tert*-butyl ete để thu được chất đồng phân *cis* dưới dạng chất rắn màu trắng (111,09g, 52%). ¹H NMR: (400 MHz, D₂O): δ 7,33-7,38 (m, 5H); 5,02 (s, 2H), 3,83-3,87 (m, 1H), 3,89-3,41 (m, 1H), 2,66-2,70 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,03-2,05 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₃H₁₈N₂O₂; 234,137, theo thực nghiệm (M + H⁺); 235,1.

Chất đồng phân *trans* được tách ra khỏi nước cái bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký chất lỏng siêu tới hạn.

Bước 2: Benzyl {*cis*-3-[(2-*clo*-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)(metyl)amino]-xyclobutyl}carbamat

Dung dịch chứa kali carbonat (20,47g, 148mmol) trong nước (180ml) được bổ sung benzyl [cis-3-(methylamino)xyclobutyl]carbamate (13,57g, 50,2mmol), sau đó bổ sung 2,4-diclo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (9,0g, 47,9mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 95°C qua đêm. Hỗn hợp này được lọc để thu hồi chất rắn. Bánh lọc được rửa bằng nước và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,5g, 89,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,81 (sm 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,38 (m, 5H), 7,16 (m, 1H), 6,67 (d, 1 H), 5,02 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,25 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2$; 385,131, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 386,1.

Bước 3: *cis-N-metyl-N-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylxyclobutan-1,3-diamin hydroclorua*

Hỗn hợp của {cis-3-[(2-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)(metyl)-amino]-xyclobutyl}carbamate (13,0g, 34,0mmol), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (40,3g, 40,8mmol) và xyclohexen (72,5ml, 0,71mol) trong ethanol (300ml) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite® và tấm này được rửa bằng metanol. Nước lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,8g, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): (11,68 (br, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 (br, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,31 (m, 4H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5$; 217,133, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 218,1.

Bước 4: 2,2,2-trifloet-N-{cis-3-[metyletyl(7H-pyropyl[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xycloxybutyl}etanetansulfonamit

Dung dịch chứa cis-N-metyl-N-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-ylxyclobutan-1,3-diamin hydroclorua (100mg, 0,39mmol) trong tetrahydrofuran (0,8ml) được bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (dung dịch 1M trong tetrahydrofuran) (0,9ml, 0,9mmol) và clotrimetylsilan (94mg, 0,88mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 45 phút và tiếp đó 2,2,2-trifloetansulfonyl clorua (86mg, 0,47mmol) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và tiếp đó phân bố giữa diclometan và nước. Lớp nước được chiết hai lần bằng diclometan và các lớp hữu cơ kết hợp được cô để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. Chất thô này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng hỗn

hợp của diclometan và metanol (93:7) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (93mg, 65%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,61 (br. s., 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,08 (s, 1H), 7,13 (d, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 4,80-4,94 (m, 1H), 4,34 (q, 2 H), 3,58-3,71 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,17-2,30 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$; 363,098, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 363,9.

Các hợp chất nêu trong các Ví dụ 2 đến 7 sau đây được điều chế từ cis-N-metyl-N-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylxyclobutan-1,3-diamin hydroclorua (Ví dụ 1, bước 3) theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4, bằng cách lấy hợp chất sulfonyl clorua đã chỉ rõ thay cho 2,2,2-trifloetansulfonyl clorua.

Ví dụ 2: *N*-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-propan-1-sulfonamit

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng 1-propansulfonyl clorua. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng hỗn hợp của diclometan và metanol (93:7) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (hiệu suất 78%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,60 (br s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,46 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 4,81-4,94 (m, 1H), 3,47-3,62 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,87-2,96 (m, 2H), 2,52-2,63 (m, 2H), 2,14-2,27 (m, 2H) 1,60-1,73 (m, 2H) 0,96 (t, 3H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$; 323,142, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 324,1.

Ví dụ 3: 2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-propan-1-sulfonamit

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng 2-metyl-1propansulfonyl clorua. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng hỗn hợp của diclometan và metanol (93:7) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (52%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,64 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,51 (d, 1 H), 7,03-7,26 (m, 1H), 6,65 (d, 1 H), 4,82-5,02 (m, 1H), 3,52-3,70 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,87 (d, 2 H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,18-2,30 (m, 2H), 2,11 (dt, 1 H),

1,04 (d, 6 H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{15}H_{23}N_5O_2S$; 337,157, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 338,0.

Ví dụ 4A và Ví dụ 4B: *cis-* và *trans*-3-(xyanometyl)-*N*-{*cis*-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}xyclobutansulfonamit

Các hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng hỗn hợp (tỷ lệ khoảng 1:1) của *cis*- và *trans*-3-(xyanometyl)xyclobutansulfonyl clorua. Hỗn hợp thô của chất đồng phân *cis* và *trans* được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel rửa giải bằng gradien của diclometan và metanol (100:0 đến 10:1) để thu được hỗn hợp các hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (420mg) (67%). Chất đồng phân *cis* và *trans* được tách bằng cách sắc ký chất lỏng siêu tới hạn.

chất đồng phân *cis* 4A: 160mg (21%). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,12 (s, 1H), 7,13-7,12 (d, 1H), 6,69-6,69 (d, 1 H), 4,92-4,89 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,65-2,64 (m, 3H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,32-2,19 (m, 4H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{17}H_{22}N_6O_2S$; 374,152, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 375,3.

chất đồng phân *trans* 4B: 155mg (20%). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,13 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,85-2,62 (m, 7H), 2,31-2,23 (m, 4H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{17}H_{22}N_6O_2S$; 374,152, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 374,9.

Hỗn hợp của *cis*- và *trans*-3-(xyanometyl)xyclobutansulfonyl clorua được điều chế như sau:

Bước 1: [3-(benzyloxy)xyclobutyliden]axetonitril

Huyền phù được làm lạnh chứa natri hydrua (125mg, 3,12mmol) trong tetrahydrofuran (12ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung diethyl xyanometylphosphonat (1,21g, 3,40mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi bổ sung dung dịch chứa 3-(benzyloxy)xyclobutanon (500mg, 2,84mmol) trong tetrahydrofuran (8ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và tiếp đó được tôi bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 25ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô. Phần cặn được sắc ký

trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (100:0 đến 85:15) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (450mg, 80%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: *[3-(benzyloxy)xyclobutyl]axetonitril*

Hỗn hợp của *[3-(benzyloxy)xyclobutyliden]axetonitril* (10,2g, 51mmol,) và 10% Pd/C (2,0 g) trong tetrahydrofuran khan được gia áp tới 50psi (345KPa) bằng hydro và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Tiếp đó, hỗn hợp này được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (100:0 đến 80:20) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7g, 70%) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,28 (m, 5H), 4,44-4,43 (m, 2H), 4,30-4,09 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 2,64-2,45 (m, 4H), 1,81-1,759 (m, 2H).

Bước 3: *(3-hydroxyxyclobutyl)axetonitril*

Dung dịch chứa *[3-(benzyloxy)xyclobutyl]axetonitril* (1g, 5,00mmol) trong axetonitril (15ml) được bổ sung nhỏ giọt iodotrimetylsilan (1,5g, 7,50mmol) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được tôi bằng triethylamin, cô và tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (1:0 đến 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (340mg, 62%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (4,55-4,15 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 2H).

Bước 4: *3-(xyanometyl)xycloxyxyclobutyl-4-metylbenzensulfonat*

Dung dịch chứa *(3-hydroxyxyclobutyl)axetonitril* (333mg, 3,0mmol) trong diclometan khan (25ml) được bổ sung 4-dimetylaminopyridin (732mg, 6,0mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và tiếp đó p-toluensulfonyl clorua (859mg, 4,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng nước (2 x 15ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (10:0 đến 7:3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (520mg, hiệu suất 65%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 5: *S-[3-(xyanometyl)xyclobutyl] etanthioat*

Hỗn hợp của *3-(xyanometyl)xyclobutyl 4-metylbenzensulfonat* (1,5g, 5,7mmol) và kali thioaxetat (1,29g, 3,00mmol) trong N,N-dimetylformamit (8ml) được gia nhiệt

ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (15ml), rửa bằng nước (30ml) và nước muối (2 x 30ml), làm khô bằng natri sulfat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký lớp mỏng điều chế, rửa giải bằng hỗn hợp của ete dầu mỏ và etyl axetat (3:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (750mg, 78%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,12-3,92 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,71-2,47 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,30-2,29 (m, 3H), 1,97-1,90 (m, 1H).

Bước 6: 3-(xyanometyl)xyclobutansulfonyl clorua

Hỗn hợp của N-closucinimit (1,6g, 12,0mmol) trong dung dịch HCl đặc (3ml) và axetonitril (12ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. S-[3-(xyanometyl)xyclobutyl] etanthioat (507mg, 3,0mmol) trong axetonitril (3ml) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng dung dịch natri bicarbonat trong nước (50ml), và chiết bằng metyl tert-butyl ete (3 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng hỗn hợp của ete dầu mỏ và etyl axetat (100:0 đến 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (400mg, 69%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (4,45-4,40 (m, 1H), 3,06-2,71 (m, 3H), 2,61-2,49 (m, 4H).

Ví dụ tham khảo 5: 1-[3-(xyanometyl)oxetan-3-yl]-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}metansulfonamit

Hợp chất này được điều chế từ [3-(xyanometyl)oxetan-3-yl]metansulfonyl clorua. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế, rửa giải bằng etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (32%). ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄): (8,13 (s, 1H), 7,14-7,13 (m, 1H), 6,71-6,70 (m, 1H), 5,06-5,05 (m, 1H), 4,85-4,81 (m, 2H), 4,52-4,50 (m, 2H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,29-3,26 (m, 2H), 2,85-2,78 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₇H₂₂N₆O₃S; 390,147, theo thực nghiệm (M + H⁺); 391.0,

[3-(xyanometyl)oxetan-3-yl]metansulfonyl clorua

Bước 1: [3-(xyanometyl)oxetan-3-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat

Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 4 bước 4, bằng cách lấy hợp chất [3-(hydroxymetyl)-3-oxetanyl]axetonitril thay cho (3-

hydroxyxyclobutyl)-axetonitril. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng hỗn hợp của ete dầu mỏ và etyl axetat (1:0 đến 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (10%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82-7,80 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 4,54-4,35 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

Bước 2: [3-(xyanometyl)oxetan-3-yl]metyl thioxyanat

Dung dịch chứa [3-(xyanometyl)oxetan-3-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat (150mg, 0,53mmol) và kali thioxyanat (104mg, 1,07mmol) được khuấy trong etanol (10ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 85°C và khuấy trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: [3-(xyanometyl)oxetan-3-yl]metansulfonyl clorua

Khí clo được sục qua dung dịch chứa [3-(xyanometyl)oxetan-3-yl]metyl thioxyanat (0,53mmol, dạng thô) trong nước (10ml) ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng metyl tert-butyl ete (2 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, 18%).

Ví dụ tham khảo 6: *N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-1-oxetan-3-ylmetansulfonamit*

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng oxetan-3-ylmetansulfonyl clorua. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng hỗn hợp của diclometan và metanol (85:15) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (23%). ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄): (8,13 (m, 1H), 7,13 (d, J = 4Hz, 1 H), 6,70-6,69 (m, J = 4Hz, 1 H), 4,93-4,91 (m, 1 H), 4,84-4,83 (m, 2H), 4,63-4,59 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,58-3,56 (m, 1H), 3,47-3,45 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,32-2,29 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₅H₂₁N₅O₃S; 351,136, theo thực nghiệm (M + H⁺); 352,1.

Oxetan-3-ylmetansulfonyl clorua

Bước 1: Oxetan-3-ylmetyletyl thioxyanat

Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 5, bước 2, bằng cách lấy hợp chất oxetan-3-ylmetyl 4-metylbenzensulfonat (WO2012/117000A1) thay

cho [3-(xyanometyl)oxetan-3-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (100%).

Bước 2: Oxetan-3-ylmetansulfonyl clorua

Hợp chất này được điều chế ở dạng thô (hiệu suất 25%) theo quy trình nêu trong Ví dụ 5 bước 3, bằng cách lấy hợp chất oxetan-3-ylmetyl thioxyanat thay cho [3-(xyanometyl)oxetan-3-yl]metyl thioxyanat.

Ví dụ 7A và 7B: *cis-* và *trans*-3-(xyanometyl)-3-metyl-N-{*cis*-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}xyclobutansulfonamit

Các hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng hỗn hợp (~1:1) của *cis*- và *trans*-3-(xyanometyl)-3-metylxyclobutansulfonyl clorua. Hỗn hợp thô của chất đồng phân *cis* và *trans* được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ:etyl axetat (10:1 đến 1:15) để thu được hỗn hợp hợp chất nêu ở đề mục này (70mg) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (28%). Sau đó, chất đồng phân *cis* và *trans* được tách bằng phương pháp sắc ký chất lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid chromatography: SFC).

chất đồng phân *cis* (7A): 26mg (10%); SFC thời gian lưu = 7,11 phút; ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1H), 7,13-7,13 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 4,93-4,86 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 3 H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,34 (m, 3 H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₈H₂₄N₆O₂S; 388,168, theo thực nghiệm (M + H⁺); 389,1.

chất đồng phân *trans* (7B) 24mg (10%); SFC thời gian lưu = 11,35 phút; ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄): (8,13 (s, 1H), 7,14 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 4,93-4,86 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 3 H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,34-2,26 (m, 6H), 1,33 (m, 3 H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₈H₂₄N₆O₂S; 388,168, theo thực nghiệm (M + H⁺); 389,0.

Hỗn hợp của *cis*- và *trans*-3-(xyanometyl)-3-metylxyclobutansulfonyl clorua được điều chế như sau:

Bước 1: 1-metyl-3-metylenexyclobutancarbonitril

Dung dịch chứa 3-metylenxyclobutancarbonitril (35,0g, 373,0mmol) trong tetrahydrofuran (200ml) được bổ sung nhỏ giọt lithi bis(trimetylsilyl)amit (450ml, 1M) ở nhiệt độ -78°C . Dung dịch này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C và iodometan (30ml, 448mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua trong nước (380ml) và chiết bằng methyl tert-butyl ete (3 x 400ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20g, 50%) dưới dạng dầu trong. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,90-4,89 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H), 1,50 (s, 3H).

Bước 2: axit *1-metyl-3-metylenexyclobutancarboxylic*

Dung dịch chứa 1-metyl-3-metylenxyclobutancarbonitril (10,0g, 93,3mmol) trong nước (50ml) và etanol (50ml) được bổ sung kali hydroxit (25,6g, 466,6mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới hồi lưu và khuấy qua đêm. Etanol được loại bỏ dưới áp suất giảm, và dung dịch này được làm lạnh tới nhiệt độ thấp hơn 10°C , axit hóa bằng dung dịch axit clohydric đặc tới độ pH=1. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 150ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9g, 77%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,90 (s, 1H), 4,88-4,85 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,53-2,41 (m, 2H), 1,45 (s, 3H).

Bước 3: *Etyl 1-metyl-3-metylenexyclobutancarboxylat*

Dung dịch chứa axit 1-metyl-3-metylenexyclobutancarboxylic (6g, 47,6mmol) trong diclometan (30ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung nhỏ giọt thionyl clorua (11,0ml, 143mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Ba giọt N,N-dimetylformamit được bổ sung vào dung dịch này. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Dung môi được làm bay hơi và diclometan (20ml) và etanol (125ml) được bổ sung vào phần cặn. Dung dịch thu được được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi và nước (20ml) được bổ sung vào phần cặn. Lớp nước được chiết bằng diclometan (4 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (20:1 đến 10:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5g, 68%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,85-4,83 (m, 2H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,27-1,23 (m, 3 H).

Bước 4: *(1-methyl-3-metylenxyclobutyl)metanol*

Hỗn hợp của etyl 1-metyl-3-metylenxyclobutancarboxylat (4,55g, 29,5mmol) lithi nhôm hydrua (2,8g, 72mmol) trong tetrahydrofuran (50ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (3,7g, 11,5mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn được chiết bằng diclometan (3 x 50ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,6g, 79%) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,79-4,78 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,53-2,48 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,16 (s, 3H).

Bước 5: *(1-metyl-3-metylenxyclobutyl)metyl 4-metylbenzensulfonat*

Hợp chất này được điều chế theo Ví dụ 4, bước 4, bằng cách lấy hợp chất (1-metyl-3-metylenxyclobutyl)metanol thay cho (3-hydroxyxyclobutyl)axetonitril. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (20:1 đến 4:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (70%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,79 (d, 2 H), 7,34 (d, 2 H), 4,79-4,78 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,51-2,47 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,35-2,31 (m, 2H), 1,15 (s, 3H).

Bước 6: *(1-Metyl-3-metylenxyclobutyl)axetonitril*

Hỗn hợp của (1-metyl-3-metylenxyclobutyl)metyl 4-metylbenzensulfonat (2,5g, 9,4mmol), kali xyanua (1,3g, 19mmol) và N,N-dimetylformamit (8ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 70°C. Nước (10ml) và metyl tert-butyl ete (20ml) được bổ sung vào hỗn hợp này và lớp hữu cơ được tách ra. Pha nước được chiết bằng metyl tert-butyl ete (3 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước (15ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (10:1 đến 5:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,1g, 97%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (4,88-4,87 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,33 (s, 3H).

Bước 7: *(1-metyletyl-3-oxoxycloxyxyclobutyl)axetonitrilnitril*

Khí ozon được sục qua dung dịch chứa (1-metyl-3-metylenxyclobutyl)axetonitril (1,08g, 8,91mmol) trong diclometan (30ml) ở nhiệt độ -78°C trong 10 phút. Sau khi đuổi khí của dung dịch này bằng khí nitơ, dimetylsulfua (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch này ở nhiệt độ -78°C . Dung dịch này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ -78°C và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (20:1 đến 8:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (920mg, 84%) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,11-3,06 (m, 2H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,53 (s, 3H).

Bước 8: (3-hydroxy-1-metylxclobutyl)axetonitril

Dung dịch chứa (1-metyl-3-oxoxyclobutyl)axetonitril (400mg, 3,25mmol) trong tetrahydrofuran (15ml) được bổ sung natri bohryua (246mg, 6,5mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Axeton (2ml) được bổ sung vào và dung môi được làm bay hơi. Nước (10ml) được bổ sung vào phần cặn và pha nước được chiết bằng diclometan (4 x 15ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (10:1 đến 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (300mg, 74%) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,38-4,34 (m, 2H), 2,46-2,27 (m, 4H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,33-1,12 (m, 3 H).

Bước 9: 3-(xyanometyl)-3-metylxclobutyl 4-metylbenzensulfonat

Hợp chất này được điều chế theo Ví dụ 7, bước 5, bằng cách lấy hợp chất (3-hydroxy-1-metylxclobutyl)axetonitril thay cho (1-metyl-3-metylenxyclobutyl)-metanol. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (20:1 đến 4:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (7,77 (d, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 4,89-4,81 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,34 (m, 3 H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,33 (s, 3H).

Bước 10: S-[3-(xyanometyl)-3-metylxcloxylobutyl]etanthioat

Hợp chất này được điều chế với hiệu suất 89% (dạng thô) theo quy trình nêu trong Ví dụ 4, bước 5, bằng cách lấy hợp chất 3-(xyanometyl)-3-metylxclobutyl 4-metylbenzensulfonat thay cho 3-(xyanometyl)xclobutyl 4-metylbenzen-sulfonat. ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,12 (s, 1H), 2,46-2,30 (m, 4H), 2,19 (s, 2H), 1,29 (s, 1H), 1,26-1,24 (m, 1H), 1,18-1,14 (m, 1H), 1,13 (s, 3H).

Bước 11: 3-(xyanometyl)-3-metylxcyclobutansulfonyl clorua

Hợp chất này được điều chế theo Ví dụ 4 bước 6, bằng cách lấy hợp chất S-[3-(xyanometyl)-3-metylxcyclobutyl]etanthioat thay cho S-[3-(xyanometyl)-xyclobutyl]etanthioat. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (90:10 đến 30:70) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất lỏng màu vàng (66%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,45-4,38 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 4H), 2,46-2,40 (m, 2H), 1,42-1,40 (m, 3H).

Ví dụ 8: 4-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}-pyridin-2-sulfonamit

Bước 1: 2-(benzylthio)isonicotinonitril

Huyền phù natri hydrua 60% trong dầu khoáng (8,36g, 210,0mmol) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (100ml). Dung dịch chứa benzyl mercaptan (21,5g, 173mmol) trong tetrahydrofuran (50ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Huyền phù đặc tạo ra trong khi bổ sung. 4-xyano-2-clopyridin (12,5g, 90,2mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi tôi cẩn thận bằng nước, hỗn hợp này được phân bố giữa nước và dietyl ete. Lớp ete được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước, làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm. Heptan được bổ sung vào phần cặn với chất rắn nhanh chóng tạo ra. Chất rắn này được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng heptan, và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (33,02g, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (8,61 (d, 1 H), 7,25-7,46 (m, 6H), 7,16-7,22 (m, 1H), 4,47 (s, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$; 226,056, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 227,1.

Bước 2: 4-xyanopyridin-2-sulfonyl clorua

Hỗn hợp được khuấy cơ học của 2-(benzylthio)isonicotinonitril (8,92g, 39,4mmol) trong diclometan (139ml) và nước (31ml) được bổ sung nhỏ giọt sulfuryl clorua (22,5ml, 278mmol), trong khi duy trì nhiệt độ của hỗn hợp này thấp hơn 3°C . Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút kết hợp làm lạnh liên tục

trong bể nước đá. Huyền phù đặc của nước (50ml) và nước đá (20g) được bổ sung. Pha nước được chiết hai lần bằng diclometan. Các phần chiết kết hợp được làm khô bằng magie sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này.

Bước 3: *4-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}pyr-idin-2-sulfonamit*

Dung dịch chứa 4-xyanopyridin-2-sulfonyl clorua (9,7g, 47,9mmol) trong N,N-dimetylformamit (10ml) được bổ sung vào dung dịch chứa cis-N-metyl-N-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylxyclobutan-1,3-diamin hydroclorua (8,0g, 36,8mmol) và 4-dimetylaminopyridin (150mg, 0,03mmol) trong N,N-dimetylformamit (90ml) ở nhiệt độ trong phòng. Diisopropyletylamin (13ml, 77mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước được bổ sung. Nước được bổ sung để hòa tan chất rắn kết tủa. Pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bốn lần bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp của etyl axetat và hexan theo tỷ lệ 1:1 được bổ sung vào phần cặn. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc và tiếp đó được hòa tan trong diclometan và lượng tối thiểu metanol. Dung dịch thu được được cho đi qua lớp silicagel, rửa giải bằng dung dịch metanol 5% trong diclometan. Dung môi được làm bay hơi để thu được chất rắn, chất này được bổ sung dung dịch chứa 10% metanol trong diclometan. Hỗn hợp này được khuấy nhanh và sau đó để yên qua đêm. Chất rắn được lọc, rửa bằng diclometan và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,58g, 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): (11,62 (br. s., 1 H), 9,02 (d, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (dd, 1 H), 8,07 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 6,59 (dd, 3,41 Hz, 1 H), 4,80-4,91 (m, 1H), 3,58-3,71 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,25-2,36 (m, 2H), 2,10 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₇H₁₇N₇O₂S; 383,116, theo thực nghiệm (M + H⁺); 384,1.

Ví dụ 9: *3-(1-hydroxy-1-metyletyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}benzensulfonamit*

Bước 1: *Metyl 3-[(cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl)-amino]-sulfonyl]benzoat*

Huyền phù chứa *cis*-N-metyl-N-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylxyclobutan-1,3-diamin hydroclorua (1,8g, 8,29mmol) trong N,N-dimetylformamit (100ml) được bổ sung từng phần trietylamin (6,7ml, 49mmol) ở nhiệt độ 0°C. Metyl 3-(closulfonyl)benzoat (2,3g, 9,9mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của metanol trong diclometan (3% đến 10%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,6g, 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: 3-(hydroxymetyl)-N-{*cis*-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclo-butyl}benzensulfonamit

Dung dịch chứa metyl 3-[(*cis*-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl)amino)sulfonyl]benzoat (800mg, 1,92mmol) trong tetrahydrofuran (120ml) được bổ sung lithi nhôm hydrua (0,25g, 6,7mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới 25°C và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp này được tủa bằng nước (2ml) và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Bánh lọc được khuấy trong tetrahydrofuran (50ml) và lọc lại. Nước lọc kết hợp được cô cho tới khi khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (430mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: 3-formyl-N-{*cis*-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-benzensulfonamit

Dung dịch chứa 3-(hydroxymetyl)-N-{*cis*-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}benzensulfonamit (400mg, 1,03mmol) trong clorofom (50ml) và metanol (5ml) được bổ sung mangan dioxit (0,89g, 10,0mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng clorofom (3 x 25ml). Nước lọc kết hợp được cô. Phần cặn được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của metanol trong diclometan (2% đến 8%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (240mg, 60%) dưới dạng dầu.

Bước 4: 3-(1-hydroxyetyl)-N-{*cis*-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}benzensulfonamit

Dung dịch chứa 3-formyl-N-{*cis*-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}benzensulfonamit (260mg, 0,68mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung metylmagie bromua (1,8ml, 5,4mmol) ở 0°C trong môi trường nito. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C qua đêm và tiếp đó được tủa bằng

dung dịch amoni clorua (10ml). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (3 x 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký chất lỏng tính năng cao điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (60mg, 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,6 (s, 1 H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (d, 1 H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,32 (d, 3 H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$; 401,152, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 402,2.

Bước 5: 3-axetyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}-benzensulfonamit

Dung dịch chứa 3-(1-hydroxyetyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}benzensulfonamit (60mg, 0,15mmol) trong clorofom (30ml) và metanol (5ml) được bổ sung mangan dioxit (190mg, 2,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 45°C qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng clorofom (3 x 25ml). Nước lọc kết hợp được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký chất lỏng điều chế tính năng cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15mg, 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,16 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,09 (d, 1 H), 6,56 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,81 (m, 3 H), 2,26 (m, 2H), 1,98 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$; 399,136, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 400,1.

Bước 6: 3-(1-hydroxy-1-metyletyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}benzensulfonamit

Dung dịch chứa 3-axetyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}benzensulfonamit (240mg, 0,58mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung metylmagie bromua (2,4ml, 7,2mmol) ở 0°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và được tôi bằng dung dịch amoni clorua (10ml). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (3 x 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký chất lỏng điều chế tính năng cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (101mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,6 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,12 (m,

1H), 6,57 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,44 (s, 6 H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{20}H_{25}N_5O_3S$; 415,168, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 416,0.

Ví dụ tham khảo 10: *1-xyclpropyl-N-{trans-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}metansulfonamit*

Hợp chất này được điều chế bằng cách bắt đầu từ benzyl [trans-3-(metylamino)-xyclobutyl]carbammat (Ví dụ 1, bước 1), theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, Bước 2 và 3 để thu được trans-N-metyl-N-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-ylxyclobutan-1,3-diamin hydroclorua. Hydroclorua tạo ra (60mg, 0,28mmol) trong THF (10ml) được bổ sung kali carbonat (76mg, 0,55mmol), H_2O (5ml) và xyclpropylmetansulfonyl clorua (52mg, 0,33mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong hai giờ, pha loãng bằng diclometan, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký chất lỏng điều chế tính năng cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (7mg; 8%). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,14 (s, 1H), 7,16 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 5,44-5,40 (m, 1H), 4,07-4,06 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,01-2,99 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,54-2,49 (m, 2H), 1,15-1,13 (m, 1H), 0,720-0,69 (m, 2H), 0,42-0,41(m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{15}H_{21}N_5O_2S$; 335,142, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 336,1.

Ví dụ tham khảo 11: *N-{(1S,3R)-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclopentyl}-propan-1-sulfonamit*

Hợp chất này được điều chế theo Ví dụ 10 bằng cách lấy hợp chất (1S,3R)-N-benzyl-N'-metylxyclopentan-1,3-diamin thay cho benzyl [trans-3-(metylamino)-xyclobutyl]carbammat, (1R,3S)-N-metyl-N-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-ylxyclopentan-1,3-diamin hydroclorua thay cho trans-N-metyl-N-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-ylxyclobutan-1,3-diamin hydroclorua, và propan-1-sulfonyl clorua thay cho xyclpropylmetansulfonyl clorua để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (11%). Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký chất lỏng điều chế tính năng cao. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,08 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,31 (s, 3H),

2,33-2,29 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,06 (t, 3H), 0,42-0,41 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{15}H_{23}N_5O_2S$; 337,157, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 337,8.

(1S,3R)-N-benzyl-N'-methylxyclopentan-1,3-diamin được điều chế như sau:

Bước 1: *Benzyl [(1R,3S)-3-aminocyclopentyl]carbamate*

Axit trifloaxetic (15ml, 190mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl tert-butyl (1R,3S)-xyclopentan-1,3-diylbiscarbamat (được điều chế như mô tả trong WO2011/086053A1) (5,02g, 15,0mmol) trong diclometan (75ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ và tiếp đó cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu nhạt (6,70g, thô)

Bước 2: *Benzyl [(1R,3S)-3-(benzylamino)cyclopentyl]carbamate*

Natri triaxetoxihydroborat (4,38g, 20,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa benzyl [(1R,3S)-3-aminocyclopentyl]carbamate (5,23g, 15,0mmol) và benzaldehyt (1,7ml, 16,0mmol) trong diclometan (75ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 21 giờ và tiếp đó dung dịch natri hydroxit 1M trong nước (75ml) được bổ sung để bazơ hóa dung dịch này. Lớp nước được chiết bằng diclometan (2 x 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng natri sulfat và cô. Chất thô này được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng hỗn hợp của diclometan và metanol (100:0 đến 88:12) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (3,47g, 71%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35-7,31 (m, 5H), 7,30-7,26 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,02-1,51 (m, 6H).

Bước 3: *(1S,3R)-N-benzyl-N'-methylxyclopentan-1,3-diamin*

Lithi nhôm hydrua (1,02g, 26,9mmol) được bổ sung làm nhiều lần vào dung dịch chứa benzyl [(1R,3S)-3-(benzylamino)cyclopentyl]carbamate (3,47g, 10,7mmol) trong tetrahydrofuran (70ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới hồi lưu trong 3,5 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh trong bể nước đá và tôi lần lượt bằng nước (1,0ml), dung dịch natri hydroxit 15% trong nước (1,0ml) và nước (3,0ml). Huyền phù này được pha loãng bằng etyl axetat và lọc qua Xelit. Nước lọc được cô và phần cặn được hòa tan trong dung dịch axit clohydric 0,5M trong nước. Hỗn hợp này được rửa bằng dietyl ete (2 x 20ml) và dung dịch nước được bazơ hóa (độ pH~11) bằng natri hydroxit. Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3 x

25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô. Chất thô này được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng hỗn hợp của diclometan và metanol (90:10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (204mg, 9%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33-7,20 (m, 5H), 3,74 (s, 2H), 3,19-3,13 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 1H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2$; 204,163, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 205,1.

Ví dụ 12: *1-(3,3-difloxyclobutyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}metansulfonamid*

Bước 1: *Benzyl [cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]carbamate*

4-clo-7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin (15g, 48,7mmol) và benzyl [cis-3-(metylamin)xyclobutyl]carbamate (17,2g, 63,5mmol) được trộn với rượu isopropylic (180ml) và diisopropyletylamin (28ml, 161mmol). Huyền phù đặc tạo ra được gia nhiệt ở 75°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, lọc, rửa bằng rượu isopropylic (150ml) và sấy trong lò ở nhiệt độ 50°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23,5g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,38 (s, 1H), 8,03 (d, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,38-7,28 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,25 (d, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 5,08 (s, 2H), 4,96 (d, 1 H), 4,77 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (m, 2H).

Bước 2: *cis-N-metyl-N-{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}xyclobutan-1,3-diamin dihydrobromua*

Benzyl [cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]carbamate (15,2g, 30,1mmol) được tạo huyền phù trong etyl axetat (45ml) và axit axetic (45ml). Huyền phù này được bổ sung từ từ dung dịch HBr 4M trong axit axetic (45ml, 180mmol) trong khi duy trì nhiệt độ thấp hơn 25°C . Huyền phù đặc tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat (450ml), và sấy ở 40°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16 g; 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,97 (d, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 7,08 (d, 1 H), 4,93 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,35 (s,

3H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{18}H_{21}N_5O_2S$; 371,142, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 372,1.

Bước 3: (*[(3,3-difloxylobutyl)metyl]thio*)metyl)benzen

Hỗn hợp của (3,3-difloxylobutyl)metyl 4-metylbenzensulfonat (WO2010/032200A1) (4g, 14,5mmol), benzyl imidothiocarbamat (3,53g, 17,4mmol), dung dịch natri hydroxit (1,45g, 36,2mmol) được hòa tan trong 16ml nước) và N,N-dimetylformamit (16ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Nước (40ml) và etyl axetat (150ml) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (40ml), tách lớp, làm khô bằng natri sulfat và cô. Phần cặn được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (100:0 đến 95:5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (3,2g, 81%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,34-7,24 (m, 5H), 5,71 (s, 2H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,30-2,14 (m, 3 H).

Bước 4: (3,3-difloxylobutyl)metansulfonyl clorua

Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 8 bước 2, bằng cách lấy hợp chất S-[3-(xyanometyl)-3-metylxcyclobutyl] etanthioat thay cho 2-(benzylthio)isonicotinonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (93%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,88-3,86 (m, 2H), 3,03-2,94 (m, 3 H), 2,61-2,49 (m, 2H).

Bước 5: 1-(3,3-difloxylobutyl)-N-[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xcyclobutyl]metansulfonamit

Dung dịch chứa (3,3-difloxylobutyl)metansulfonyl clorua (2,5g, 12,19mmol) trong 10ml diclometan được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa cis-N-metyl-N-{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}xcyclobutan-1,3-diamin dihydrobromua (3,25g, 6,10mmol) và trietylamin (3,08g, 30,49mmol) trong diclometan (150ml) ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Nước (50ml) được bổ sung và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp nước được chiết bằng diclometan (2 x 150ml), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của diclometan và metanol (100:0 đến 90:10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (2,0g, 61%). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{23}H_{27}F_2N_5O_4S_2$; 539,147, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 540,1.

Bước 6: *1-(3,3-difloxylobutyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}metansulfonamit*

Dung dịch chứa 1-(3,3-difloxylobutyl)-N-[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metansulfonamit (2g, 3,71mmol) và lithi hydroxit monohydrat (780mg, 18,6mmol) trong etanol (40ml) và nước (20ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Etanol được làm bay hơi và lớp nước còn lại được trung hòa tới độ pH=7 bằng axit clohydric và sau đó chiết bằng di-clometan (2 x 200ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng cách sắc ký chất lỏng điều chế tính năng cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (800mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,15 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 6,73-6,62 (m, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,28-3,26 (m, 2H), 2,87-2,78 (m, 4H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₆H₂₁F₂N₅O₂S; 385,138, theo thực nghiệm (M + H⁺); 386,1.

Các hợp chất nêu trong các Ví dụ 13-14 sau đây được điều chế từ cis-N-metyl-N-{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}xyclobutan-1,3-diamin dihydrobromua (Ví dụ 12, bước 2) theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 12, bước 5, bằng cách lấy hợp chất sulfonyl clorua đã nêu thay cho (3,3-difloxylobutyl)metansulfonyl clorua và sử dụng phương pháp loại nhóm bảo vệ nêu trong Ví dụ 12, bước 6.

Ví dụ 13: *3,3-diflo-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}xyclobutansulfonamit*

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng 3,3-difloxylobutansulfonyl clorua bằng cách sử dụng quy trình nêu trong WO2011/068881. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (80:20 đến 10:90) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (22% qua 2 bước). ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,13 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,01-2,93 (m, 4H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác)

theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{15}H_{19}F_2N_5O_2S$; 371,123, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 372,1.

Ví dụ 14: *1-xyclopropyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}metansulfonamit*

Hợp chất này được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách sử dụng xyclopropylmetansulfonyl clorua (73% qua 2 bước). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,64 (br. s., 1 H), 8,11 (s, 1H), 7,53 (d, 1 H), 7,12-7,19 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,84-4,97 (m, 1H), 3,54-3,70 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,93 (d, 2 H), 2,55-2,66 (m, 2H), 2,29-2,22 (m, 2H), 0,96-1,09 (m, 1H), 0,53-0,64 (m, 2H), 0,29-0,39 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{15}H_{19}F_2N_5O_2S$; 335,142, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 336,0.

Ví dụ tham khảo 15: *1-xyclopropyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}azetidin-3-sulfonamit*

Bước 1: *tert-butyl 3-([cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]amino)sulfonyl)azetidin-1-carboxylat*

cis-N-Metyl-N-{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}xyclobutan-1,3-diamin dihydrobromua (7,0g, 18,8mmol) được chuyển hóa thành bazơ tự do bằng cách khuấy trong lượng dư dung dịch natri hydroxit 1N trong nước trong 3 phút và tiếp đó chiết vào diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô. Bazơ tự do còn lại được hòa tan trong diclometan (200ml), làm lạnh tới 0°C và xử lý bằng trietylamin (13ml, 94mmol) và *tert-butyl 3-(closulfonyl)azetidin-1-carboxylat*. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hỗn hợp thô được rửa bằng nước và nước muối, tiếp đó làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn này được kết tinh bằng cách sử dụng hỗn hợp của diclometan và dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (9,61g, 90%). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,19 (s, 1H), 7,92-8,01 (m, 2H), 7,54 (d, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 6,86 (d, 1 H), 4,76-4,65 (m, 1H), 4,18 (br. s., 2 H), 3,99-4,10 (m, 3 H), 3,66-3,78 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,64-2,78 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,10-2,25 (m, 2H), 1,41 (s, 9 H). LC/MS (khối lượng chính

xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{26}H_{34}N_6O_6S_2$; 590,198, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 591,45.

Bước 2: *N-[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]azetidin-3-sulfonamit*

Axetyl clorua (0,20ml, 2,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-({[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)-xyclobutyl]amino}sulfonyl)azetidin-1-carboxylat (1,64g, 2,78mmol) trong diclometan khan (18ml) và metanol (7ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất kết tủa màu trắng được lọc và hòa tan trong dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước (20ml). Dung dịch thu được được chiết bằng diclometan (3 x 20ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (810mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{21}H_{26}N_6O_4S_2$; 490,146, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 491,0.

Bước 3: *1-xyclopropyl-N-[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]azetidin-3-sulfonamit*

N-[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]azetidin-3-sulfonamit (810mg, 1,65mmol), metanol (10ml), rây phân tử, và [(1-etoxyxyclopropyl)oxy](trimetyl)silan (0,53ml, 2,64mmol) được kết hợp trong bình phản ứng kín. Bình này được thổi nitơ và axit axetic (1,28ml, 8,26mmol) được bổ sung vào. Bình này được đậy kín và tiếp đó gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Sau khi hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, natri xyanobohydrua (273mg, 4,13mmol) được bổ sung vào. Bình được đậy lại và gia nhiệt từ từ đến 40°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp thô được lọc trên lớp Xelit, rửa bằng metanol. Nước lọc được cô và phần cặn được hòa tan bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước. Dung dịch thu được được chiết bằng diclometan (5 x 20ml), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (576mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,23 (s, 1H), 7,95-8,05 (m, 2H), 7,58 (d, 1 H), 7,39 (d, 2 H), 6,90 (d, 1 H), 4,69-4,83 (m, 1H), 3,94-4,09 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 3 H), 3,54-3,64 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,67-2,79 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,15-2,29 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 1H), 0,43-0,51 (m,

2H), 0,29-0,39 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{24}H_{30}N_6O_4S_2$; 530,177, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 531.0,

Bước 4: *1-xyclopropyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}azetidin-3-sulfonamit*

Dung dịch chứa xesi carbonat (976mg, 3,0mmol) trong nước (5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-xyclopropyl-N-[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]azetidin-3-sulfonamit (530mg, 1,0mmol) trong etanol (10ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới hồi lưu trong 16 giờ. Sau khi dung môi được loại bỏ, chất còn lại được hòa tan trong nước và chiết bằng hỗn hợp của diclometan và metanol (96:4; 3 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô. Chất rắn thô được kết tinh bằng metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (225mg, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,10 (s, 1H), 7,09 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 3 H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 1H), 0,46-0,41 (m, 2H), 0,34-0,31 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{17}H_{24}N_6O_2S$; 376,168, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 377.0,

Ví dụ 16: *N-(xyclopropylmetyl)-N'-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}sulfamit*

Bước 1: *N-[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamit*

Dung dịch chứa closulfonyl isoxyanat (1,76ml, 20,6mmol) trong diclometan (150ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 2-bromoetanol (1,43ml, 20,6mmol) trong diclometan (80ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút ở 0°C, dung dịch chứa cis-N-metyl-N-{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}xyclobutan-1,3-diamin dihydrobromua (11,0g, 20,6mmol) và trietylamin (10,42g, 103,2mmol) trong diclometan khan (80ml) được bổ sung nhỏ giọt vào, và hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được hòa tan trong diclometan (1l), rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M trong nước (2 x 800ml) và nước muối (500ml). Dung dịch này được làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (8,5g, 79%). 1H NMR (400 MHz,

CD₃OD): δ 8,22 (s, 1H), 8,00 (d, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,38 (d, 2 H), 6,91 (d, 1 H), 4,88 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 2H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,40 (s, 3H); 2,30-3,27 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₂₁H₂₄N₆O₆S₂; 520,120, theo thực nghiệm (M + H⁺); 521,4.

Bước 2: *N*-(xyclopropylmetyl)-*N'*-[*cis*-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]sulfamit

Dung dịch chứa N-[*cis*-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamit (150mg, 0,29mmol), xyclopropanmetylamin (51mg, 0,72mmol) và trietylamin (116mg, 1,15mmol) trong axetonitril (3ml) được khuấy trong 15 phút ở 100°C bằng cách gia nhiệt bằng lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này (146mg, hiệu suất thô 100%) dưới dạng dầu màu vàng. LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₂₂H₂₈N₆O₄S₂; 504,161, theo thực nghiệm (M + H⁺); 505,2.

Bước 3: *N*-(xyclopropylmetyl)-*N'*-{*cis*-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}sulfamit

Dung dịch chứa N-(xyclopropylmetyl)-*N'*-[*cis*-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]sulfamit (146mg, 0,29mmol), lithi hydroxit monohydrat (48mg, 1,15mmol) trong etanol (5ml) và nước (2,5ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký chất lỏng điều chế tính năng cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14mg, 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,12 (s, 1H), 7,13 (d, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 4,90-4,86 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,33-2,26 (m, 2H), 1,05-1,03 (m, 1H), 0,57-0,52 (m, 2H); 0,30-0,25 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₅H₂₂N₆O₂S; 350,152, theo thực nghiệm (M + H⁺); 351,2.

Các hợp chất nêu trong Ví dụ 17-18 sau đây được điều chế từ N-[*cis*-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamit (Ví dụ 16, bước 1) theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 16, bước 2, bằng cách lấy hợp chất amin đã

nêu thay cho xyclopropan-metylamin, và sử dụng phương pháp loại nhóm bảo vệ nêu trong Ví dụ 16, bước 3.

Ví dụ 17A và 17B: *(R)- và (S)-3-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}pyrrolidin-1-sulfonamit*

Các hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng pyrrolidin-3-carbonitril hydro-clorua raxemic. Hỗn hợp raxemic thô được tinh chế bằng cách sắc ký chất lỏng tính năng cao để thu được chất rắn màu trắng (60mg, 52% qua 2 bước). Chất đồng phân đối ảnh được tách bằng cách sắc ký chất lỏng siêu tới hạn.

Chất đồng phân đối ảnh A (17A): 24mg (21%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, 1 H, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 4,87-4,84 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 2H), 3,405 (s, 3H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,42-2,20 (m, 4H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$; 375,148, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 376,1. HPLC không đối xứng, thời gian lưu = 5,97 phút.

Chất đồng phân đối ảnh B (17B): 25mg (21%), ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, 1 H, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 4,87-4,84 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 2H), 3,405 (s, 3H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,42-2,20 (m, 4H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$; 375,148, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 376,1. HPLC không đối xứng, thời gian lưu = 5,16 phút.

Ví dụ 18: *2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}-2,6-dihydropyrololo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-sulfonamit*

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng 2-metyl-2,4,5,6-tetrahydropyrololo[3,4-c]pyrazol hydroclorua. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký chất lỏng tính năng cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (24% qua 2 bước). ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): (8,08 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,10 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 4,87-4,86 (m, 1H), 4,42-4,41 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,27-2,22 (m, 3H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$; 402,159, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 403,2 và ($\text{M} + \text{Na}$); 425,1.

Ví dụ 19: *N*-{*cis*-3-[*metyl*(7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)*amino*]xyclobutyl}-6-oxa-3-azabixyclo[3,1,1]heptan-3-sulfonamit

Bước 1: *N*-[*cis*-3-(*metyl*{7-[*(4-metylphenyl)sulfonyl*]-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}*amino*)xyclobutyl]-6-oxa-3-azabixyclo[3,1,1]heptan-3-sulfonamit

Hỗn hợp của *N*-[*cis*-3-(*metyl*{7-[*(4-metylphenyl)sulfonyl*]-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}*amino*)xyclobutyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamit (208mg, 0,40mmol), 6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan (50mg, 0,50mmol), trietylamin (220μl, 1,58mmol) trong axetonitril (15ml), được gia nhiệt trong lò vi sóng dung tích 20ml trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 1 giờ ở nhiệt độ 120°C. Dung môi dư được làm bay hơi và dầu tạo ra được hòa tan trong diclometan. Dung dịch này được rửa bằng dung dịch amoni clorua và nước muối. Chất thô này được làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được dầu. Dầu này được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien metanol trong diclometan (0:100 đến 5:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột (82mg, 30%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,38 (s, 1H), 8,04 (d, 2 H), 7,48 (d, 1 H), 7,28 (d, 2 H), 6,63 (d, 1 H), 4,78-4,69 (m, 1H), 4,62 (d, 1 H), 4,47 (d, 1 H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,58 (d, 3 H), 3,26-3,17 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,83-,275 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,18-2,11 (m, 2H), 2,04 (d, 1 H), 1,18 (t, 1 H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₂₃H₂₈N₆O₅S₂; 532,156, theo thực nghiệm (M + H⁺); 533.

Bước 2: *N*-{*cis*-3-[*metyl*(7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)*amino*]xyclobutyl}-6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-sulfonamit

N-[*cis*-3-(*metyl*{7-[*(4-metylphenyl)sulfonyl*]-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}*amino*)xyclobutyl]-6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-sulfonamit (229mg, 0,43mmol) được bổ sung vào dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong tetrahydrofuran (6,5ml, 6,4mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Hỗn hợp này được cô và chất còn lại được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng hỗn hợp của metanol trong etyl axetat (1:9). Dầu màu vàng tách ra được nghiền với hỗn hợp của etyl axetat và heptan để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được chất rắn màu trắng nhạt. Chất này được nghiền với dietyl ete và tiếp đó với rượu isopropylic để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (14mg, 9%).

^1H NMR (CD_3OD) (8,08 (s, 1H), 7,09 (d, 1 H), 6,66 (s, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,62 (d, 2 H), 3,86-8,84 (m , 1 H), 3,66 (t, 1 H), 3,56-3,49 (m, 3 H), 3,33 (s, 3H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,05-2,03 (d, 1 H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$; 378,147, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 379,5.

Các hợp chất nêu trong Ví dụ 20-24 sau đây được điều chế từ N-[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-sulfonamit (Ví dụ 16, bước 1) theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 16, bước 2, bằng cách lấy hợp chất amin đã nêu thay cho xyclo-propanmetylamin, và sử dụng phương pháp loại nhóm bảo vệ nêu trong Ví dụ 19, bước 2.

Ví dụ 20: 3-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}-azetidin-1-sulfonamit

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng azetidin-3-carbonitril. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký chất lỏng tính năng cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (23% qua 2 bước). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,10 (s, 1H), 7,11 (d, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 4,80 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,25 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$; 361,132, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 362,1.

Ví dụ 21: N-{cis-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-4-(1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-sulfonamit

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng 4-(1H-pyrazol-3-yl)piperidin. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng hỗn hợp của diclometan và metanol (9:1). Chất tách ra được nghiền với dietyl ete và etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (10% qua 2 bước). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,09 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,71-6,60 (m, 1H), 6,22-6,08 (m, 1H), 4,92-4,73 (m, 1H), 3,80-3,55 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,90-2,65 (m, 5H), 2,38-2,19 (m, 2H), 2,09-1,90 (m, 2H) và 1,83-1,65 (m, 2H).

LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{19}H_{26}N_8O_2S$; 430,190, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 431,1.

Ví dụ 22: *N*-(2-xyanoetyl)-*N*-metyl-*N'*-{*cis*-3-[metyl(7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}sulfamit

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng 3-metylaminopropionitril. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký chất lỏng tính năng cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7% qua 2 bước). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{15}H_{21}N_7O_2S$; 363,148, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 364,0.

Ví dụ 23 và 27: (1*S*,5*S*)-1-xyano-*N*-{*cis*-3-[metyl(7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamit và (1*R*,5*R*)-1-xyano-*N*-{*cis*-3-[metyl(7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamit

Các hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng 3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-carbonitril raxemic. Hợp chất raxemic thô được tinh chế dưới dạng chất rắn màu trắng (92mg, 21% qua 2 bước) bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của diclometan và metanol (30:1 đến 5:1). Chất đồng phân đối ảnh nêu ở đề mục này được tách bằng cách sắc ký chất lỏng siêu tới hạn.

Chất đồng phân đối ảnh 23: 41mg (9%); SFC thời gian lưu = 4,28 phút; 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,13 (s, 1H), 7,13 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 4,61 (s, 1H), 3,57 - 3,72 (m, 2H), 3,43 - 3,51 (m, 3 H), 3,36 (s, 3H), 2,70 - 2,77 (m, 2H), 2,24 - 2,38 (m, 3 H), 1,41 - 1,48 (m, 1H), 1,32 (t, 1 H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{17}H_{21}N_7O_2S$; 387,148, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 388,1.

Chất đồng phân đối ảnh 27: 40mg (9%); SFC thời gian lưu = 4,84 phút 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,13 (s, 1H), 7,13 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 4,61 (s, 1H), 3,57 - 3,72 (m, 2H), 3,43 - 3,51 (m, 3 H), 3,36 (s, 3H), 2,70 - 2,77 (m, 2H), 2,24 - 2,38 (m, 3 H), 1,41 - 1,48 (m, 1H), 1,32 (t, 1 H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{17}H_{21}N_7O_2S$; 387,148, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 388,1.

3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-carbonitril raxemic được điều chế như sau.

Bước 1: *tert*-butyl *rac*-1-formyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat raxemic

1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (6,5g, 15,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl-1-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat raxemic (*Synlett* 2009, 921) (2,5g, 11,7mmol) trong diclometan khan (60ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng diclometan (60ml), rửa bằng dung dịch natri sulfit bão hòa trong nước, dung dịch natri bicarbonat bão hòa (30ml) và nước muối (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (1,7g, 68%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,01 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,68 (t, 1H), 3,59 (dd, 1 H), 3,50-3,36 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 1H), 1,63 (t, 1 H), 1,43 (s, 9 H), 1,19-1,06 (m, 1H).

Bước 2: *tert-butyl-1-[(hydroxyimino)metyl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat raxemic*

Kali carbonat (3,89g, 28,2mmol) và hydroxylamin hydroclorua (671mg, 9,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 1-formyl-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat raxemic (1,7g, 8,05mmol) trong diclometan khan (40ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (80ml), và rửa bằng nước (30ml) và nước muối (30ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô. Phần cặn được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (0:100 đến 83:17) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (1,6g, 88%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (7,18 (s, 1H), 3,74-3,55 (m, 3 H), 3,44-3,40 (m, 1H), 1,74-1,72 (m, 1H), 1,44 (s, 9 H), 1,10 (t, 1 H), 0,86-0,83 (m, 1H).

Bước 3: *tert-butyl-1-xyanoxiano-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat raxemic*

Dung dịch chứa tert-butyl-1-[(hydroxyimino)metyl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat raxemic (925mg, 4,09mmol) trong tetrahydrofuran khan (100ml) được bổ sung metyl *N*-(triethylamoni sulfonyl)carbammat (2,92g, 12,3mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, phần cặn được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng hỗn hợp của ete dầu mỏ và etyl axetat (5:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (570mg, 67%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,84 (dd, 1 H), 3,64 (dd, 1 H), 3,50 (d, 1 H), 3,46 (dd, 1 H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,44 (s, 9 H), 0,96 (t, 1 H).

Bước 4: *3-azabixyclo[3.1.0]hexan-1-carbonitril raxemic*

Dung dịch chứa tert-butyl-1-xyano-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat raxemic trong axit trifloaxetic (1ml) và diclometan (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (205mg, 100%) dưới dạng dầu màu nâu.

Ví dụ tham khảo 24: *3-xyano-N-{trans-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]-xyclobutyl}pyrrolidin-1-sulfonamit raxemic*

Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 10 bằng cách lấy hợp chất 3-xyanopyrrolidin-1-sulfonyl clorua thay cho xyclopropylmetansulfonyl clorua. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký chất lỏng điều chế tính năng cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (5%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,13 (s, 1H), 7,14 (d, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 5,45-5,41 (m, 1H), 4,00-3,64 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,369 (s, 3H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 2H); 2,39-2,36 (m, 1H); 2,27-2,24 (m, 1H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₆H₂₁N₇O₂S; 375,148, theo thực nghiệm (M + H⁺); 375,9.

3-xyanopyrrolidin-1-sulfonyl clorua raxemic

Dung dịch chứa pyrrolidin-3-carbonitril raxemic (53mg, 0,4mmol) và trietylamín (101g, 1mmol) trong diclometan khan (1,0ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch được khuấy của sulfuryl clorua (64,8mg, 0,48mmol) trong diclometan (3,0ml) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút, và tiếp đó để ấm tới nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M (5ml) và nước muối (5ml), làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (68mg, dạng thô).

Ví dụ tham khảo 25: *N-(cis-3-{[(4,4-diflopiperidin-1-yl)sulfonyl]metyl}xyclobutyl)-N-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin*

Bước 1: *cis/trans-etyl 3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]xyclobutancarboxylat*

Dung dịch chứa hỗn hợp của cis- và trans-etyl 3-aminoxyclobutancarboxylat hydroclorua (cis/trans = 10:1) (WO2009/60278) (10g, 55,7mmol) và trietylamín (19,4ml, 139,1mmol) trong diclometan (370ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung nhỏ giọt

di-*tert*-butyl dicarbonat (15,8g, 72,3mmol). Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần cặn được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và etyl axetat (10:1 đến 3:1) để thu được hỗn hợp nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (19g, 92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,77 (s, 1H), 4,13 (q, 3 H), 2,68 - 2,82 (m, 1H), 2,60 (d, 2 H), 1,99 - 2,17 (m, 2H), 1,43 (s, 9 H), 1,25 (t, 3H).

Bước 2: cis/trans-[3-(metylamino)xyclobutyl]metanol

Lithi nhôm hydrua (9,14g, 240,4mmol) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran khan (350ml). Hỗn hợp này được làm lạnh tới 0°C và dung dịch chứa cis/trans etyl 3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]xyclobutancarboxylat (cis/trans = 10:1) (11,7g, 48,1mmol) trong tetrahydrofuran khan (170ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp thu được được gia nhiệt tới hồi lưu qua đêm. Sau khi hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng tetrahydrofuran (1,5l) và làm lạnh tới $0\sim 5^\circ\text{C}$. Các phần nhỏ của $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ được bổ sung vào cho đến khi sự thoát khí ngừng lại. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ chất rắn, chất này được rửa tiếp bằng tetrahydrofuran (500ml). Nước lọc được cô cho tới khi khô để thu được hỗn hợp nêu ở đề mục này (cis/trans = 10:1) dưới dạng dầu (10g, >100%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,58 (d, $J = 3,8$ Hz, 2 H), 3,06-3,17 (m, 1H), 2,34-2,43 (m, 3 H), 2,32 (s, 3H), 1,48- 1,57 (m, 2H).

Bước 3: cis/trans-[3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metanol

Kali iodua (173 mg) và trietylamin (13ml, 93,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa cis/trans-[3-(metylamino)xyclobutyl]metanol (6,0g, 52,1mmol) trong axeton (250ml). 4-clo-7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (14,4g, 46,9mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được gia nhiệt tới hồi lưu qua đêm. Sau khi làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, phần cặn được pha loãng bằng diclometan (500ml). Dung dịch này được rửa lần lượt bằng nước (300ml), dung dịch axit xitric 2% trong nước (300ml) và nước muối (300ml), và làm khô bằng natri sulfat. Sau khi lọc, dung dịch này được lọc và cô để thu được hỗn hợp nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nhạt (15,3g, 85%). Một phần của hỗn hợp cis/trans-[3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)-xyclobutyl]metanol

(5,0g) được tách bằng phương pháp sắc ký chất lỏng siêu tới hạn bằng cột Chiralpak-AD:

chất đồng phân cis, 4,6g: ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,99-4,95 (m, 1H), 3,56 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,34-2,28 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 386,14, theo thực nghiệm ($M + \text{H}^+$): 387,3.

chất đồng phân trans, 0,4g: ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,26-5,22 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,46-2,41 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,19-2,14 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 386,14, theo thực nghiệm ($M + \text{H}^+$): 387,3.

Bước 4: *cis*-[3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metyl 4-metylbenzensulfonat

Dung dịch chứa *cis*-[3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metanol (20g, 51,8mmol) và N,N-dimetylaminopyridin (12,6g, 103,6mmol) trong diclometan (500ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung p-toluensulfonyl clorua (14,8g, 77,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và rửa bằng nước (500ml). Các nước rửa kết hợp được chiết bằng diclometan (2 x 800ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của diclometan và metanol (100:0 đến 95:5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23g, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$: 540,150, theo thực nghiệm ($M + \text{H}^+$): 541,3.

Bước 5: *S*-{[*cis*-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metyl}etanthioat

Dung dịch chứa kali thioaxetat (678mg, 5,93mmol) trong N,N-dimetylformamit (5ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa [3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metyl 4-metylbenzensulfonat (2,0g, 3,70mmol) trong N,N-dimetylformamit (6ml) trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở $50-55^\circ\text{C}$ qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và tôi bằng cách rót vào dung dịch natri bi-

carbonat bão hòa trong nước (60ml). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 30ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 x 30ml), nước muối (30ml). Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4 , dung dịch này được cô. Phần cặn được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của diclometan và metanol (100:0 đến 80:20) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,2g, 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,27 (d, 2 H), 6,63 (d, 1 H), 4,98-4,88 (m, 1H) 3,22 (s, 3H) 3,02-3,00 (m, 2H) 2,45-2,44 (m, 2H), 2,47 (m, 3 H) 2,22 (m, 3 H) 2,21-2,24 (m, 1H) 1,92-1,87 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$: 444,129, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$): 445,1.

Bước 6: axit *[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metansulfonic*

Dung dịch chứa S-{[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metyl}etanthioat (580mg, 1,31mmol) trong axit formic (10ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung dung dịch hydro peroxit 30% trong nước (0,7ml, 6,92mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch natri bisulfat 33% trong nước (1,12ml) và khuấy trong 10 phút. Dung dịch natri hydroxit 33% trong nước (1,8ml) được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH tới 5. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước (10ml) và sấy trong chân không ở nhiệt độ khoảng 60°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (634mg, dạng thô). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$; 450,103, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 451,3.

Bước 7: *cis-[3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metansulfonyl clorua*

Thionyl clorua (0,3ml, 3,33mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong 5 phút vào dung dịch chứa axit *cis-[3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metansulfonic* (150mg, 0,33mmol) trong diclometan (20ml) ở 0°C . Hai giọt N,N-dimetylformamit được bổ sung vào dung dịch này, tiếp đó dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được rửa bằng diclometan khan (3 x 10ml) để

thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (170mg) . LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{19}H_{21}ClN_4O_4S_2$; 468,069, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 469,2.

Bước 8: *N-(cis-3-{[(4,4-difloperidin-1-yl)sulfonyl]metyl}xyclobutyl)-N-metyl-7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin*

Hỗn hợp của 4,4-difloperidin (77mg, 0,64mmol) và trietylamin (97mg, 0,96mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa cis-[3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)-xyclobutyl]metansulfonyl clorua (150mg, 0,320mmol) trong tetrahydrofuran (10ml). Hỗn hợp này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (80ml). Dung dịch này được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này (134mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{24}H_{29}F_2N_5O_4S_2$; 553,651, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 554,3.

Bước 9: *N-(cis-3-{[(4,4-difloperidin-1-yl)sulfonyl]metyl}xyclobutyl)-N-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin*

N-(cis-3-{[(4,4-difloperidin-1-yl)sulfonyl]metyl}xyclobutyl)-N-metyl-7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (134mg, 0,24mmol) và lithi hydroxit monohydrat (51mg, 1,21mmol) được kết hợp trong hỗn hợp của etanol (14ml) và nước (7ml) và tiếp đó gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và pha loãng bằng etyl axetat (100ml). Dung dịch thu được được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô bằng natri sulfat và cô. Phần cặn được sắc ký bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế, rửa giải bằng hỗn hợp của etyl axetat và metanol (20:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (31mg, 32,3%) . 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,13 (s, 1H), 7,13 (d, J = 3,6, 1H), 6,70 (d, J = 3,6, 1H), 5,12 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 4H), 3,46 (m, 3H), 3,33 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 3H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{17}H_{23}F_2N_5O_2S$; 399,154, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 400,3.

Các Ví dụ tham khảo 26, 28 và 29. Các hợp chất sau đây được điều chế bằng cách bắt đầu từ *cis*-[3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]-metansulfonyl clorua (Ví dụ 25, bước 7) theo quy trình nêu trong Ví dụ 25, bước 8 (sulfonyl hóa) và bước 9 (loại nhóm bảo vệ) bằng cách lấy hợp chất amin thích hợp thay cho 4,4-diflopiperidin trong bước 8.

Ví dụ tham khảo 26: *1-[(cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl)-metyl)-sulfonyl]-4-(triflometyl)piperidin-4-ol*

Hợp chất nêu ở đề mục này (31mg) được điều chế bằng cách sử dụng 4-(triflometyl)piperidin-4-ol trong bước sulfonyl hóa và được loại nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong Ví dụ 25, bước 9. Hợp chất này được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế, rửa giải bằng hỗn hợp của ethyl axetat và metanol (20:1). ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄): (8,13 (s, 1H), 7,13 (d, J = 3,6, 1 H), 6,70 (d, J = 3,6, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,36 (m, 3 H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 3 H), 2,25-2,21 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 4H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₈H₂₄F₃N₅O₃S; 447,155, theo thực nghiệm (M + H⁺); 448,3.

Ví dụ tham khảo 28 và 29: (3R) và (3S)-1-[(cis-3-[metyletyl(7H-pyropyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xycloxyxyclobutyl)metyletyl)sulfonyl]pyrolidinpyrolidin-3-carbonitrilnitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (tổng cộng 330mg) được điều chế bằng cách sử dụng pyrolidin-3-carbonitril được làm giàu dưới dạng hỗn hợp scalemic theo tỷ lệ 80:20 của chất đồng phân đối ảnh (3R)-pyrolidin-3-carbonitril và (3S)-pyrolidin-3-carbonitril trong bước sulfonyl hóa và được loại nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong Ví dụ 19, bước 2. Hợp chất thu được được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của ete dầu mỏ và ethyl axetat (10:1 đến 1:10). LC/MS m/z=375,2 (M+1). Các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng phương pháp sắc ký chất lỏng điều chế siêu tới hạn:

Chất đồng phân đối ảnh 3R (28): 178mg. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 7,06 (d, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 5,19-5,10 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 3 H), 3,33 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 3 H), 2,69-2,66 (m, 3 H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,14-2,11 (m,

2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{17}H_{22}N_6O_2S$; 374,15, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 375,2. HPLC không đối xứng: thời gian lưu = 2,65 phút

Chất đồng phân đối ảnh 3*S* (29): 31 mg. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,31 (s, 1H), 7,06 (d, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 5,19-5,10 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 3 H), 3,33 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 3 H), 2,69-2,66 (m, 3 H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,14-2,11 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{17}H_{22}N_6O_2S$; 374,15, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 375,2. HPLC không đối xứng: thời gian lưu = 2,53 phút.

Ví dụ tham khảo 30: *N*-{*cis*-3-[(*butylsulfonyl*)metyl]xyclobutyl}-*N*-metyl-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin

Bước 1: *N*-{*cis*-3-[(*butylthio*)metyl]xyclobutyl}-*N*-metyl-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin

Dung dịch chứa *cis*-[3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metyl 4-metylbenzensulfonat thu được từ Ví dụ 25, bước 4 (23g, 42,6mmol) được khuấy trong *N*-metylpyrrolidin (100ml). Tiếp đó, 1,8-diazabicycloundec-7-en (12,8g, 85,2mmol) và 1-butanthiol (7,8g, 85,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Nước (200ml) và etyl axetat (500ml) được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 500ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và cô. Phần cặn được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của diclometan và metanol (100:0 đến 90:10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,8g, 91%). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{16}H_{24}N_4S$; 304,172, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 305,3.

Bước 2: *N*-{*cis*-3-[(*butylsulfonyl*)metyl]xyclobutyl}-*N*-metyl-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin

N-{*cis*-3-[(*butylthio*)metyl]xyclobutyl}-*N*-metyl-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin (12g, 39,5mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của tetrahydrofuran (200ml), etanol (200ml) và nước (200ml). Kali peroxomonosulfat (48,6g, 79,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc; chất rắn được rửa bằng hỗn hợp của tetrahydrofuran (40ml), etanol (40ml) và

nước (20ml). Nước lọc được xử lý bằng dung dịch natri bisulfit 10% trong nước (200ml) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH tới ~7. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 800ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và cô trong chân không. Phần cặn thô được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của diclometan và metanol (100:0 đến 95:5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,4g, 86%). ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): (8,13 (s, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,70-6,69 (m, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,65-2,63 (m, 3 H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,03-0,99 (m, 3 H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$; 336.1,162, theo thực nghiệm (M theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 337,3.

Ví dụ tham khảo 31: *N-metyl-N-(trans-3-((propylsulfonyl)metyl)xyclobutyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin*

Hợp chất này được điều chế dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân cis và trans (50mg) bằng cách bắt đầu từ cis và trans-[3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metyl 4-metylbenzen sulfonat (cis/trans = 10:1) (Ví dụ 25, bước 4), theo quy trình tương tự với quy trình nêu trong Ví dụ 30, Bước 1 và 2, sử dụng propan-1-thiol thay cho butan-1-thiol trong bước 2. Hỗn hợp của chất đồng phân cis và trans này được tinh chế bằng cách sắc ký chất lỏng tính năng cao đảo pha, rửa giải bằng gradien của nước và axetonitril (95:5 đến 5:95). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$; 322,15, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 323,2.

Sau đó, chất đồng phân cis và trans được tách bằng cách sắc ký chất lỏng điều chế siêu tới hạn.

chất đồng phân trans (31), 12 mg: ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,12 (s, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 5,45-5,41 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,11-3,09 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,12-1,10 (m, 3 H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$; 322,15, theo thực nghiệm ($\text{M} + \text{H}^+$); 323,2

chất đồng phân cis, 36 mg: ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): (8,12 (s, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,70-6,69 (m, 1H), 5,10-5,20 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,33-3,32 (m, 2H), 3,08-

3,04 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 3 H), 2,24-2,22 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,13-1,09 (m, 3 H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{15}H_{22}N_4O_2S$; 322,15, theo thực nghiệm (M theo thực nghiệm (M + H⁺); 323,2.

Ví dụ tham khảo 32: *N*-(*cis*-3-{[(2-*xyclopropyletyl*)sulfonyl]metyl}*xyclobutyl*)-*N*-metyl-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin

Bước 1: *N*-(*cis*-3-{[(2-*xyclopropyletyl*)sulfonyl]metyl}*xyclobutyl*)-*N*-metyl-7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin

Nitơ được sục qua hỗn hợp của S-{[*cis*-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}amino)*xyclobutyl*]metyl}etanthioat, Ví dụ 25, bước 5 (190mg, 0,43mmol) và kali carbonat (129mg, 0,94mmol) trong metanol (10ml) ở nhiệt độ 0°C trong 2 phút. 2-*xyclopropyletyl* 4-metylbenzensulfonat (159mg, 1,53mmol) được bổ sung vào và dung dịch này được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Diclometan (30ml) và nước (20ml) được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng diclometan (2 x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký lớp mỏng điều chế sử dụng etyl axetat-ete dầu mỏ (1:2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (62mg, 31%). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{24}H_{30}N_4O_2S_2$; 470,18, theo thực nghiệm (M + H⁺); 471,1

Bước 2: *N*-(*cis*-3-{[(2-*xyclopropyletyl*)sulfonyl]metyl}*xyclobutyl*)-*N*-metyl-7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin

Hỗn hợp của *N*-(*cis*-3-{[(2-*xyclopropyletyl*)sulfonyl]metyl}*xyclobutyl*)-*N*-metyl-7-[(4-metylphenyl)-sulfonyl]-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin (24mg, 0,051mmol) và kali peroxomonosulfat (49mg, 0,079mmol) trong tetrahydrofuran (1,2ml), nước (0,6ml) và etanol (1,2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung dịch natri bisulfite được bổ sung, sau đó bổ sung diclometan (20ml). Lớp nước được chiết bằng diclometan (2 x 20ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được chiết bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô. Chất thô này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{24}H_{30}N_4O_4S_2$; 502,17, theo thực nghiệm (M + H⁺); 503,3

Bước 3: *N*-(*cis*-3-{[(2-*xyclopropyletyl*)sulfonyl]metyl}*xyclobutyl*)-*N*-metyl-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin

Hỗn hợp của N-(cis-3-{[(2-xyclopropyletyl)sulfonyl]metyl}xylobutyl)-N-metyl-7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (49mg, 0,097mmol) và lithi hydroxit (30mg, 1,3mmol) trong nước (5ml) và etanol (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Tiếp đó, diclometan (20ml) được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng diclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký chất lỏng tính năng cao đảo pha sử dụng gradien của nước và axetonitril (95:5 đến 5:95) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,12 (s, 1H), 7,13 (d, 2 H), 6,70 (d, 2 H), 5,12-5,09 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,34-3,33 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 3 H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 2H), 0,89-0,86 (m, 2H), 0,56-0,52 (m, 2H), 0,18-0,17 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₇H₂₄N₄O₂S; 348,16, theo thực nghiệm (M + H⁺); 349,1.

Ví dụ tham khảo 33: N-[cis-3-({[(3,3-difloxylobutyl)metyl]sulfonyl}-metyl)xylobutyl]-N-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

Bước 1: N-[cis-3-({[(3,3-difloxylobutyl)metyl]sulfonyl}metyl)xylobutyl]-N-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

Nitơ được sục qua hỗn hợp của S-{[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)-sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xylobutyl]metyl}etanthioat, Ví dụ 25, bước 5 (250mg, 0,56mmol) và kali carbonat (194mg, 1,41mmol) trong metanol (100ml) trong 2 phút ở nhiệt độ 0°C, sau đó bổ sung (3,3-difloxylobutyl)metyl 4-metylbenzensulfonat (được điều chế như mô tả trong WO2004/032834) (310mg, 1,12mmol). Hỗn hợp này khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (270mg, dạng thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₇H₂₂F₂N₄S; 352,15, theo thực nghiệm (M + H⁺); 353,2.

Bước 2: N-[cis-3-({[(3,3-difloxylobutyl)metyl]sulfonyl}metyl)xylobutyl]-N-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

Hỗn hợp của N-[cis-3-({[(3,3-difloxylobutyl)metyl]sulfonyl}-metyl)xylobutyl]-N-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (45mg, 0,13mmol) và kali peroxomonosulfat (157mg, 0,26mmol) trong hỗn hợp của tetrahydrofuran (20ml),

nước (10ml) và etanol (20ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó, dung dịch natri bisulfit trong nước được bổ sung vào, sau đó bổ sung diclometan (20ml). Lớp nước được chiết bằng diclometan (2 x 20ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được chiết bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký chất lỏng tính năng cao đảo pha sử dụng gradien nước-axetonitril (95:5 đến 5:95) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (34mg, 39%). ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,29 (s, 1H), 7,42 (d, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 4,86 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,39-3,33 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,76-2,71 (m, 4H), 2,53 (m, 2H), 2,37-2,34 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₇H₂₂F₂N₄O₂S; 384,14, theo thực nghiệm (M + H⁺); 385,1.

Ví dụ tham khảo 34A và 34B: (1*R*, 3*R*) và (1*S*, 3*S*)-[({*cis*-3-[metyl(7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}metyl)sulfonyl]xyclopentancarbonitril

Hỗn hợp hợp chất nêu ở đề mục này (1*R*, 3*R*) và (1*S*, 3*S*)-3-[(*cis*-3-[metyl(7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-metyl)sulfonyl]xyclopentancarbonitril được điều chế từ S-{[*cis*-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metyl}etanthioat, Ví dụ 25, bước 5, theo quy trình nêu trong Ví dụ 30, bước 1 và 2.

Hợp chất nêu ở đề mục này (180mg) được tách bằng cách sắc ký chất lỏng điều chế siêu tới hạn bằng cột Chiralpak AS:

chất đồng phân đối ảnh (1*R*, 3*R*) 34A: 60mg, ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄): (8,12 (s, 1H), 7,13-7,12 (d, 1 H), 6,70-6,69 (d, 1 H), 5,17-5,11 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 5H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 4H), 2,37-2,13 (m, 6H), 2,03-1,91 (m, 1H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₇H₂₂F₂N₄O₂S; 373,16, theo thực nghiệm (M + H⁺); 374,1.

chất đồng phân đối ảnh (1*S*, 3*S*) 34B: 27mg, LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₇H₂₂F₂N₄O₂S; 373,16, theo thực nghiệm (M + H⁺); 374,1.

Hợp chất trung gian 3-xyanoxyclopentyl 4-metylbenzensulfonat sử dụng trong bước 1 được điều chế như thể hiện dưới đây:

3-xyanoxyclopentyl 4-metylbenzensulfonat

4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (6,9g, 36mmol) và N,N-dimetylpyridin-4-amin (100 mg) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 3-hydroxyxyclopentan-

carbonitril (*J. Org. Chem.* 2007, 72, 7423) (2g, 18mmol) và trietylamin (5,5g, 54mmol) trong diclometan (100ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ và tiếp đó hỗn hợp này được tôi bằng cách bổ sung dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước (20ml). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (4 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat và cô. Phần cặn được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng hỗn hợp của ete dầu mỏ và etyl axetat (1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (0,5g, hiệu suất 11%). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{13}H_{15}NO_3S$; 265,08, theo thực nghiệm ($M + 23$); 287,9.

Ví dụ tham khảo 35: *N-metyl-N-[cis-3-({[1-(propan-2-yl)pyrrolidin-3-yl]sulfonyl}metyl)xyclobutyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin raxemic*

Bước 1: *tert-butyl 3-({[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metyl}sulfanyl)pyrrolidin-1-carboxylat*

Dung dịch chứa cis-[3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metyl 4-metylbenzensulfonat thu được từ Ví dụ 25, bước 4 (2g, 3,7mmol) được khuấy trong N-metylpyrrolidin (40ml). 1,8-diazabixycloundex-7-en (1,13g, 7,4mmol) và tert-butyl este của axit 3-mercaptopyrrolidin-1-carboxylic (1,13g, 5,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Nước (200ml) và etyl axetat (500ml) được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 500ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (2,6g, 118%). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{28}H_{37}N_5O_4S_2$; 571,23, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 572,1.

Bước 2: *N-metyl-7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-N-{cis-3-[(pyrrolidin-3-yl)sulfanyl]metyl]-xyclobutyl}-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-amin*

Dung dịch chứa tert-butyl 3-({[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metyl}sulfanyl)pyrrolidin-1-carboxylat (2,6g, 4,5mmol) trong metanol (15ml) được bổ sung dung dịch axit clohydric 3M trong metanol (40ml). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch này được cô để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế

bằng cách sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của diclometan và metanol (100:0 đến 85:15) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (1,7g, 52%). ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4): δ 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, 2 H), 7,56 (d, 1 H), 7,37 (d, 2 H), 6,88 (d, 1 H), 4,95-4,87 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,04-3,96 (m, 1H), 2,92-2,9 (m, 1H), 2,72-2,01 (m, 3 H), 2,50-2,43 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,98-1,65 (m, 1H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$; 471,18, theo thực nghiệm ($M + 23$): 494.

Bước 3: *N*-metyl-7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-*N*-[cis-3-({[1-(propan-2-yl)pyrrolidin-3-yl]sulfanyl)metyl]xyclobutyl]-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin

Dung dịch chứa *N*-metyl-7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-*N*-{cis-3-[(pyrrolidin-3-yl)sulfanyl)metyl]xyclobutyl}-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin (472mg, 1mmol) trong diclometan (50ml) được bổ sung axeton (174mg, 3mmol), rây phân tử 4Å (40mg) và natri xyanobohydrua (189mg, 3mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, tiếp đó pha loãng bằng diclometan (70ml) và nước (70ml). Lớp nước được chiết bằng diclometan (2 x 50ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (500mg, hiệu suất 97%) dưới dạng dầu không màu. LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$; 513,22, theo thực nghiệm ($M + \text{H}^+$); 514,1.

Bước 4: *N*-metyl-7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-*N*-[cis-3-({[1-(propan-2-yl)pyrrolidin-3-yl]sulfanyl)metyl]xyclobutyl]-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin

Hỗn hợp của *N*-metyl-7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-*N*-[cis-3-({[1-(propan-2-yl)pyrrolidin-3-yl]sulfanyl)metyl]xyclobutyl]-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amin (500mg, 1,0mmol) và kali peroxomonosulfat (1,23g, 2,0mmol) trong tetrahydrofuran (20ml), nước (10ml), và etanol (20ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100ml) và nước (50ml). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (420mg, 90%). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$; 545,21, theo thực nghiệm ($M + \text{H}^+$): 546,3.

Bước 5: *N-metyl-N-[cis-3-({[1-(propan-2-yl)pyrrolidin-3-yl]sulfonyl}metyl)-xyclobutyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin*

Hỗn hợp của *N-metyl-7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-N-[cis-3-({[1-(propan-2-yl)pyrrolidin-3-yl]sulfonyl}metyl)xyclobutyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin* (330mg, 0,6mmol) và lithi hydroxit (126mg, 3mmol) trong hỗn hợp của nước (5ml) và etanol (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô lại và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký chất lỏng tính năng cao đảo pha sử dụng gradien của nước và axetonitril (95:5 đến 5:95) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (89mg, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (s, 1H), 7,07 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 5,13 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,33 (s, 3H) 3,05-3,22 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,78 - 2,87 (m, 1H), 2,58-2,77 (m, 4H), 2,50 (m, 1H), 2,19-2,34 (m, 2H), 2,06-2,19 (m, 2H), 1,12 (d, 6H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₉H₂₉N₅O₂S; 391,20, theo thực nghiệm (M + H⁺); 392,3.

Ví dụ tham khảo 36: *N-(cis-3-{{[3-clo-4-flophenyl]sulfonyl}metyl}xyclobutyl)-N-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin*

Bước 1: *N-(cis-3-{{[3-clo-4-flophenyl]sulfanyl}metyl}xyclobutyl)-N-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin*

Dung dịch chứa 3-clo-4-flothiophenol (93mg, 0,55mmol) trong tetrahydrofuran (1,5ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 50% trong nước (44mg, 0,55mmol) và etanol (1,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch chứa *cis*-[3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)-xyclobutyl]metyl 4-metylbenzensulfonat thu được từ Ví dụ 25, bước 4 (200mg, 0,37mmol) trong tetrahydrofuran (1,5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp kết hợp này được gia nhiệt ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng cột silic oxit, rửa giải bằng gradien của heptan và etyl axetat (90:10 đến 0:100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (69mg, 49,6%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (s, 1H), 7,39 (dd, 1 H), 7,28 (s, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,00 (d, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 4,97-5,07 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,43-2,52 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 2H).

Bước 2: *N-(cis-3-[(3-clo-4-flophenyl)sulfonyl]metyl}xyclobutyl)-N-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin*

Dung dịch chứa *N-(cis-3-[(3-clo-4-flophenyl)sulfanyl]metyl}xyclobutyl)-N-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin* (75mg, 0,2mmol) trong diclometan (10ml) được bổ sung axit 3-clobenzoperoxoic (107 mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô. Phần cặn thô được sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien của diclometan và dung dịch amoniac 2M trong metanol (80:20) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (48mg, 59,2%). ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄): δ 8,31 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,81-7,83 (m, 1H) 7,37-7,27 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,18-5,10 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,32 (m, 5H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₁₈H₁₈ClFN₄O₂S; 408,08, theo thực nghiệm (M + H⁺); 409

Ví dụ tham khảo 37: *2-[(cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl)metyl] sulfonyl]pyridin-4-carbonitril*

Bước 1: *2-([cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metyl}sulfanyl)pyridin-4-carbonitril*

1,8-diazabixycloundex-7-en (24,6g, 161mmol) và 2-mercapto-isonicotinonitril (16,1g, 118mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa [cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]-metyl metansulfonat (50g, 110mmol) trong N-metylpyrolidin (250ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C qua đêm. 2-mercaptoisonicotinonitril (8,1g, 59mmol) lại được bổ sung vào để phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C và tôi bằng cách bổ sung nhỏ giọt nước. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (45,8g, 82,8%). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất C₂₅H₂₄N₆O₂S₂; 504,14, theo thực nghiệm (M + H⁺); 505,1

Bước 2: *2-[(cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl)metyl]-sulfanyl]pyridin-4-carbonitril*

Dung dịch chứa *2-([cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]metyl}sulfanyl)pyridin-4-carbonitril* (45,3g, 89,8mmol) trong tetrahydrofuran (180ml) được bổ sung dung dịch tetrabutylamoni

florua 1M trong tetrahydrofuran (269ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới hồi lưu trong 6 giờ và tiếp đó làm nguội tới nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung nhỏ giọt trong 45 phút. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng hỗn hợp của 20% tetrahydrofuran (33ml) và nước (97ml). Bánh lọc ướt được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (25g, 79%). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{18}H_{18}N_6S_2$; 350,13, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 351,1

Bước 3: 2-[(*cis*-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl)metyl)sulfonyl]pyridin-4-carbonitril

Kali peroxomonosulfat (236,8g, 385,2mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp của 2-[(*cis*-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl)metyl)sulfonyl]pyridin-4-carbonitril (22,5g, 64,2mmol) trong metanol (337ml) và nước (56ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 3°C trong 20 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng cách sử dụng dung dịch natri bisulfat 10% trong nước (40ml) và huyền phù đặc tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch kali carbonat 10% được bổ sung cho đến khi độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 5. Chất này được lọc và rửa bằng nước. Bánh lọc ướt được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 40°C để thu được chất rắn màu trắng nhạt. Chất này được hòa tan trong tetrahydrofuran (50ml) và gia nhiệt hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và lọc để thu hồi chất rắn, chất này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 40°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu nâu vàng nhạt (17,3g, 70,46%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11,97 (s, 1H), 8,95 (d, 1 H), 8,33-8,28 (m, 2H), 7,81 (d, 1 H) 7,1 (d, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 5,13-5,08 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,54-2,48 (m, 3 H), 2,09-2,07 (m, 2H). LC/MS (khối lượng chính xác) theo lý thuyết đối với hợp chất $C_{18}H_{18}N_6O_2S_2$; 382,12, theo thực nghiệm ($M + H^+$); 383,1.

Ví dụ 38. 2-metyl-N-{*cis*-3-[metyl(7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-1,3-thiazol-5-sulfonamit

Bước 1: 2-metyl-N-[*cis*-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)xyclobutyl]-1,3-thiazol-5-sulfonamit

Triethylamin (62,0g, 0,613mol) được bổ sung vào dung dịch chứa cis-N-metyl-N-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylxyclobutan-1,3-diamin hydroclorua (22,2g, 0,102mol) trong diclometan (250ml). 2-metylthiazol-5-sulfonyl clorua (28,0g, 0,142mol) trong diclometan (250ml) được bổ sung trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp phản ứng. Sau 1,5 giờ, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất rắn tạo ra được hòa tan trong hỗn hợp etylaxetat:diclometan 4:1 (400ml). Dung dịch này được lọc qua lớp silic oxit 40g, rửa bằng etylaxetat (800ml) và diclometan (100ml). Dung môi trong nước lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được chất rắn (59g). Chất rắn này được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel, rửa giải bằng diclometan:etylaxetat 1:1 đến etylaxetat nguyên chất để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (44,4g, 81%); m/z (CI) 533 [M+H]⁺.

Bước 2: *2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-1,3-thiazol-5-sulfonamit*

Lithi hydroxit (12,1g, 0,505mol) trong nước (290ml) được bổ sung vào 2-metyl-N-[cis-3-(metyl{7-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)-xyclobutyl]-1,3-thiazol-5-sulfonamit (43,8g, 82,2mmol) trong rượu isopropyl (435ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt tới 60°C qua đêm. Sau khi làm nguội tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng nước (145ml). Nước lọc được điều chỉnh độ pH đến 6-7 bằng dung dịch axit clohydric 6M trong nước. Huyền phù đặc tạo ra được cô dưới áp suất giảm. Nước (370ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được làm lạnh tới 0°C. Sản phẩm được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước lạnh (150ml), tiếp đó sấy trong chân không ở nhiệt độ 60°C qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25,0g, 80%); ¹H NMR (DMSO-d₆): (11,66-11,71 (1 H), 8,44-8,47 (1 H), 8,11-8,08 (2 H), 7,16-7,17 (1 H), 6,63-6,65 (1 H), 4,86-4,94 (1 H), 3,58-3,68 (1 H), 3,22 (3 H), 2,74 (3 H), 2,40-2,46 (2 H), 2,10-2,18 (2H). m/z (CI) 379 [M+H]⁺.

Thử nghiệm hoạt tính sinh học

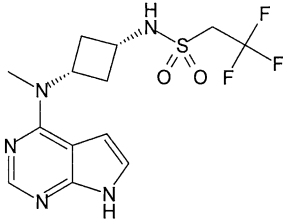
Thử nghiệm đối với enzym JAK Caliper ở nồng độ ATP 1mM

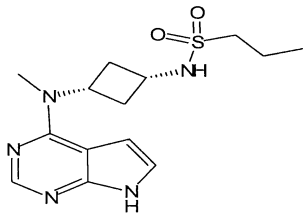
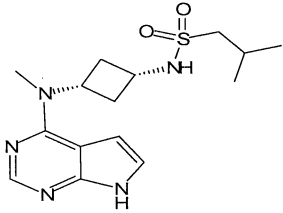
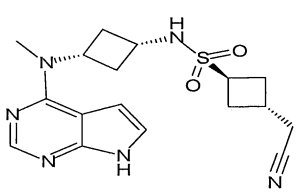
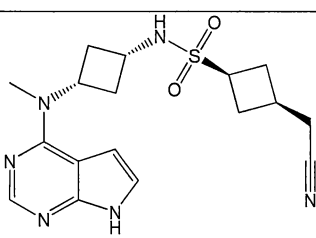
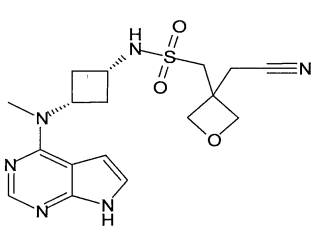
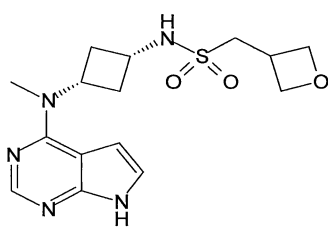
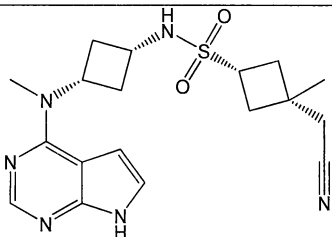
Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO) tới nồng độ dung dịch gốc bằng 30mM. Dãy các dung dịch pha loãng nửa loga 11 điểm được tạo ra trong DMSO với nồng độ cao nhất bằng 600μM. Đã chứa hợp chất thử nghiệm cũng

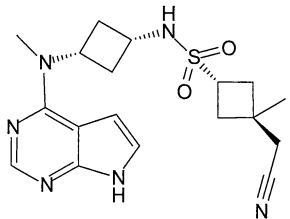
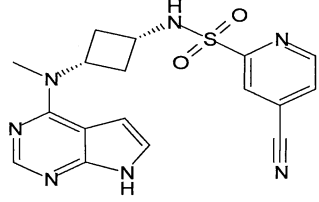
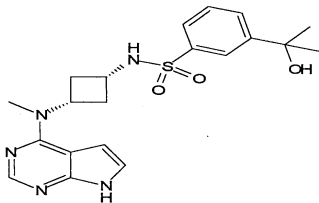
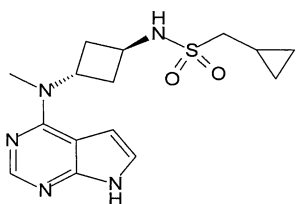
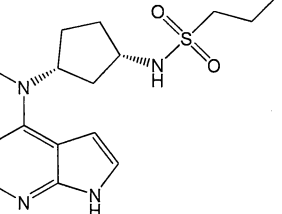
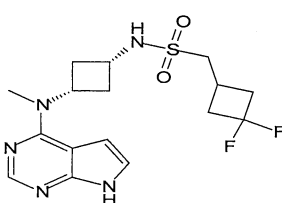
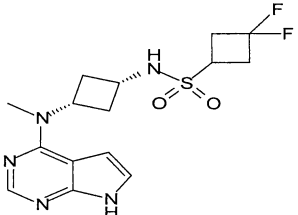
có các lỗ đối chứng dương chứa chất ức chế đã biết để làm mẫu có mức độ ức chế 100% và lỗ đối chứng âm chứa DMSO để làm mẫu không có tác dụng ức chế. Đĩa chứa hợp chất được pha loãng 1 đến 60 lần để nồng độ hợp chất thử nghiệm cuối bằng 10 μ M và nồng độ DMSO bằng 2%.

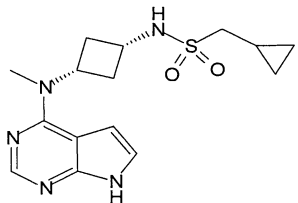
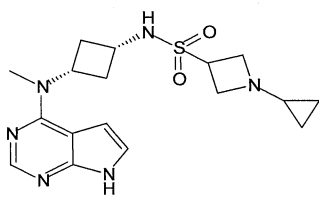
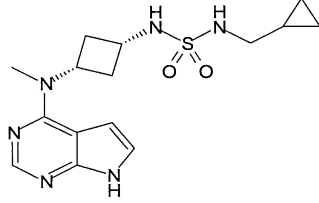
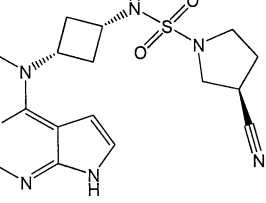
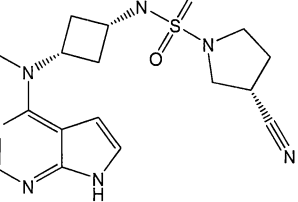
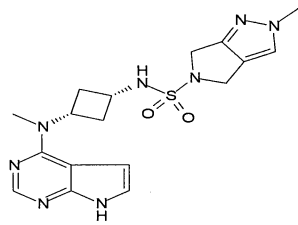
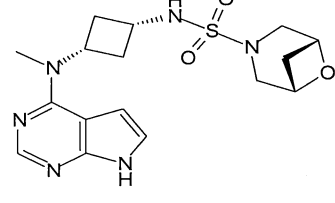
Chất thử nghiệm và chất đối chứng được bổ sung vào đĩa có 384 lỗ. Hỗn hợp phản ứng chứa 20mM HEPES, độ pH=7,4, 10mM magie clorua, 0,01% albumin huyết thanh bò (bovine serum albumin: BSA), 0,0005% Tween 20, 1mM ATP và 1 μ M cơ chất peptit. Các thử nghiệm đối với JAK1 và TYK2 chứa 1 μ M peptit IRStide (5FAM-KKSRGDYMTMQID) và các thử nghiệm đối với JAK2 và JAK3 chứa 1 μ M peptit JAKtide (FITC-KGGEEEEYFELVKK). Các thử nghiệm này được khơi mào bằng cách bổ sung 20nM enzym JAK1, 1nM JAK2, 1nM JAK3 hoặc 1nM TYK2 và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ đối với JAK1, 60 phút đối với JAK2, 75 phút đối với JAK3 hoặc 135 phút đối với TYK2. Nồng độ enzym và thời gian ủ được tối ưu đối với mỗi chế phẩm enzym mới và được thay đổi nhẹ theo thời gian để đảm bảo mức độ phosphoryl bằng 20%-30%. Thử nghiệm được ngừng với nồng độ cuối bằng 10mM EDTA, 0,1% chất phản ứng phủ và 100mM HEPES, độ pH=7,4. Các đĩa thử nghiệm được đặt trên thiết bị Caliper Life Science Lab Chip 3000 (LC3000), và mỗi lỗ được lấy mẫu bằng cách sử dụng điều kiện tách thích hợp để xác định peptit phosphoryl hóa và peptit không phosphoryl hóa.

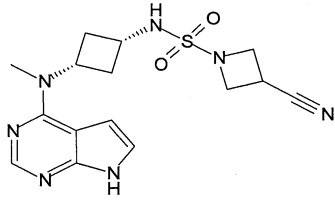
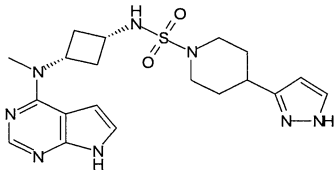
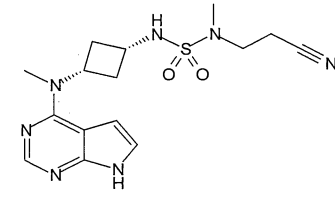
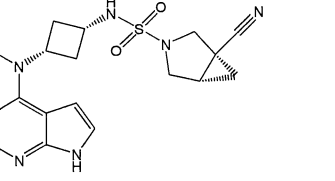
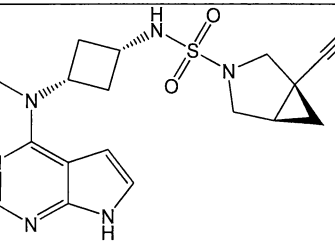
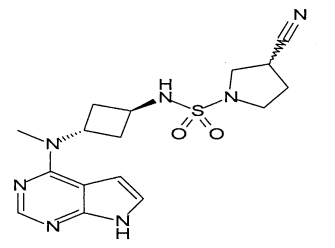
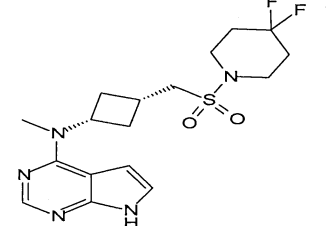
Bảng 1. Dữ liệu thử nghiệm enzym JAK Caliper™ ở nồng độ ATP 1mM.

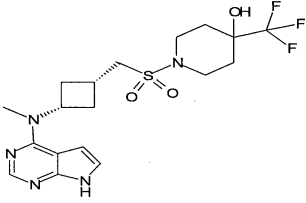
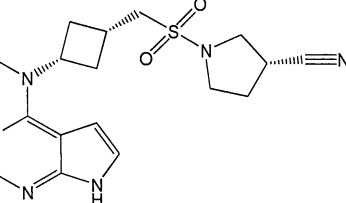
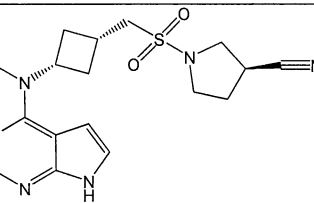
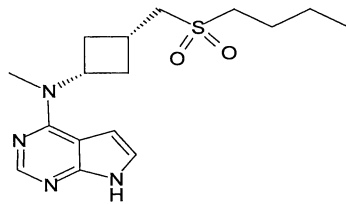
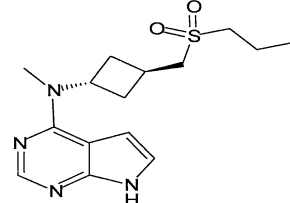
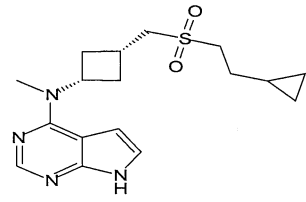
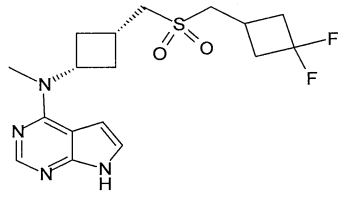
Cấu trúc	Ví dụ	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	Tyk2 IC ₅₀ (nM)
	1	22	381	>9220	1020

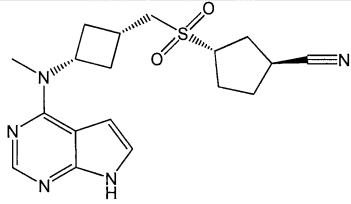
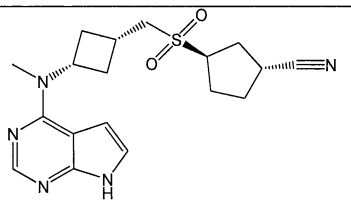
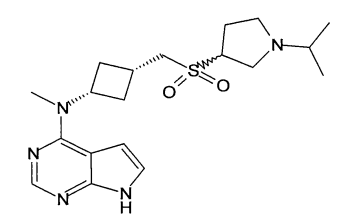
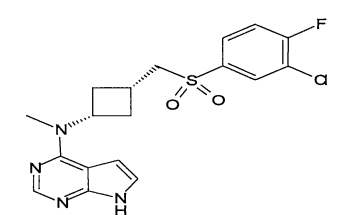
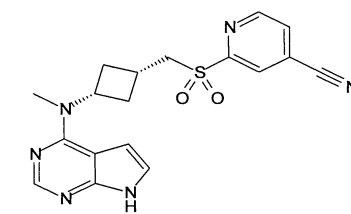
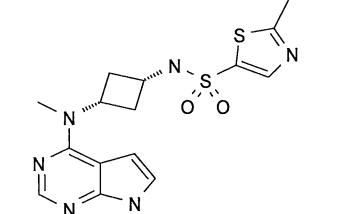
	2	29	803	>10000	1250
	3	14	542	>10000	479
	4B	6	607	>10000	965
	4A	18	1400	>10000	2710
	5	6	313	8090	878
	6	28	933	>10000	2380
	7A	31	2020	>10000	5240

	7B	16	750	>10000	2440
	8	3	700	>10000	260
	9	231	5630	>10000	6670
	10	1030	7180	>10000	>10000
	11	29	574	5950	2040
	12	6	413	>9670	770
	13	5	177	8840	323

	14	42	1200	>10000	1870
	15	6	597	>10000	4910
	16	51	1100	>10000	1780
	17A	5	308	>10000	337
	17B	13	434	>9770	1120
	18	46	1080	>10000	7380
	19	34	1150	>10000	2030

	20	4	171	5500	332
	21	1	52	3120	365
	22	22	412	>10,000	1190
	23	8	551	>10000	565
	27	17	987	>10000	1970
	24	241	3370	>10000	7870
	25	9	373	>10000	713

	26	6	88	1880	358
	28	5	179	5270	444
	29	17	372	>9930	1100
	30	9	220	>6710	553
	31	67	946	>10000	3610
	32	14	426	>10000	1460
	33	5	161	6570	582

	34B	9	309	>10000	840
	34A	37	801	>10000	3280
	35	106	3760	>10000	>10000
	36	4	85	3190	242
	37	6	569	>8880	418
	38	4,6	512	>10000	546

Thử nghiệm phosphoryl hóa STAT3 cảm ứng bằng HWB INF alpha

Hợp chất thử nghiệm được điều chế dưới dạng dung dịch gốc 30mM trong 100% DMSO, và tiếp đó pha loãng tới 5mM. Dãy các dung dịch pha loãng 2,5 lần 10

điểm được tạo ra trong DMSO với nồng độ cao nhất là 5mM. Pha loãng tiếp bằng cách bổ sung 4µl dung dịch hợp chất thử nghiệm nêu trên vào 96µl PBS với nồng độ cao nhất bằng 200µM.

Đĩa polypropylen 96 lỗ (VWR 82007-292) được bổ sung 90µl HWB cho mỗi lỗ, sau đó bổ sung 5µl dung dịch hợp chất thử nghiệm điều chế được ở trên để thu được nồng độ cao nhất bằng 10µM. Đĩa này được trộn và ủ trong 45 phút ở nhiệt độ 37°C. Mỗi lỗ được bổ sung 5µl IFN alpha của người (Universal Type I IFN, R&D Systems #11200-2; nồng độ cuối bằng 5000U/ml) hoặc D-PBS (mẫu đối chứng không được kích thích), trộn và ủ trong 15 phút ở nhiệt độ 37°C. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch đệm phân giải/cố định [dung dịch đệm phân giải/cố định BD Phosflow 5x (BD #558049)] vào tất cả các lỗ với lượng 1000µl/lỗ và ủ trong 20 phút ở nhiệt độ 37°C; sau khi rửa bằng dung dịch đệm FACS [D-PBS (Invitrogen cat# 14190) chứa 0,1% BSA và 0,1% natri azit], 400µl hỗn hợp 90% metanol/nước được làm lạnh bằng nước đá được bổ sung vào mỗi lỗ và ủ trên nước đá trong 30 phút. Rửa một lần nữa bằng dung dịch đệm FACS lạnh và cuối cùng tất cả các mẫu được tái tạo hỗn dịch trong kháng thể tiếp hợp kháng phospho-STAT3 Alexa Fluor 647 (pY705) (BD #557815) ở tỷ lệ pha loãng 1:125 trong dung dịch đệm FACS với lượng 250µl/lỗ. Sau khi ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C, tất cả các mẫu được chuyển vào đĩa polypropylen có đáy hình chữ U có 96 lỗ (Falcon #353077) và kiểm tra bằng máy đếm tế bào theo dòng. IC₅₀ thu được của các hợp chất nêu trong Ví dụ 1 đến 9, 11 đến 23, 25 đến 38 nằm trong khoảng từ 22 đến 2610nM.

Thử nghiệm tăng sinh tế bào T của chó *in vitro*

Sự hoạt hóa tế bào T đóng vai trò quan trọng trong nhiều rối loạn viêm và tự miễn khác nhau cũng như bệnh hen, bệnh dị ứng và bệnh ngứa. Do sự hoạt hóa tế bào T có thể được kích hoạt một phần bởi cytokin truyền tín hiệu qua con đường JAK-STAT, chất ức chế JAK có thể là hữu hiệu đối với các bệnh liên quan đến sự hoạt hóa tế bào T bất thường này.

Phương pháp: máu toàn phần của chó được lấy từ 29 con chó Beagle và 23 con chó giống hỗn hợp vào ống chứa natri heparin. Máu toàn phần (20µl) được cấy vào các đĩa có 96 lỗ (Costar 3598) chứa 180µl môi trường (RPMI 1640, Gibco #21870-076, chứa 1% huyết thanh bào thai bò được bất hoạt bằng nhiệt, Gibco #10082-39, 292µg/ml L-glutamin, Gibco #250030-081, 100 u/ml penixilin và 100µg streptomycin-

in/ml, Gibco #15140-122) và chứa chất dẫn thuốc làm đối chứng hoặc hợp chất thử nghiệm (0,001 đến 10 μ M), concanavalin A (ConA; 1 μ g/ml, Sigma C5275), và interleukin-2 của chó (IL-2; 50 ng/ml, R&D Systems 1815-CL/CF). Các lỗ chứa máu toàn phần, môi trường cùng với chất dẫn thuốc làm đối chứng và không chứa ConA hoặc IL-2 được sử dụng làm các lỗ đối chứng nền. Các đĩa thử nghiệm được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 48 giờ. Thymidin triti hóa với lượng 0,4 μ Ci/lỗ (Perkin Elmer, Net027A-005MC) được bổ sung trong 20 giờ nữa. Các đĩa được đông lạnh và sau đó làm tan bằng, rửa và lọc bằng cách sử dụng thiết bị thu hoạch tế bào BrandelmlR-96 và tấm lọc đã thấm ướt trước (Wallac 1205-401, Perkin Elmer). Tấm lọc được sấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ (lò đối lưu Precision 16EG) và cho vào các túi đựng mẫu lọc (Wallac 1205-411, Perkin Elmer) chứa 10ml chất nhấp nháy (Wallac 1205-440, Perkin Elmer). Các tấm lọc đã bịt kín được đếm trên máy đếm nhấp nháy chất lỏng LKB Wallac 1205 Betaplate. Dữ liệu được ghi bằng chương trình Gterm Betaplate program v1.1 và được biến đổi thành tỷ lệ phần trăm ức chế bằng cách sử dụng công thức sau:

$$100 - \frac{[(\text{cpm trung bình khi xử lý bằng được chất}) - (\text{cpm trung bình khi xử lý bằng BCK})]}{[(\text{cpm trung bình khi không xử lý bằng được chất}) - (\text{cpm trung bình khi xử lý bằng BCK})]} \times 100 = \% \text{ ức chế}$$

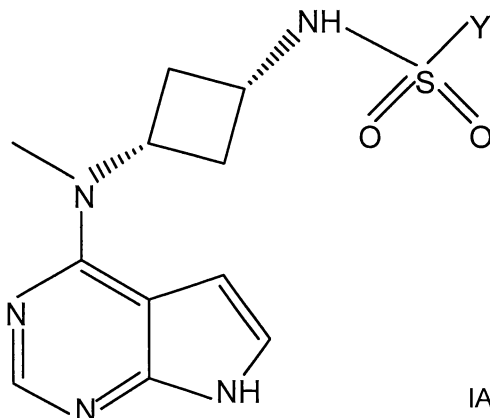
cpm= số đếm trong một phút

Dữ liệu được thể hiện bằng đồ thị theo tỷ lệ phần trăm ức chế bằng cách sử dụng chương trình GraphPad Prism 4.0, và đường cong IC₅₀ được làm khớp bằng cách sử dụng phương pháp phân tích điểm-điểm.

Hợp chất nêu trong Ví dụ 38 có IC₅₀ bằng 48,5nM trong thử nghiệm này. Dữ liệu này gợi ý rằng hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế hữu hiệu sự tăng sinh tế bào T, một dấu hiệu quan trọng của các bệnh do sự mất điều hòa JAK gây ra.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức IA có công thức cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Y là $-A-R^5$, trong đó A là một liên kết, $-(CH_2)_k-$ hoặc $-(CD_2)_k-$ và R^5 là C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, hoặc $-NR_a'R_b'$, hoặc cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng không no, no hoặc no một phần chứa tổng cộng năm đến mười một nguyên tử có từ một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, hoặc cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng này còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halo, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, CN, hydroxyl, CF_3 , $-OR_e$, $-NR_eR_f$, $-S(O)_pR_e$ và C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, $CONH_2$, và SO_2CH_3 , trong đó (a) R_a' và R_b' độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, hoặc (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, trong đó alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $R_{c'}$, hoặc (b) R_a' và R_b' cùng nhau tạo thành mạch chứa $-(CR_{c'}R_{d'})_j-$, trong đó $R_{c'}$ và $R_{d'}$ độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, aryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)aryl, heteroaryl, (C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh)heteroaryl, halo, CN, hydroxyl, CF_3 , $CONH_2$, $-OR_e$, $-NR_eR_f$, hoặc $-S(O)_pR_e$; trong đó R_e và R_f độc lập là hydro, đoteri, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó alkyl và

xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, CF_3 , và CONH_2 ;

j bằng 2, 3, 4 hoặc 5; k bằng 1, 2, 3, hoặc 4; và p bằng 0, 1 hoặc 2.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là một liên kết và R^5 là C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_3 - C_6 xycloalkyl hoặc aryl.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là một liên kết hoặc $-(\text{CH}_2)_k-$, và R^5 là C_3 - C_6 xycloalkyl trong đó C_3 - C_6 xycloalkyl này còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và CN trong đó alkyl và xycloalkyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, hydroxyl, CONH_2 , và SO_2CH_3 ; trong đó k bằng 1, 2, hoặc 3.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là một liên kết hoặc $-(\text{CH}_2)_k-$, và R^5 là cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng không no, no hoặc no một phần chứa tổng cộng năm đến mười một nguyên tử có từ một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl, hoặc cấu trúc vòng có một vòng hoặc hai vòng còn tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm đoteri, halo, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, CN, hydroxyl, CF_3 , $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{OR}_e$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_e$ và C_3 - C_6 xycloalkyl; trong đó k bằng 1, 2, hoặc 3.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

4-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}pyridin-2-sulfonamit;

2,2,2-triflo-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-etansulfonamit;

2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-propan-1-sulfonamit;

N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}propan-1-sulfonamit;

1-xyclopropyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-metansulfonamit;

3-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-azetidin-1-sulfonamit;

(1R,5S)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-6-oxa-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-sulfonamit;

(3R)-3-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-pyrolidin-1-sulfonamit;

(3S)-3-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-pyrolidin-1-sulfonamit;

1-(3,3-difloxy-clobutyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}metan-sulfonamit;

trans-3-(xyanometyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}xyclo-butansulfonamit;

cis-3-(xyanometyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}xyclobutan-sulfonamit;

(1S,5S)-1-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamit;

(1R,5R)-1-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamit;

3,3-diflo-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}xyclobutan-sulfonamit;

cis-3-(xyanometyl)-3-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-xyclobutansulfonamit;

trans-3-(xyanometyl)-3-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}xyclobutansulfonamit;

N-(2-xyanoetyl)-N-metyl-N'-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}sulfuric diamit;

3-(2-hydroxypropan-2-yl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}benzen-sulfonamit;

N-(xyclopropylmetyl)-N'-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}sulfuric diamit;

N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-4-(1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-sulfonamit;

2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-2,6-dihydropyrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-sulfonamit;

và,

2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-1,3-thiazol-5-sulfonamit; hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-metyl-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-1,3-thiazol-5-sulfonamit, hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-propan-1-sulfonamit, hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là trans-3-(xyanometyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}xyclobutansulfonamit hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1-(3,3-difloxy-clobutyl)-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}metansulfonamit hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 3,3-diflo-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}xyclobutansulfonamit hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (1S,5S)-1-xyano-N-{cis-3-[metyl(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]xyclobutyl}-3-azabixclo[3.1.0]hexan-3-sulfonamit hoặc muối được dụng của nó.

12. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

13. Thuốc thú y chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.